

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

**(11) 공개번호** 10-2013-0018418  
**(43) 공개일자** 2013년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 207/16 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)  
A61K 31/40 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7034290(분할)

(22) 출원일자(국제) 2005년02월24일  
심사청구일자 2013년01월25일

(62) 원출원 특허 10-2006-7017257  
원출원일자(국제) 2005년02월24일  
심사청구일자 2010년02월23일

(85) 번역문제출일자 2012년12월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/005795

(87) 국제공개번호 WO 2005/087731  
국제공개일자 2005년09월22일

(30) 우선권주장  
60/548,670 2004년02월27일 미국(US)

(71) 출원인  
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션  
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스  
트 링컨 애비뉴 126

(72) 발명자  
벤넷 프랭크  
미국 뉴저지 07016 크랜포드 키이쓰 제프리즈 애  
브뉴 38  
로베이 레이몬드 쥬.  
미국 플로리다 33178 마이애미 아파트먼트 1402  
노쓰웨스트 원헌드러드세븐쓰 애브뉴 4692  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
박병석, 서장찬

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **C형 간염 바이러스 NS3 세린 프로테아제의 억제제로서의 황 화합물**

### (57) 요약

본 발명은 HCV 프로테아제 억제 활성을 갖는 신규 화합물, 및 이러한 화합물의 제조 방법을 기술하고 있다. 다 른 양태에서, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이들을 사용하여 HCV 프로테아제와 관련된 질환을 치료하는 방법을 기술하고 있다.

(72) 발명자

**후앙 유후나**

미국 뉴저지 07090 웨스트필드 로저 애브뉴 132

**헨드라타 시스카**

미국 뉴저지 07033 케닐워쓰 피.오. 박스 116

**삭세나 애닐 케이.**

미국 뉴저지 07043 어퍼 몬클레어 비벌리 로오드 53

**보젠 스티븐 엘.**

미국 뉴저지 08873 소머셋 달리아 로오드 13

**리우 이-쑹**

미국 뉴저지 07960 모리스 타운쉽 알렉산드리아 로오드 34

**은조로게 에프. 조오지**

미국 뉴저지 07059 워렌 소프트우드 웨이 11

**벤카트라만 스리칸쓰**

미국 뉴저지 07095 우드브릿지 로아노크 스트리트 35

**첸 케빈 엑스.**

미국 뉴저지 08820 에디슨 글로리아 애브뉴 9

**산니그라히 마우수미**

미국 뉴저지 07901 섬밋 뉴 프로비던스 애비뉴 2

**아라사판 애속**

미국 뉴저지 08807 브릿지워터 라센 코오트 18

**기리자발라반 비요오어 엠.**

미국 뉴저지 07054 파시패니 메이플우드 드라이브 10

**벨라즈케즈 프란시스코**

미국 뉴저지 08809 클린턴 알렉산드리아 웨이 4

**네이어 라타**

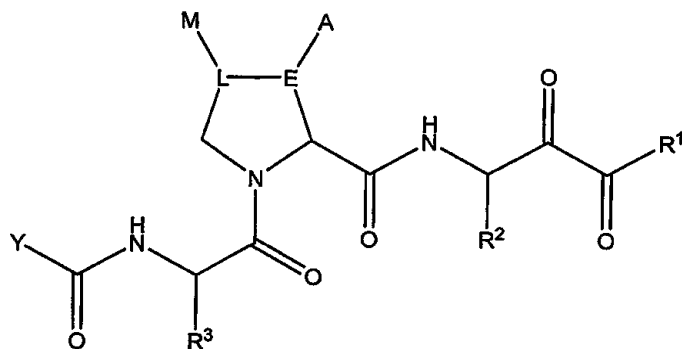
미국 뉴저지 08820 에디슨 다윈 불러바드 560

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 1의 화합물, 또는 이러한 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토포토머(tautomer) 및 라세메이트(racemate), 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:

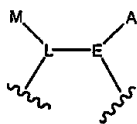
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

$R^1$ 은 H,  $OR^8$ ,  $NR^9R^{10}$  또는  $CHR^9R^{10}$ 이고, 여기서  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 H, 알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 아릴-, 헤테로알킬-, 헤테로아릴-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴알킬-, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

A 및 M은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 R, OR, NHR,  $NRR'$ , SR,  $SO_2R$  및 할로 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 A 및 M은 서로 연결되어 화학식 1에 나타난 상기 잔기



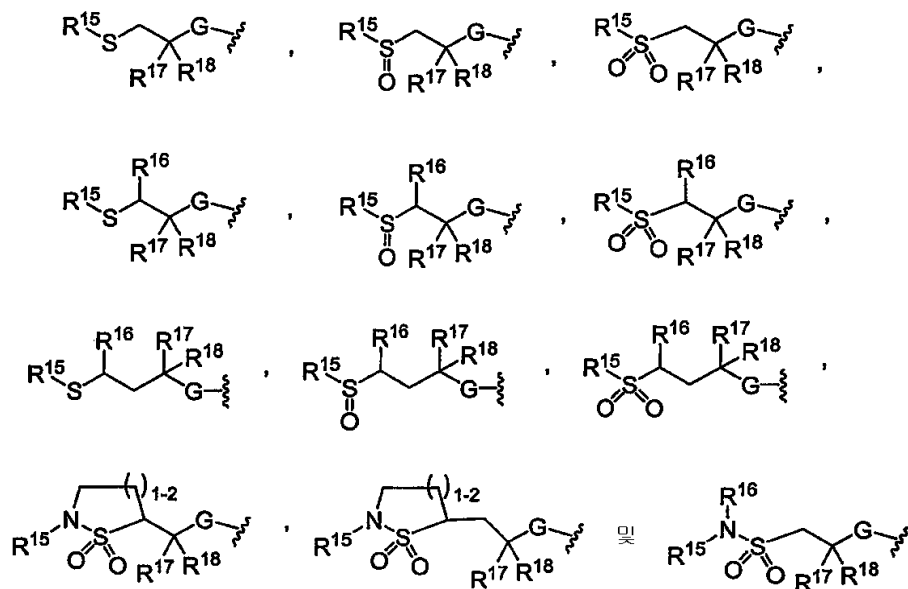
이 3-, 4-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 4 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 형성하며;

E는 C(H) 또는 C(R)이고;

L은 C(H), C(R),  $CH_2C(R)$  또는  $C(R)CH_2$ 이며;

R,  $R'$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는  $NRR'$ 중 R 및  $R'$ 는 서로 연결되어  $NRR'$ 가 4- 내지 8-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

Y는 하기 잔기 중에서 선택되며:



여기서, G는 NH 또는 O이고;

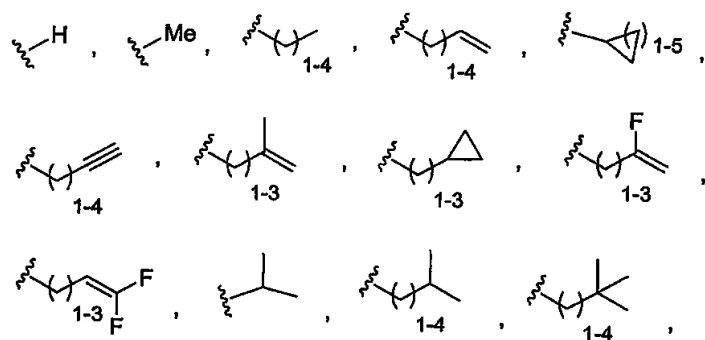
$R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 (i)  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 서로 연결됨으로써 4- 내지 8-원 사이클릭 구조물을 형성하고, (ii) 유사하게, 독립적으로  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 서로 연결되어 3- 내지 8-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서, 각각의 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 설포아미도, 알킬설포아미도, 아릴설포아미도, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 케토, 카복시, 카보알콕시, 카복사미도, 알콕시카보닐아미도, 알콕시카보닐옥시, 알킬우레이도, 아릴우레이도, 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있다.

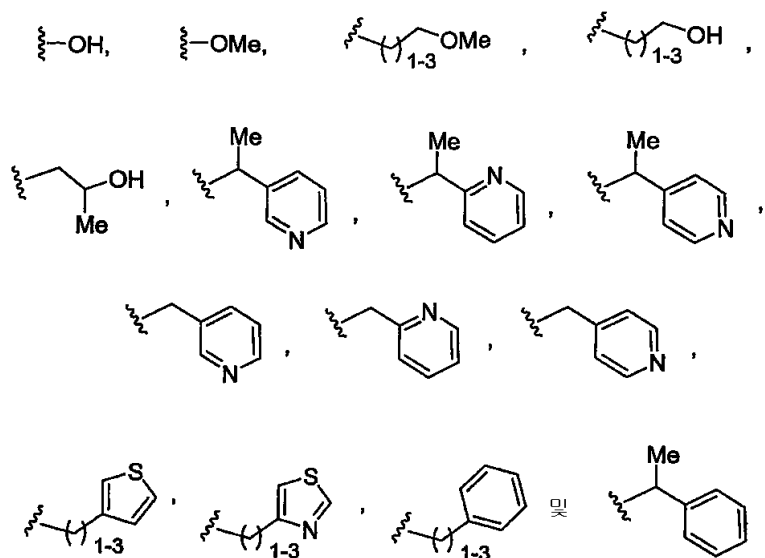
## 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^1$ 이  $NR^9R^{10}$ 이고, 여기서  $R^9$ 가 H이며,  $R^{10}$ 이 H 또는  $R^{14}$ (여기서,  $R^{14}$ 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬-아릴, 알킬-헤테로아릴, 아릴-알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로아릴-알킬이다)인 화합물.

## 청구항 3

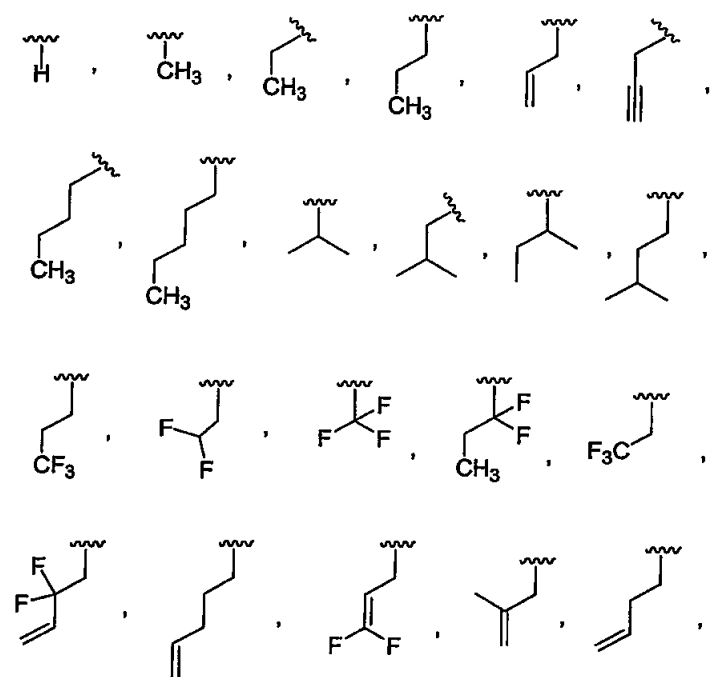
제2항에 있어서,  $R^{14}$ 가 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

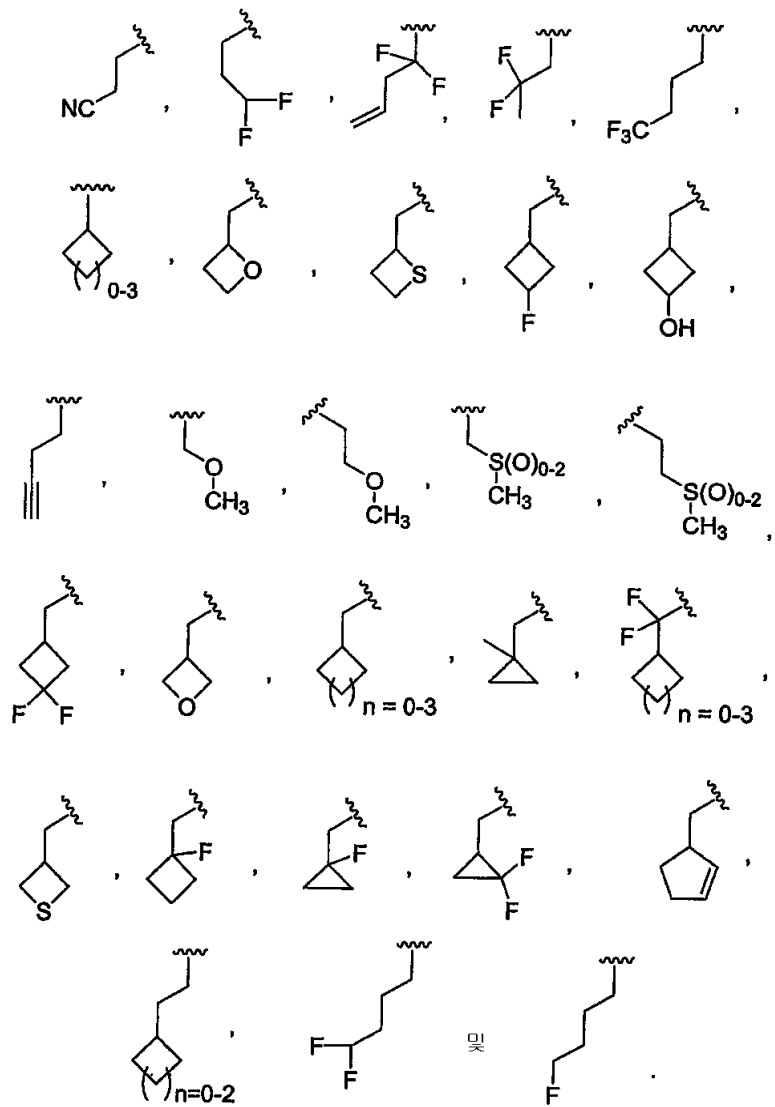




#### 청구항 4

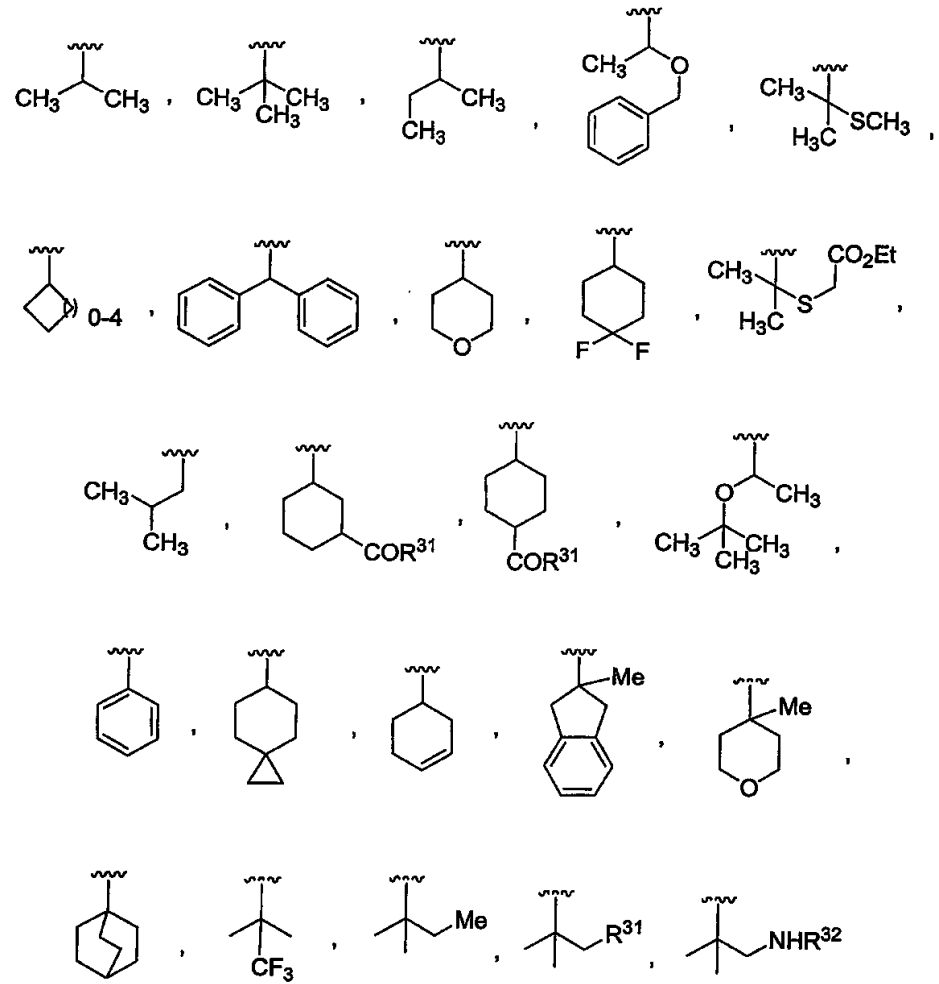
제1항에 있어서, R<sup>2</sup>가 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

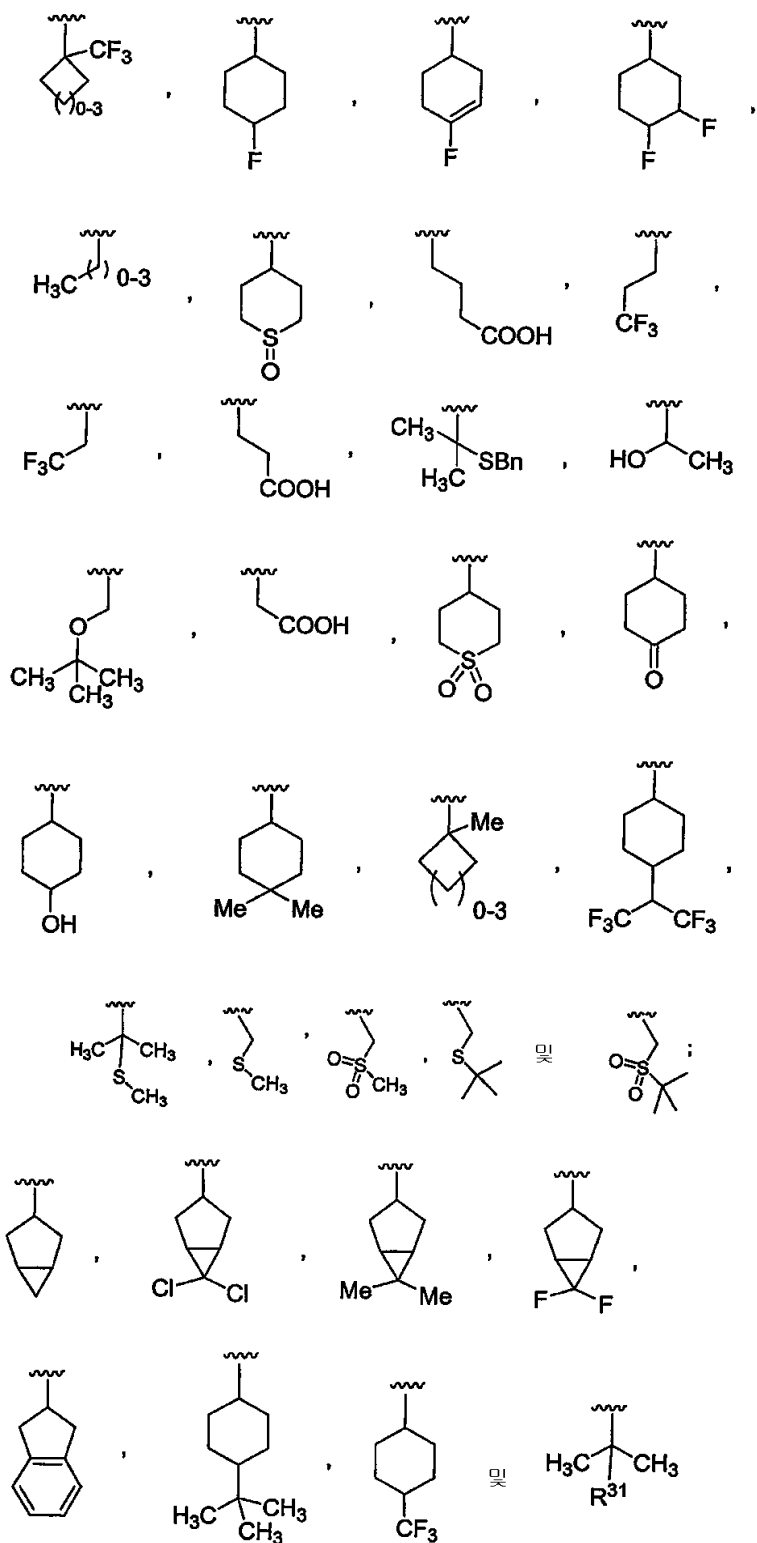




청구항 5

제1항에 있어서,  $R^3$ 이 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:





상기식에서,

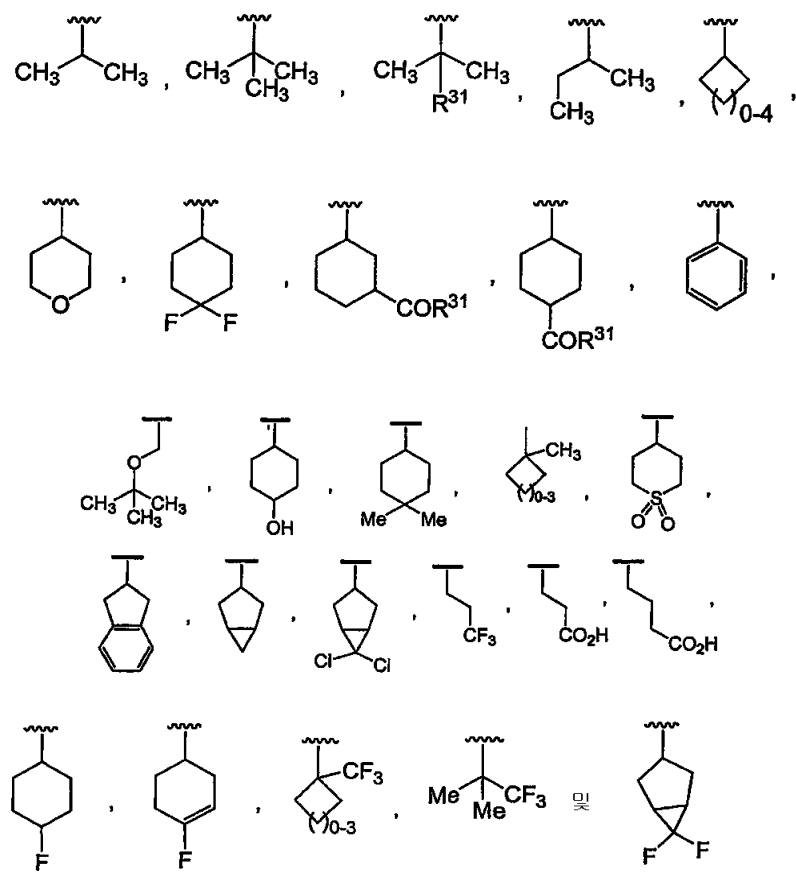
R<sup>31</sup>은 OH 또는 0-알킬이고;

R<sup>32</sup>는 H, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OtBu 또는 C(O)N(H)tBu이다.



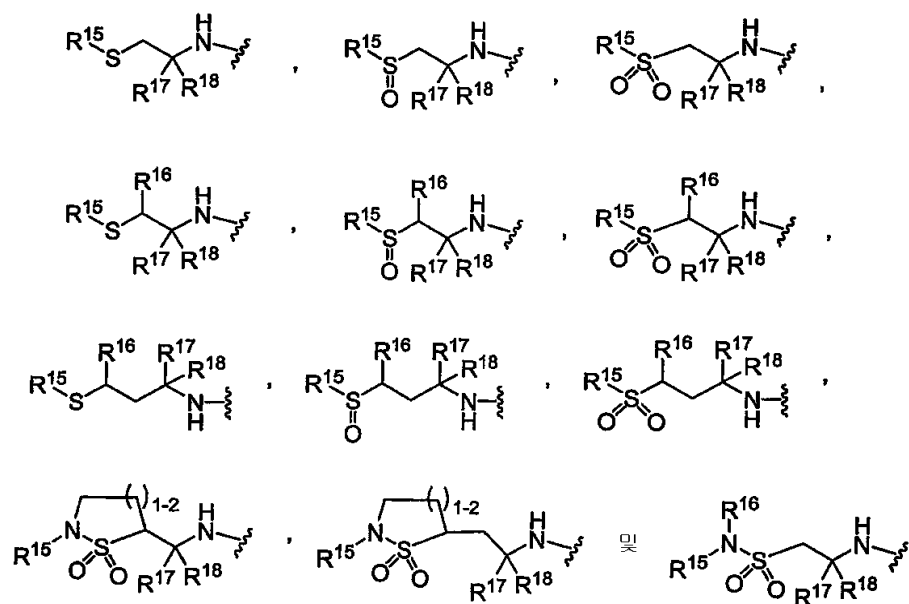
청구항 6

제5항에 있어서,  $R^3$ 이 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



청구항 7

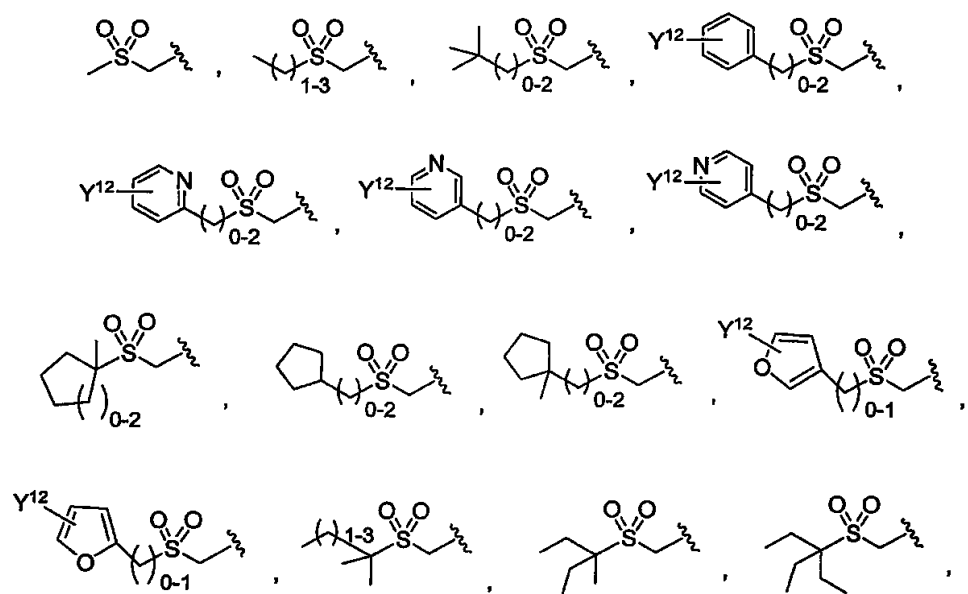
제1항에 있어서, Y가 하기 잔기 중에서 선택되는 화합물:

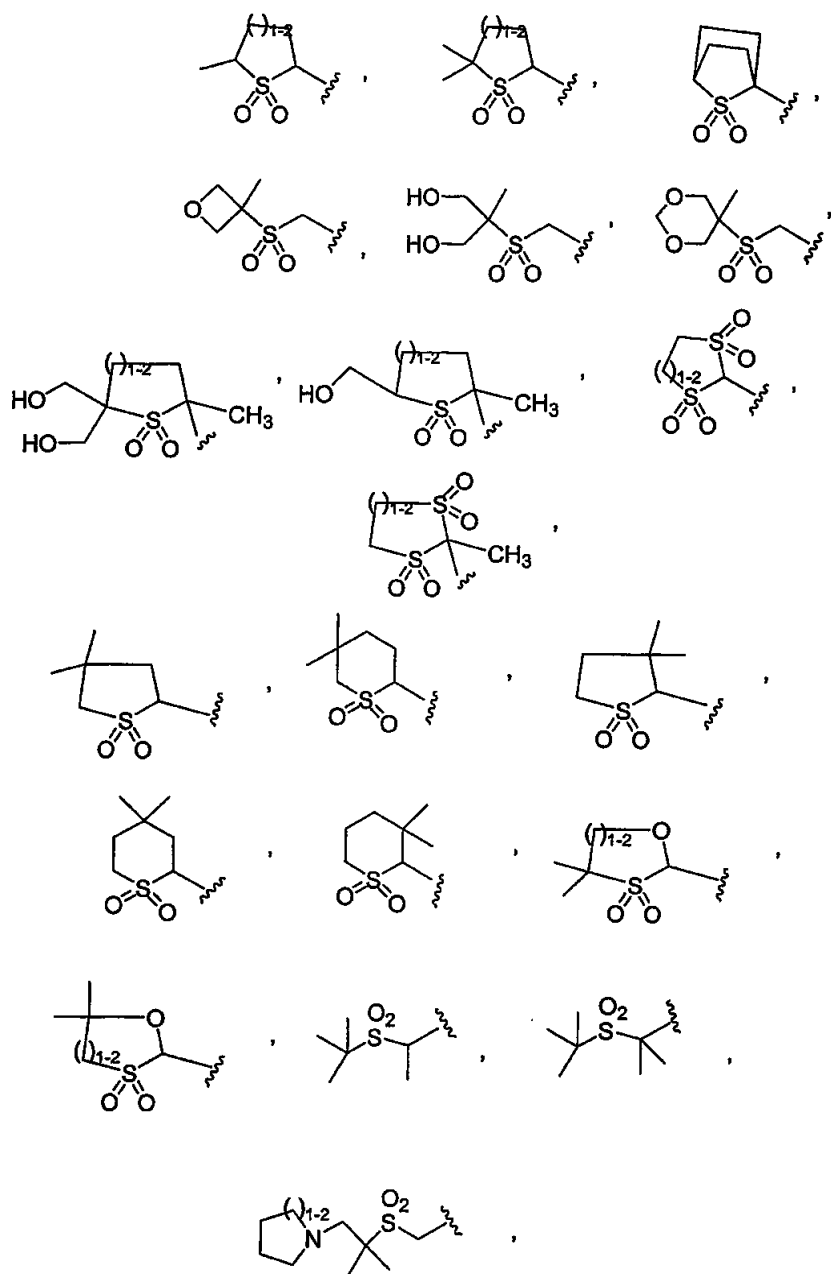


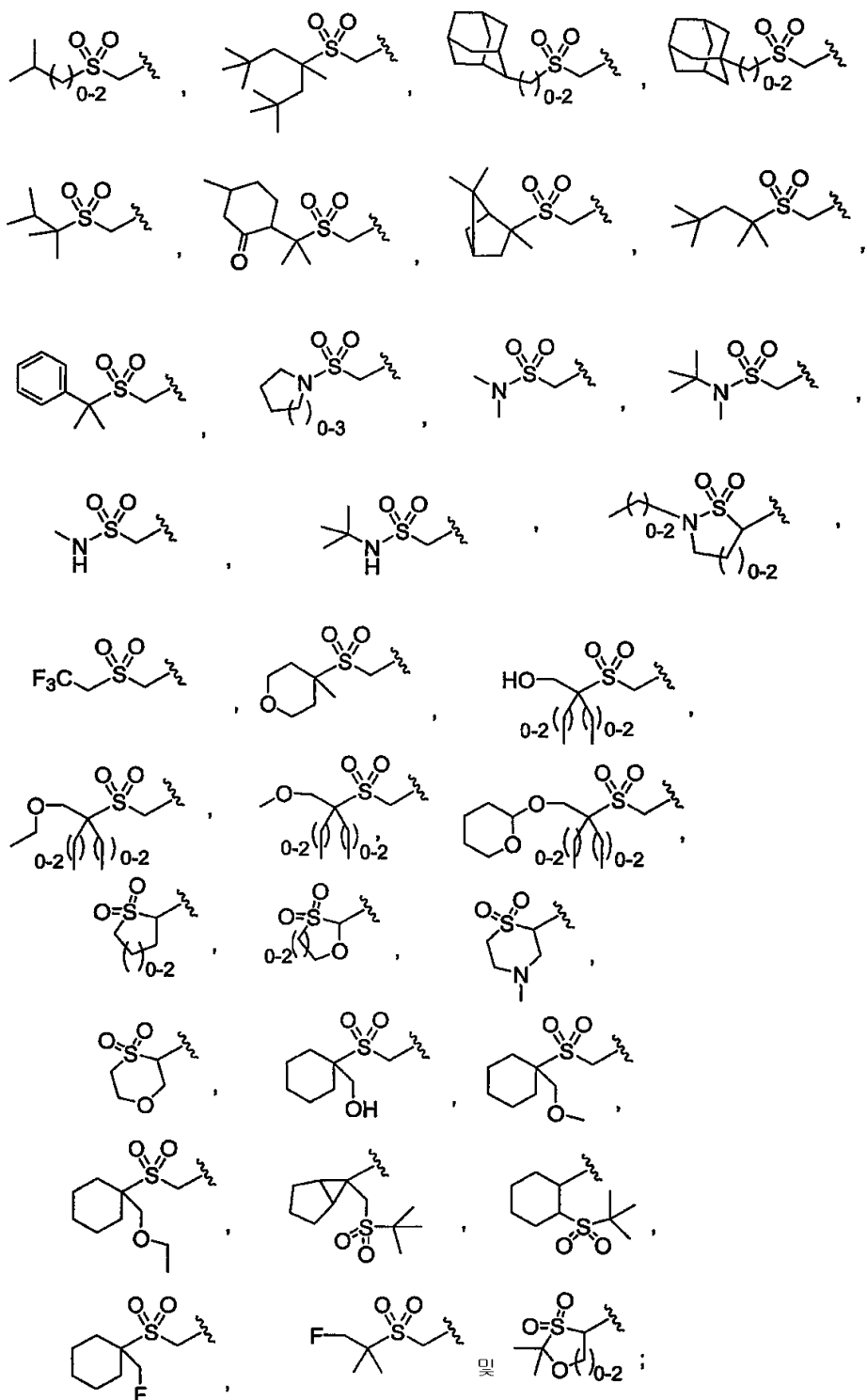
상기 식에서,



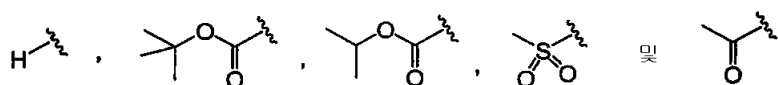
$Y^{31}$ 은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:







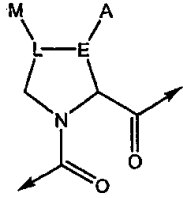
$Y^{32}$ 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



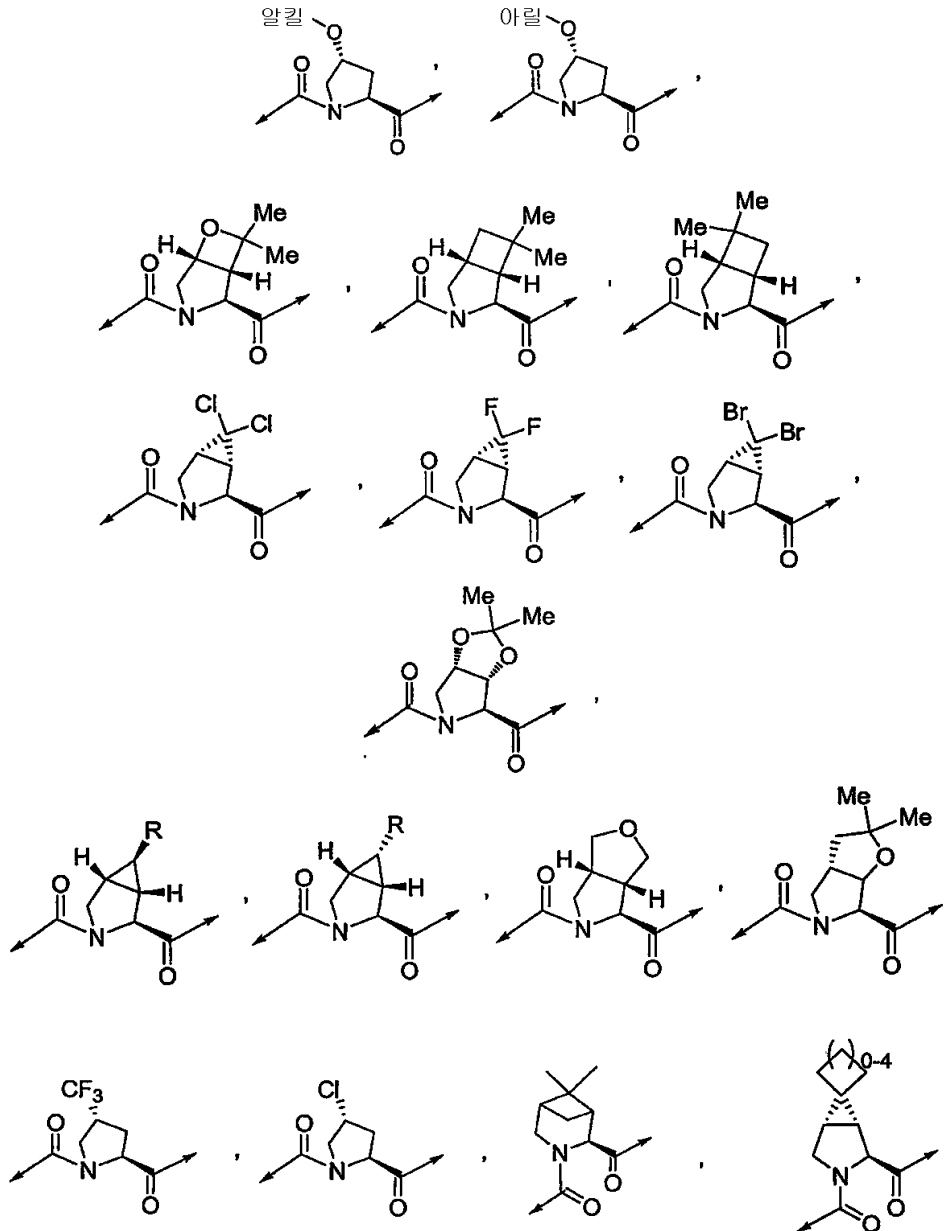
Y<sup>12</sup>는 H, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, OMe, F, Cl, Br, NH<sub>2</sub>, N(H)S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, S(O<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Me, OH, OCF<sub>3</sub> 및 C(O)NH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

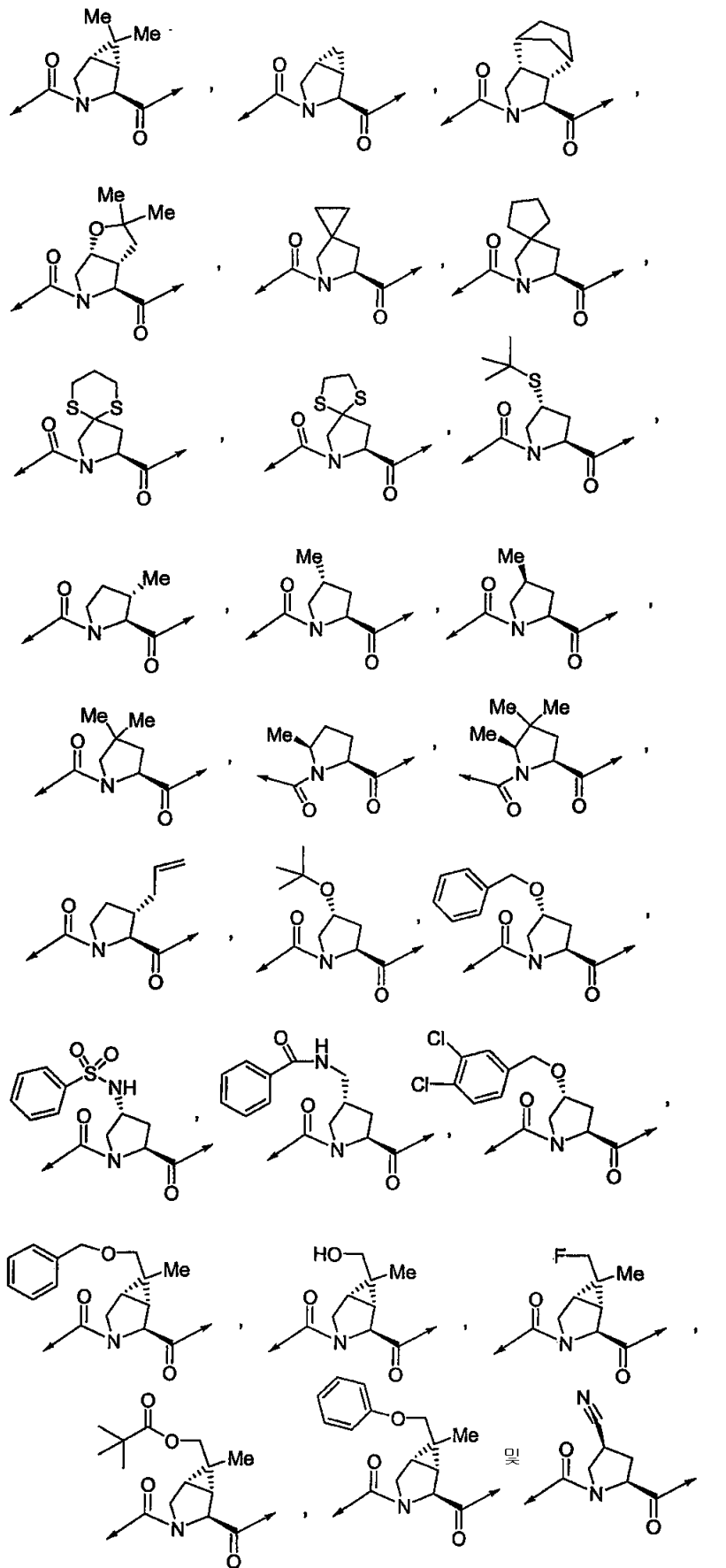
## 청구항 9

제1항에 있어서, 잔기

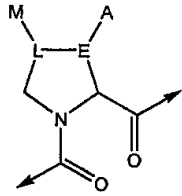


이 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

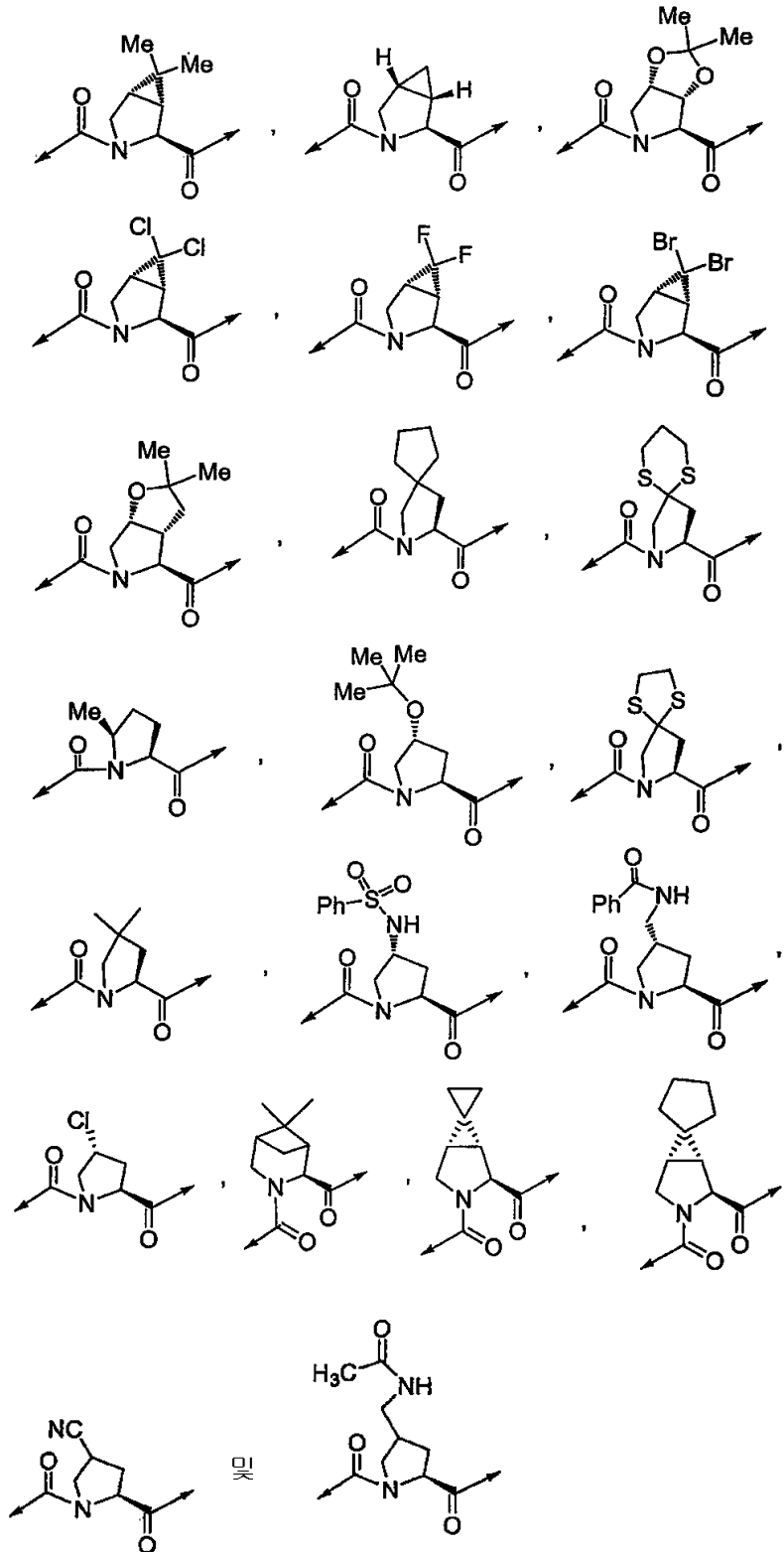




제9항에 있어서, 잔기



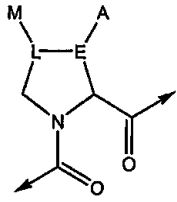
이 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



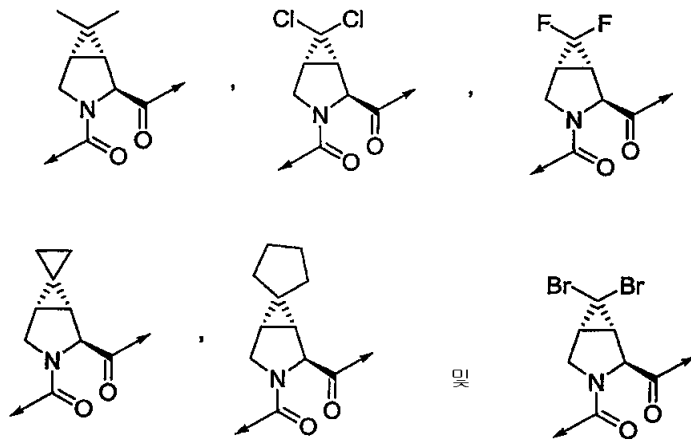


청구항 11

제10항에 있어서, 잔기

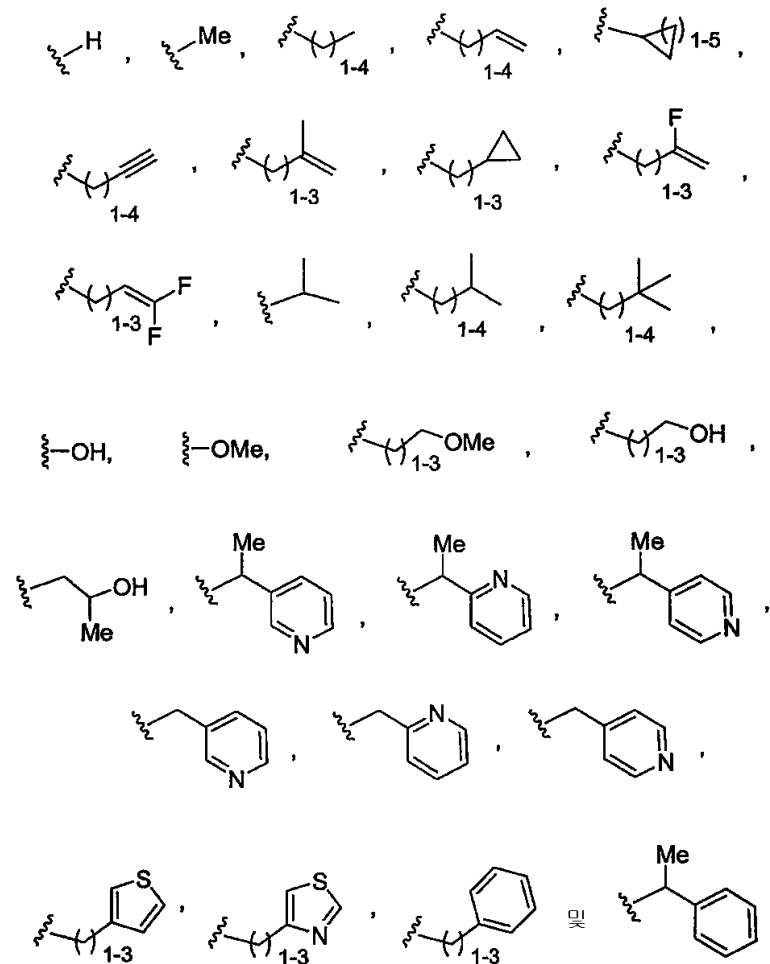


이 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

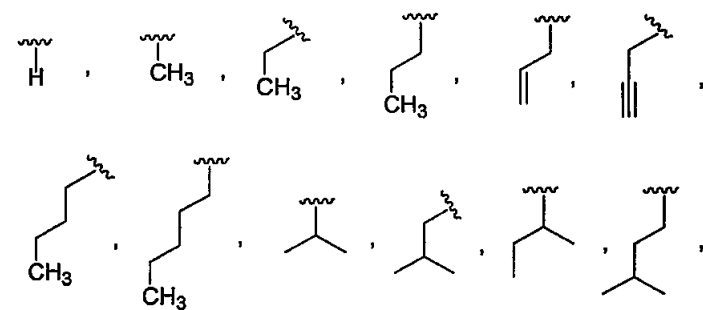


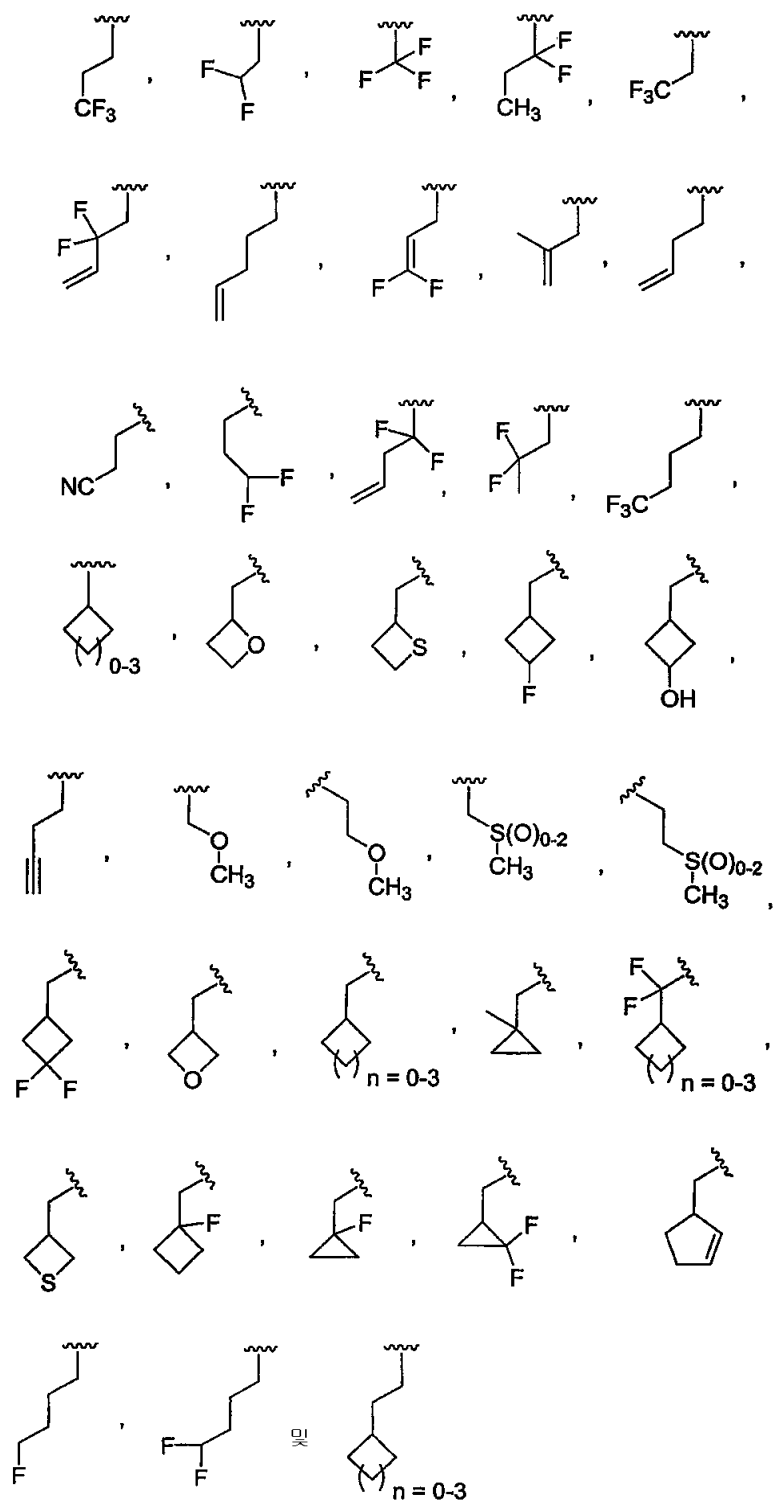
청구항 12

제1항에 있어서,  $R^1$ 이  $NHR^{14}$ 이고, 여기서  $R^{14}$ 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:

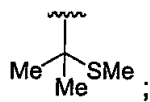
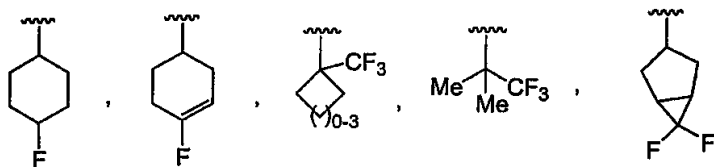
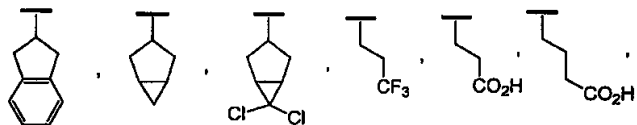
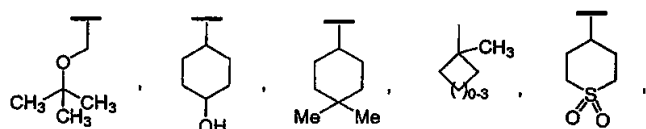
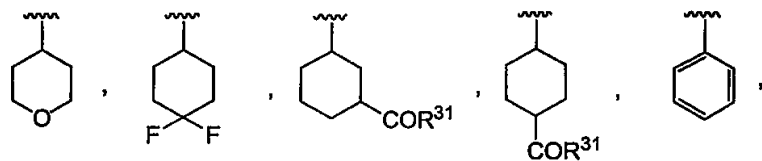
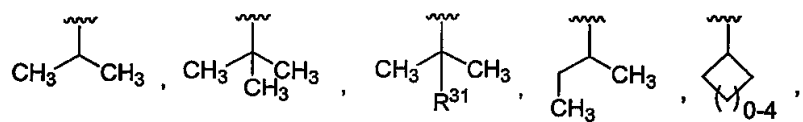


$R^2$ 는 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:

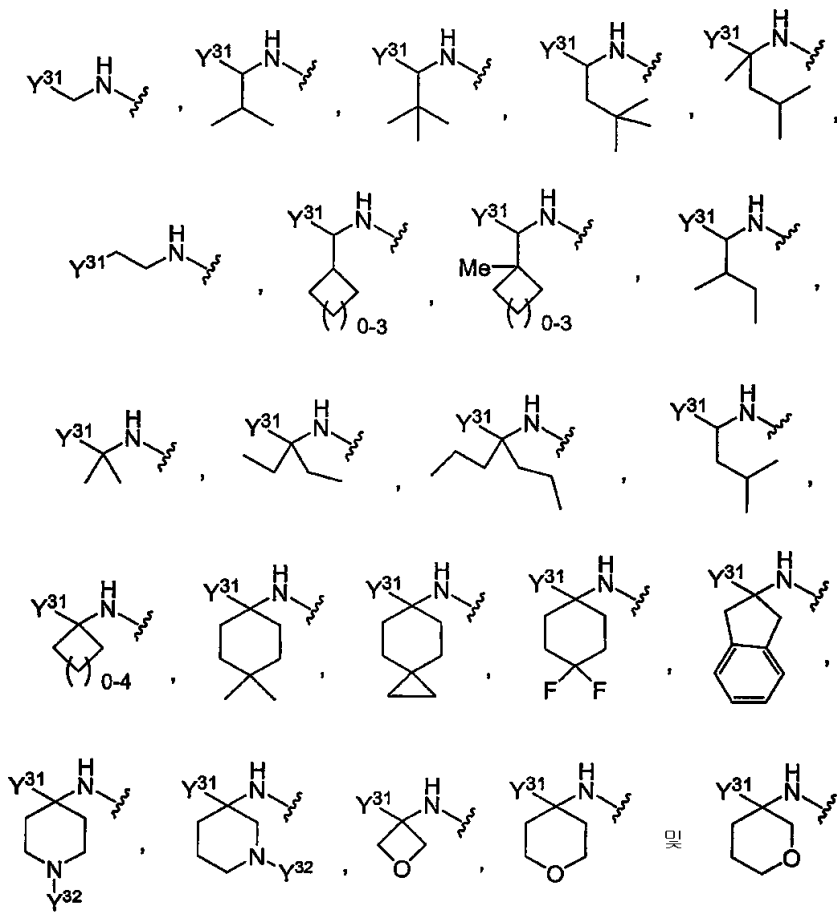




R<sup>3</sup>는 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:

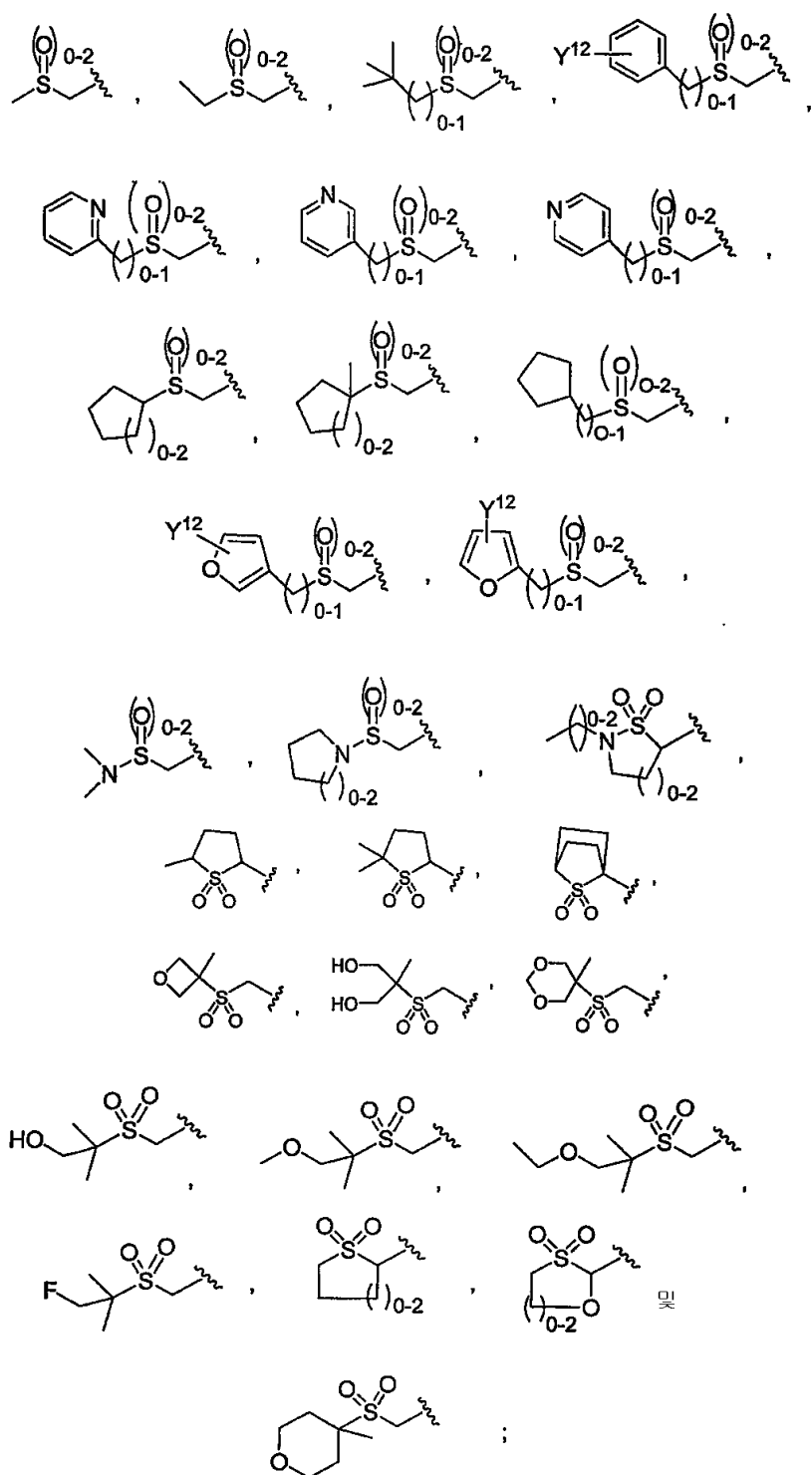


Y는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:

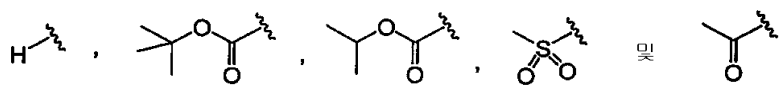


여기서,

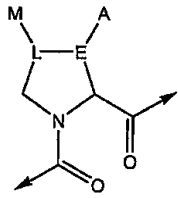
$Y^{31}$ 은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:



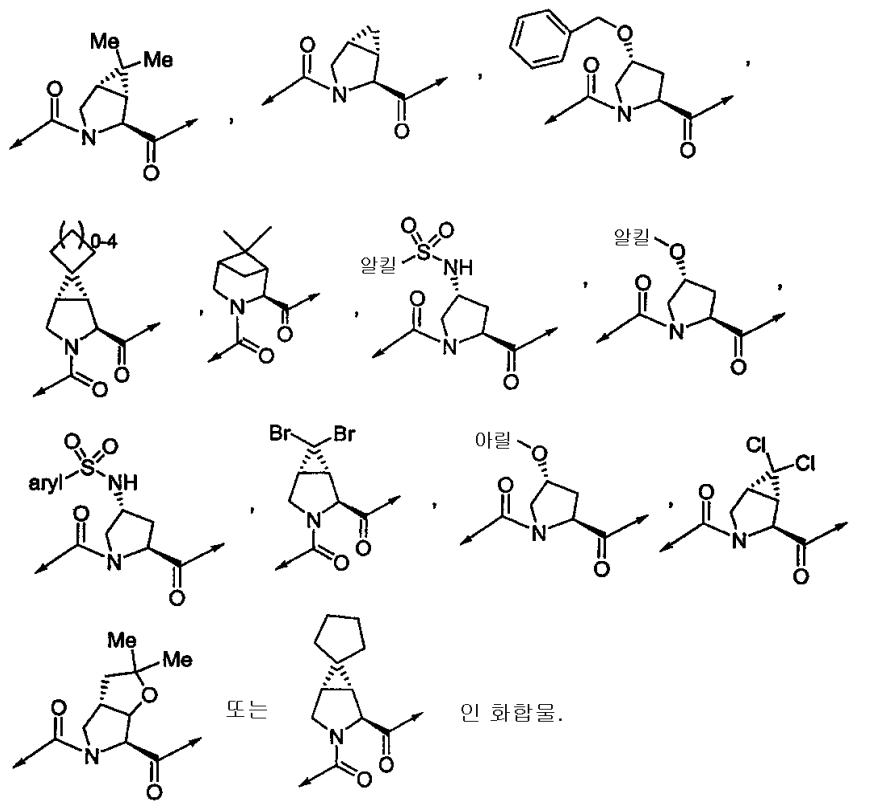
$Y^{32}$ 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



$Y^{12}$ 는 H,  $CO_2H$ ,  $CO_2Me$ ,  $OMe$ , F, Cl, Br,  $NH_2$ ,  $N(H)S(O_2)CH_3$ ,  $N(H)C(O)CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $S(O_2)NH_2$ ,  $CF_3$ , Me, OH,  $OCF_3$  및  $C(O)NH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 잔기:



는:



### 청구항 13

활성 성분으로서 하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 14

제13항에 있어서, HCV와 관련된 질환을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

### 청구항 15

제13항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 하나 이상의 항바이러스제를 추가로 함유하는 약제학적 조성물.

### 청구항 17

제16항에 있어서, 하나 이상의 인터페론을 추가로 함유하는 약제학적 조성물.

### 청구항 18

제17항에 있어서, 하나 이상의 항바이러스제가 리바비린이고 하나 이상의 인터페론이  $\alpha$ -인터페론 또는 페길화된 인터페론인 약제학적 조성물.

### 청구항 19

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 억제학적 조성물을 HCV와 관련된 질환의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, HCV와 관련된 질환을 치료하는 방법.

## 청구항 20

하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 하나 이상의 억제학적으로 허용되는 담체와 밀접하게 접촉시킴을 포함하여, HCV와 관련된 질환 치료용 억제학적 조성물을 제조하는 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 C형 간염 바이러스("HCV") 프로테아제 억제제, 하나 이상의 이러한 억제제를 함유하는 억제학적 조성물, 이러한 억제제를 제조하는 방법 및 이러한 억제제를 사용하여 C형 간염 및 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제의 억제제로서 신규한 화합물을 기술한다. 본 출원은 2004년 2월 27일자로 출원된 미국 가특허원 제60/548,670호의 우선권을 청구한다.

### 배경기술

[0002] C형 간염 바이러스(HCV)는 비-A형, 비-B형 간염(NANBH), 특히 혈액-관련 NANBH(BB-NANBH)의 주요 유발제로서 관련시켜 온 (+)-센스 일본-쇄(single-stranded) RNA 바이러스이다[참조: 국제특허공개공보 WO 89/04669 및 유럽특허공개공보(EP) 제381 216호]. NANBH는 기타 형태의 간 질환, 예를 들면, 알코올 중독증 및 1차적인 담즙성 간경변증 뿐만 아니라, 기타 유형의 바이러스-유도된 간 질환, 예를 들면, A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), 델타 간염 바이러스(HDV), 사이토메갈로바이러스(CMV) 및 엡슈타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스(EBV)와도 구별되어야 한다.

[0003] 최근에, 폴리펩티드 프로세싱과 바이러스 복제에 필요한 HCV 프로테아제를 동정, 클로닝 및 발현하였다[예를 들면, 미국 특허 제5,712,145호 참조]. 이러한 대략 3000개 아미노산의 폴리단백질은 아미노 말단에서부터 카복시 말단까지, 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid protein)(C), 엔벨로프 단백질(envelope protein)(E1 및 E2) 및 수개의 비-구조 단백질(NS1, 2, 3, 4a, 5a 및 5b)을 함유한다. NS3은 대략 68kda 단백질이고, HCV 게놈의 대략 1893개 뉴클레오티드에 의해 암호화되며, 다음 2가지의 분명한 도메인을 갖는다: (a) 대략 200개의 N-말단 아미노산으로 이루어진 세린 프로테아제 도메인; 및 (b) 상기 단백질의 C-말단에서의 RNA-의존적 ATPase 도메인. NS3 프로테아제는 키모트립신 계열의 구성원으로 간주되는데, 이는 단백질 서열, 전반적인 3차원 구조 및 촉매 작용 기전이 유사하기 때문이다. 기타 키모트립신-유사 효소는 엘라스타제, 인자 Xa, 트롬빈, 트립신, 플라스민, 유로키나제, tPA 및 PSA이다. HCV NS3 세린 프로테아제는 NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a 및 NS5a/NS5b 연결부에서의 상기 폴리펩티드(폴리단백질)의 단백질 가수분해에 관여하기 때문에, 바이러스 복제 동안 4가지 바이러스성 단백질을 생성시키는 것과 관계가 있다. 이로써, HCV NS3 세린 프로테아제가 항바이러스 화학요법시 관심을 끄는 표적이 되었다. 본 발명의 화합물은 이러한 프로테아제를 억제할 수 있다. 이들은 또한 C형 간염 바이러스(HCV) 폴리펩티드의 프로세싱을 조절할 수 있다.

[0004] 대략 6kda 폴리펩티드인 NS4a 단백질이, NS3의 세린 프로테아제 활성화에 대한 보조인자인 것으로 밝혀졌다. NS3/NS4a 세린 프로테아제에 의한 NS3/NS4a 연결부의 자가절단은 분자내에서(즉, 시스) 일어나는 반면, 기타 절단 부위는 분자간으로(즉, 트랜스) 프로세싱된다.

[0005] HCV 프로테아제에 대한 천연 절단 부위를 분석한 결과, P1에서는 시스테인이 존재하고 P1'에서는 세린이 존재하며, 이들 잔기는 NS4a/NS4b, NS4b/NS5a 및 NS5a/NS5b 연결부 내에 엄격하게 보존되어 있는 것으로 밝혀졌다. NS3/NS4a 연결부는 P1에서의 트레오닌 및 P1'에서의 세린을 함유한다. NS3/NS4a에서 Cys→Thr 치환은 상기 연결부에서 트랜스 프로세싱 보다는 시스 프로세싱을 필요로 하기 때문에 고려된 것이다[참조: 예를 들면, Pizzi et al.(1994) *Proc. Natl. Acad. Sci(USA)* 91:888-892, Failla et al.(1996) *Folding & Design* 1:35-42]. NS3/NS4a 절단 부위는 또한, 다른 부위 보다 돌연변이 발생을 보다 잘 허용한다[참조: Kollykhalov et al.(1994) *J. Virol.* 68:7525-7533]. 상기 절단 부위의 영역 상단부 내의 산성 잔기가 효율적인 절단에 필요한 것으로 또한 밝혀졌다[참조: Komoda et al.(1994) *J. Virol.* 68:7351-7357].

[0006] 보고된 바 있는 HCV 프로테아제의 억제제로는 산화방지제[참조: 국제공개공보 WO 98/14181], 특정 펩티드 및 펩

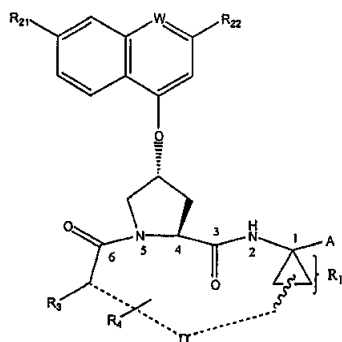


티드 동족체[참조: 국제공개공보 WO 98/17679 ; Landro et al.(1997) Biochem. 36:9340-9348, Ingallinella et al.(1998) Biochem. 37:8906-8914, Llinas-Brunet et al.(1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1713-1718], 70 개 아미노산 폴리펩티드 에글린 c계 억제제[참조: Martin et al.(1998) Biochem. 37:11459-11468], 사람 췌장 분비성 트립신 억제제(hPSTI-C3) 및 미니바디 레퍼토리(minibody repertoires)(MBip) 중에서 선택된 억제제 친화물[참조: Dimasi et al.(1997) J. Virol. 71:7461-7469], cV<sub>H</sub>E2["낙타 적응화(camelized)" 가변 도메인 항체 단편][참조: Martin et al.(1997) Protein Eng. 10:607-614] 및 α1-안티코모트립신(ACT)[참조: Elzouki et al.(1997) J. Hepat. 27:42-28]이 있다. C형 간염 바이러스 RNA를 선택적으로 파괴시키도록 고안된 리보자임이 최근에 보고되었다[참조: BioWorld Today 9(217): 4(November 10, 1998)].

[0007] 또한, PCT 공개공보 WO 98/17679(1998. 4. 30자로 공개됨)(Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496(1998. 5. 28자로 공개됨)(F. Hoffmann-La Roche AG); 및 WO 99/07734(1999. 2. 18자로 공개됨)(Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)를 참조할 수 있다.

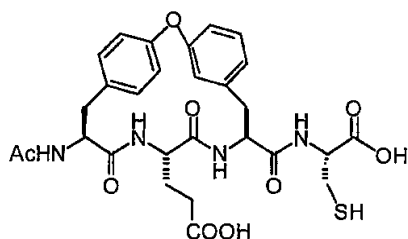
[0008] HCV는 간경변증과, 간세포 암종의 유발에 밀접한 영향을 끼친다. 현재에는, HCV에 감염된 환자를 예측하기가 매우 어렵다. HCV 감염은 기타 형태의 간염 보다 치료하기가 더욱 어려운데, 이는 HCV 감염과 연관된 면역성 또는 병의 차도가 없기 때문이다. 현재의 데이터는, 간경변증으로 진단받은 지 4년 후의 생존율은 50% 미만임을 나타내고 있다. 절제 가능한 국재된 간세포 암종이 있는 것으로 진단된 환자의 5년 후 생존율은 10 내지 30%인 반면, 절제 가능하지 않은 국재된 간세포 암종이 있는 것으로 진단된 환자의 5년 후 생존율은 1% 미만이다.

[0009] 하기 화학식의 펩타이드 유도체를 기술하고 있는, WO 제00/59929호[미국 특허 제6,608,027호; 양수인: 베링거 인겔하임(캐나다) 리미티드(Boehringer Ingelheim(Canada) Ltd.); 2000년 10월 12일 공개]에 대해 참조한다.



[0010]

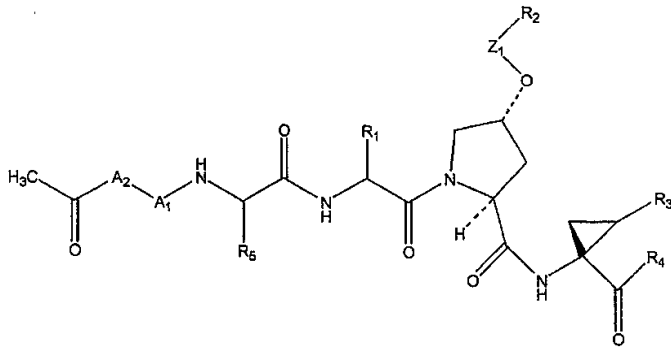
[0011] HCV NS3 프로테아제의 억제제의 비사이클릭 유사체의 합성을 기술하고 있는 문헌[참조: A. Marchetti et al, Synlett, S1, 1000-1002(1999)]을 참조한다. 당해 문헌에 기술된 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0012]

[0013] 알릴 및 에틸 작용기(functionality)를 함유하는 특정의  $\alpha$ -케토아미드,  $\alpha$ -케토에스테르 및  $\alpha$ -디케톤의 제조를 기술하고 있는 문헌[참조: W. Han et al, Bioorganic & Medicinal Chem. Lett, (2000) 10, 711-713]을 참조한다.

[0014] 하기 화학식의 펩타이드 유도체를 기술하고 있는 WO 00/09558[양수인: 베링거 인겔하임 리미티드(Boehringer Ingelheim Limited); 2000년 2월 24일 공개]을 참조한다:



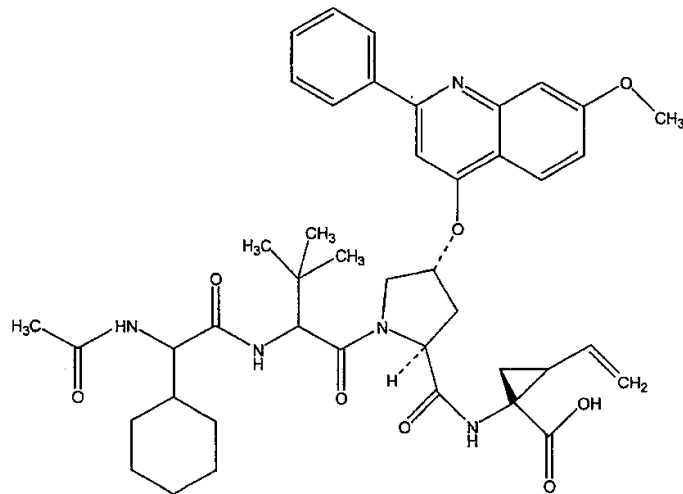
[0015]

[0016]

[0017]

상기식에서,

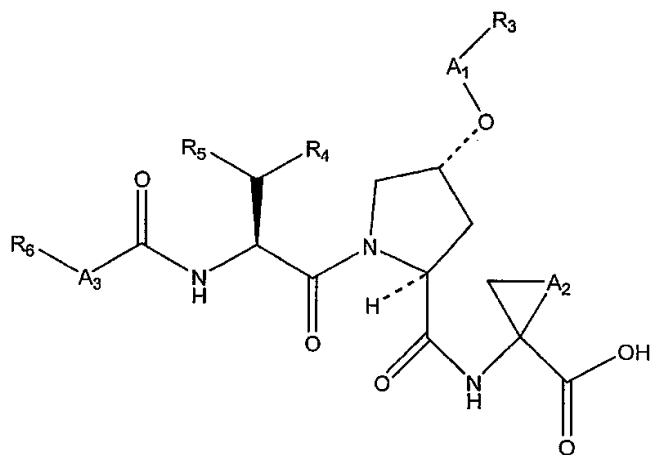
각종 성분들은 상기 문헌에 정의되어 있다. 이러한 시리즈의 예시적인 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



[0018]

[0019]

하기 화학식의 펩타이드 유도체를 기술하고 있는 WO 제00/09543호[양수인: 베링거 인겔하임 리미티드; 2000년 2월 24일 공개]를 참조한다:



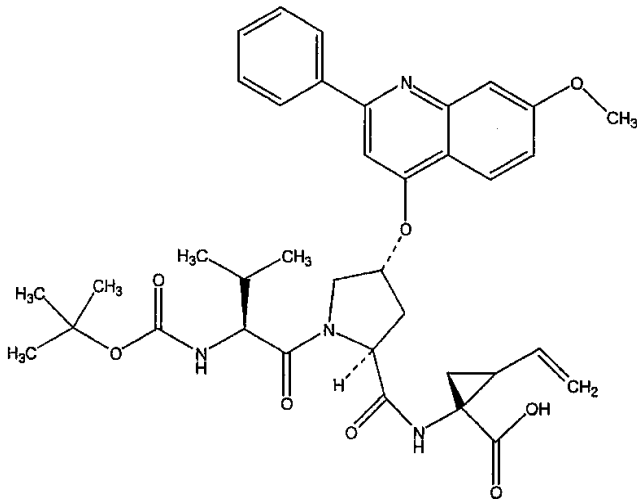
[0020]

[0021]

[0022]

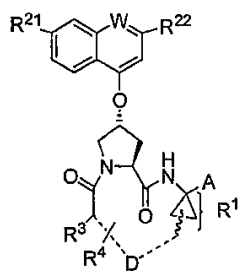
상기식에서,

다양한 성분들은 상기 문헌에 정의되어 있다. 이러한 시리즈의 예시적인 화합물은 하기 화학식의 화합물이 있다:



[0023]

[0024] 하기 화학식의 유형의 NS3 프로테아제 억제제를 기술하는 미국 특허 제6,608,027호(베링거 인겔하임, 캐나다)을 참조한다:



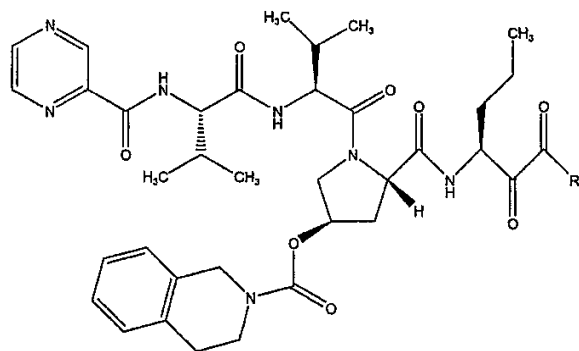
[0025]

[0026] 상기식에서,

[0027] 각종의 잔기는 상기 문헌에 정의되어 있다.

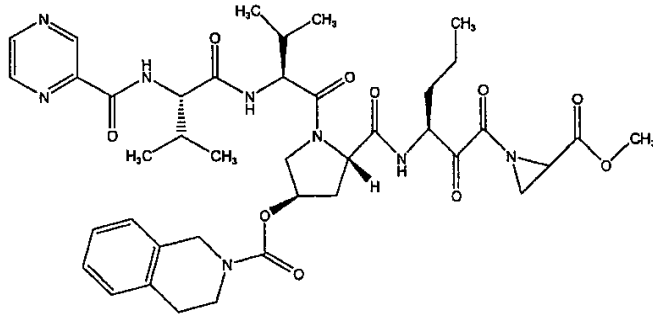
[0028] C형 간염에 대한 현재의 치료법으로는 인터페론- $\alpha$  (INF $\alpha$ ), 및 리바비린(ribavirin)과 인터페론(interferon)의 배합 치료법이 있다[참조: 예를 들면, Berenguer et al.(1998) *Proc. Assoc. Am. Physicians* 110(2):98-112]. 이들 치료법은 반응 지속율이 낮고 부작용을 자주 일으킨다[참조: Hoofnagle et al.(1997) *N. Engl. J. Med.* 336:347]. 현재, HCV 감염에 이용될 수 있는 백신은 전혀 없다.

[0029] C형 간염 바이러스의 NS3-세린 프로테아제 억제제로서 하기 화학식(여기서, R은 하기 문헌에 정의된 바와 같다)의 특정 화합물을 기술하고 있는, 2001년 10월 11일자로 공개된 WO 제01/74768호[양수인: 버텍스 파마슈티칼스 인크(Vertex Pharmaceuticals Inc)]를 또한 참조한다:



[0030]

[0031] 상기 언급한 WO 01/74768에 기재된 특정 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0032]

[0033] PCT 공개공보 WO 01/77113; WO 01/081325; WO 02/08198; WO 02/08256; WO 02/08187; WO 02/08244; WO 02/48172; WO 02/08251; 및 2002년 1월 18일자로 출원되어 계류중인 미국 특허원 제10/052,386호는 C형 간염 바이러스의 NS-3 세린 프로테아제 억제제로서 각종 유형의 펩타이드 및/또는 기타 화합물을 기술하고 있다. 이들 특허원의 기술내용은 본원에 참조로 인용된다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0034] HCV 감염에 대한 신규 치료 및 치료요법이 요구되고 있다. C형 간염의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방시 유용한 화합물도 요구되고 있다.

[0035] C형 간염의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 완화 방법이 요구되고 있다.

[0036] 본원에 제공된 화합물을 사용하여 세린 프로테아제, 특히 HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제의 활성을 조절하는 방법도 요구되고 있다.

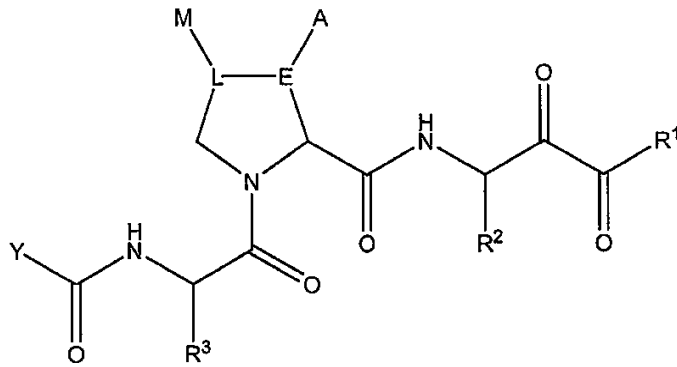
[0037] 본원에 기술된 화합물을 사용하여 HCV 펩타이드의 프로세싱을 조절하는 방법도 요구되고 있다.

### 과제의 해결 수단

[0038] 발명의 요약

[0039] 이의 많은 양태에서, 본 발명은 신규한 부류의 HCV 프로테아제의 억제제, 하나 이상의 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 하나 이상의 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 제형의 제조방법, 및 하나 이상의 이러한 화합물 또는 하나 이상의 이러한 제형을 사용한 HCV의 치료 또는 예방 방법, 또는 하나 이상의 C형 간염의 증상의 완화 방법을 제공한다. 또한, HCV 폴리펩타이드와 HCV 프로테아제의 상호작용을 조절하는 방법을 제공한다. 본원에 제공된 화합물중에서, HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제 활성을 억제하는 화합물이 바람직하다. 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 기술한다:

화학식 1



[0040]

[0041]

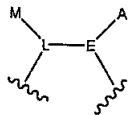
상기 화학식 1에서,

[0042]

$R^1$ 은 H,  $OR^8$ ,  $NR^9R^{10}$  또는  $CHR^9R^{10}$ 이고, 여기서  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 H, 알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 아릴-, 헤테로알킬-, 헤테로아릴-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴알킬-, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

[0043]

A 및 M은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 R, OR, NHR,  $NRR'$ , SR,  $SO_2R$  및 할로 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 A 및 M은 서로 연결되어 화학식 1에 나타난 상기 잔기



[0044]

이 3-, 4-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 4 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 형성하며;

[0045]

E는 C(H) 또는 C(R)이고;

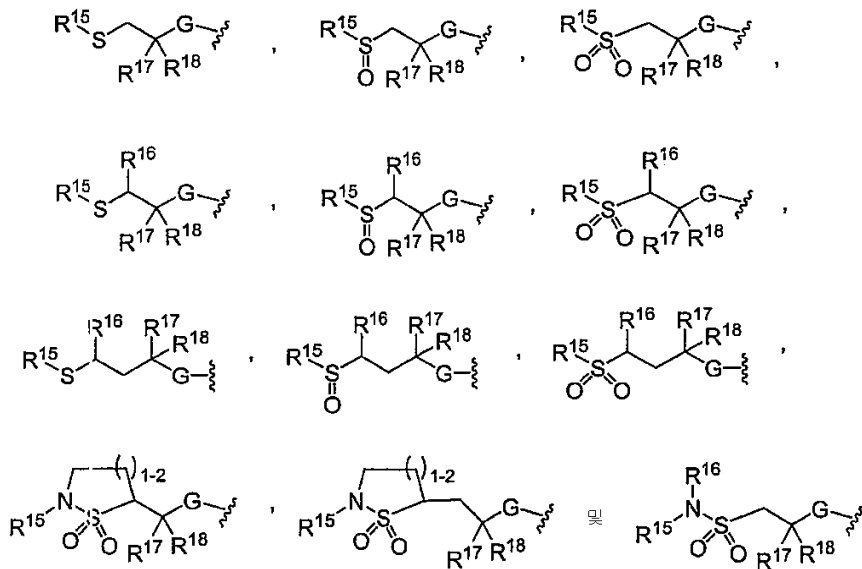
[0046]

L은 C(H), C(R),  $CH_2C(R)$  또는  $C(R)CH_2$ 이며;

[0047]

$R$ ,  $R'$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, (사이클로알킬)알킬-, (헤테로사이클릴)알킬-, 아릴-알킬- 및 헤테로아릴-알킬-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는  $NRR'$ 에서 R 및 R'는 서로 연결되어  $NRR'$ 가 4- 내지 8-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0048] Y는 하기 잔기 중에서 선택되며:

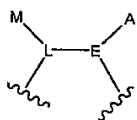


[0049]

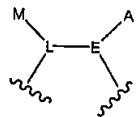
[0050] 여기서, G는 NH 또는 O이고;

[0051]  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 (i)  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 서로 연결되어 4- 내지 8-원 사이클릭 구조물(cyclic structure)을 형성하고, (ii) 유사하게, 독립적으로  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 서로 연결되어 3- 내지 8-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서, 각각의 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 또는 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 설포아미도, 알킬설포아미도, 아릴설포아미도, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 케토, 카복시 카보알콕시, 카복시아미도, 알콕시카보닐아미도, 알콕시카보닐옥시, 알킬우레이도, 아릴우레이도, 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있다.

[0052] 상기 나타낸 기술, "A 및 M은 서로 연결되어 화학식 1에 나타낸 상기 잔기



[0053] 이 3-, 4-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 4 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 형성한다"는 다음과 같은 비-제한적 예로 나열할 수 있다. 따라서, 예를 들어, A 및 M이 서로 연결되어 화학식 1에 나타낸 상기 잔기



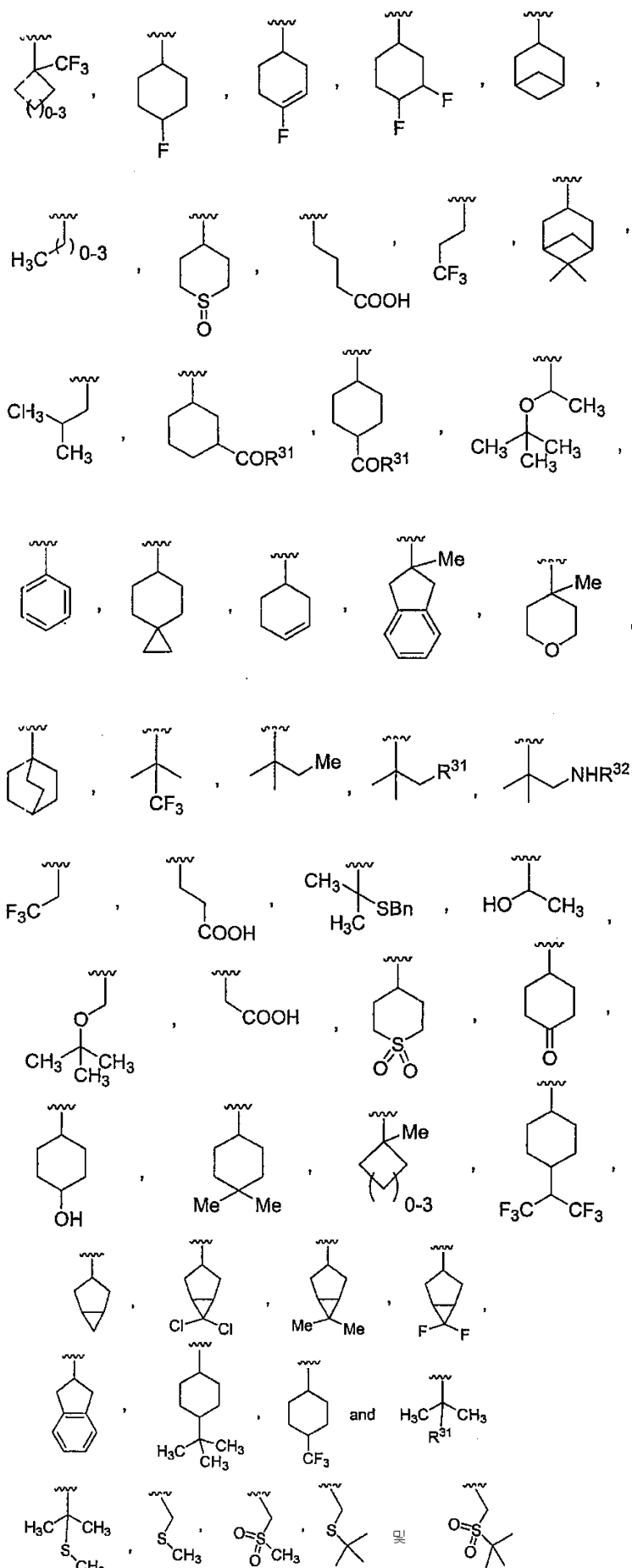
[0054] 이 6-원 사이클로알킬(사이클로헥실)을 형성하는 경우, 화학식 1의 화합물은 다음 식과 같이 표시될 수 있다:











[0072]

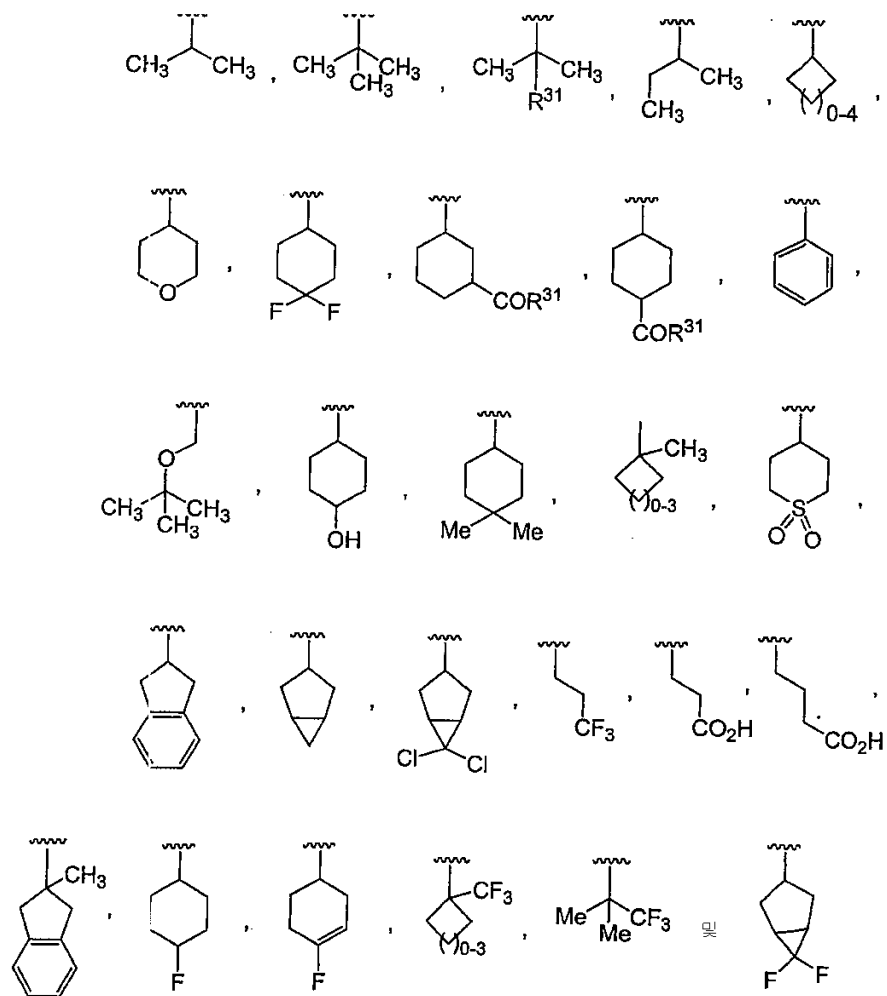
[0073]

[0074] 상기식에서,

[0075]  $R^{31}$ 은 OH 또는 0-알킬이고;

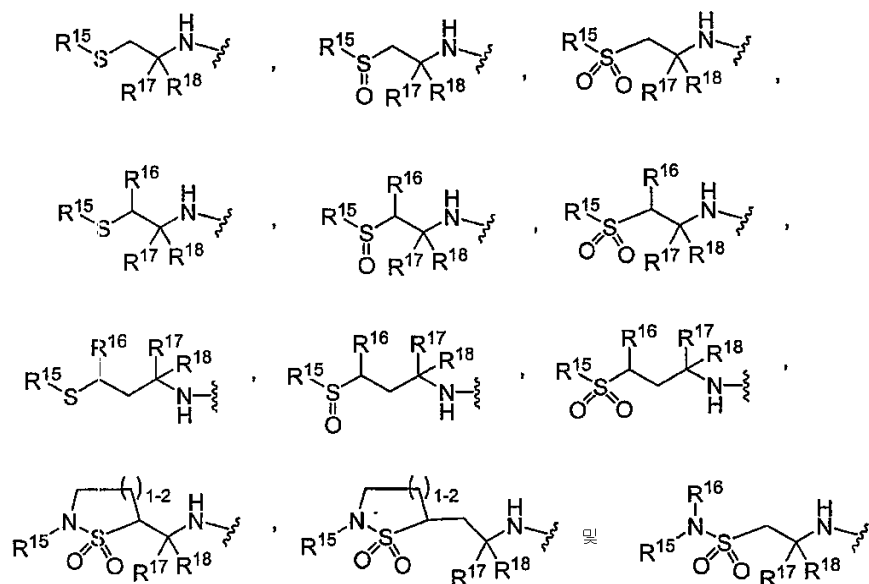
[0076]  $R^{32}$ 는 H,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)OtBu$  또는  $C(O)N(H)tBu$ 이다.

[0077] 추가의 양태에서,  $R^3$ 은 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:



[0078]

[0079] 다른 양태에서, Y는 하기 잔기 중에서 선택된다:



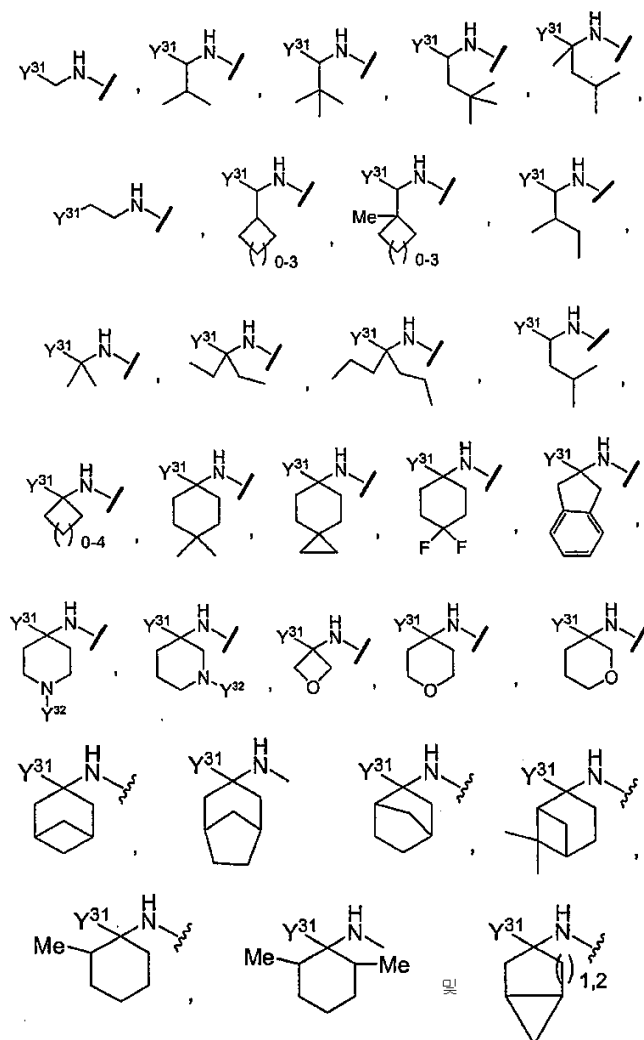
[0080]

[0081] 상기 식에서,

[0082]  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 서로 연결되어 4 내지 8-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 구조를 형성하고/하거나,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 서로 연결되어 3- 내지 8-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0083] 여기서, 각각의 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 설포나미도, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬설포나미도, 아릴설포나미도, 카복시, 카브알콕시, 카복스아미도, 알콕시카보닐아미노, 알콕시카보닐옥시, 알킬우레이도, 아릴우레이도, 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있다.

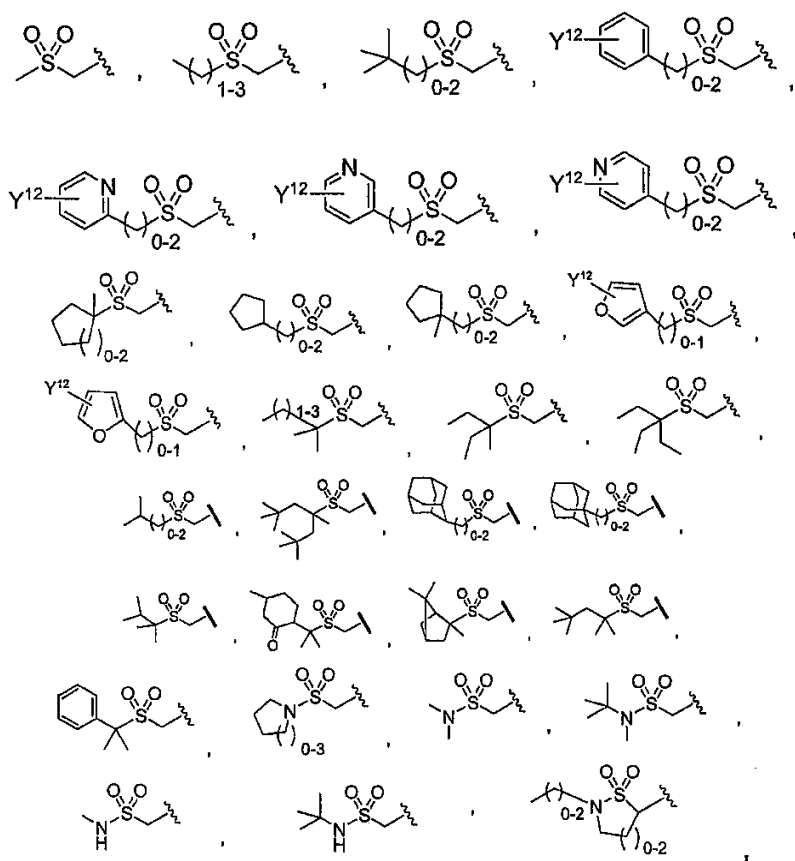
[0084] 추가의 양태에서, Y는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:



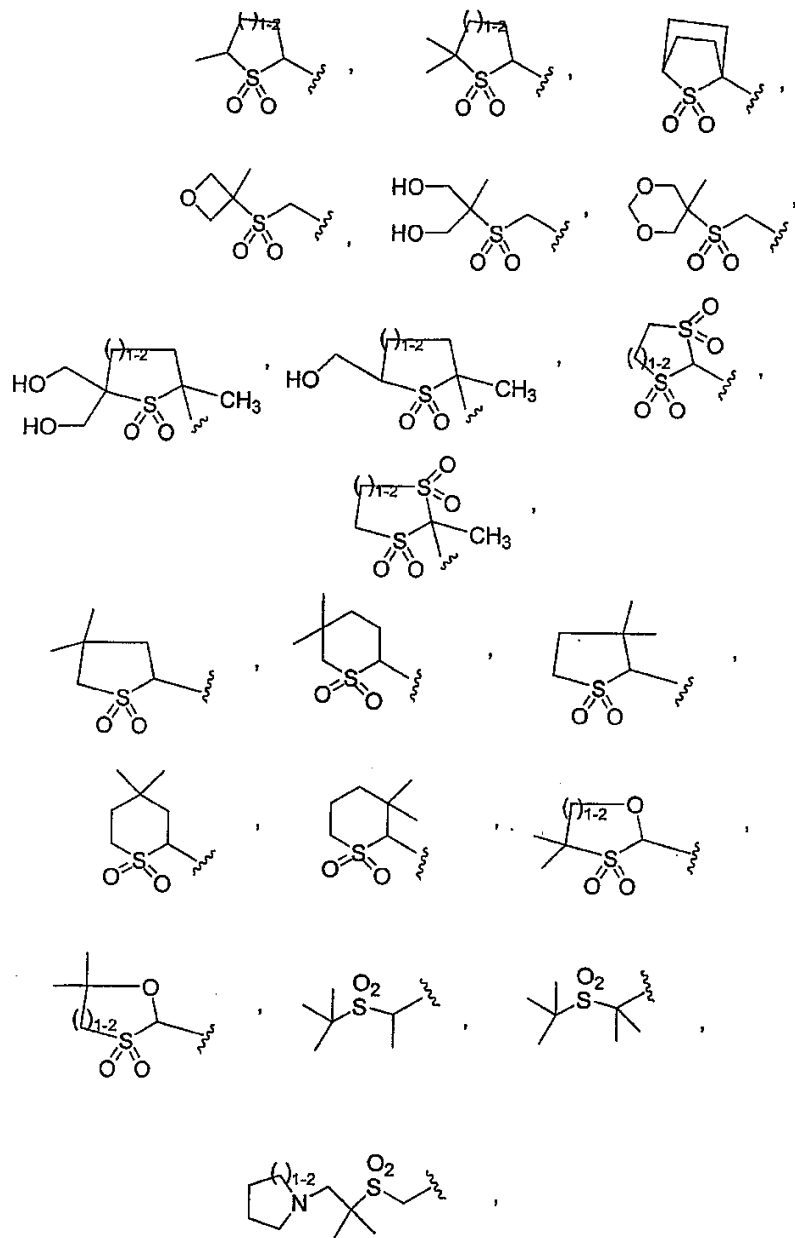
[0085]

[0086] 상기식에서,

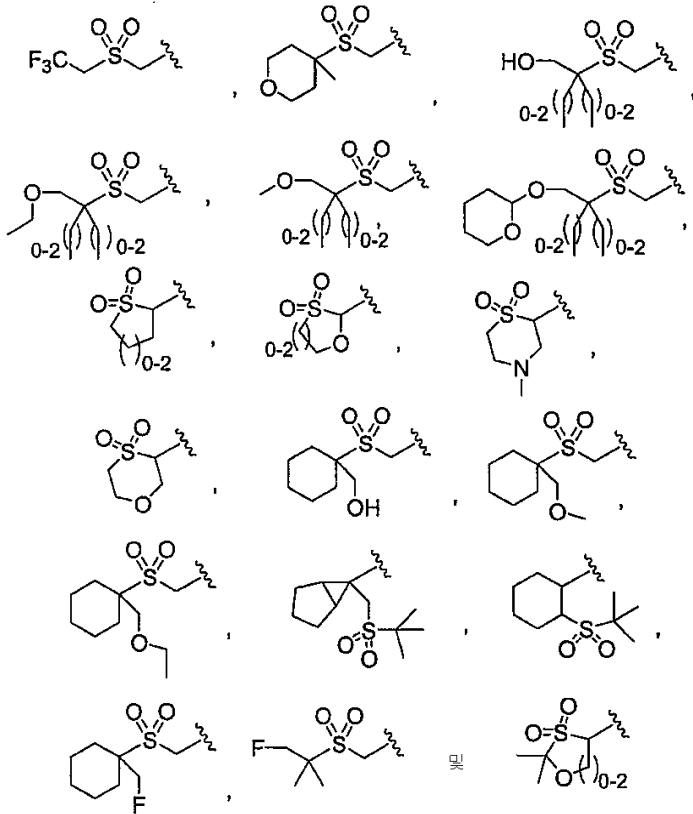
[0087]  $Y^{31}$ 은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:



[0088]

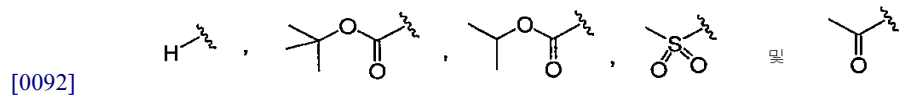


[0089]



[0090]

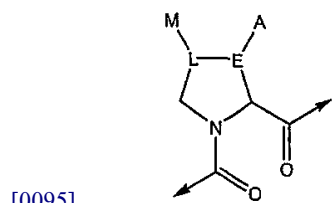
[0091]  $Y^{32}$ 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



[0092]

[0093]  $Y^{12}$ 는 H, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, OMe, F, Cl, Br, NH<sub>2</sub>, N(H)S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, S(O<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Me, OH, OCF<sub>3</sub> 및 C(O)NH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

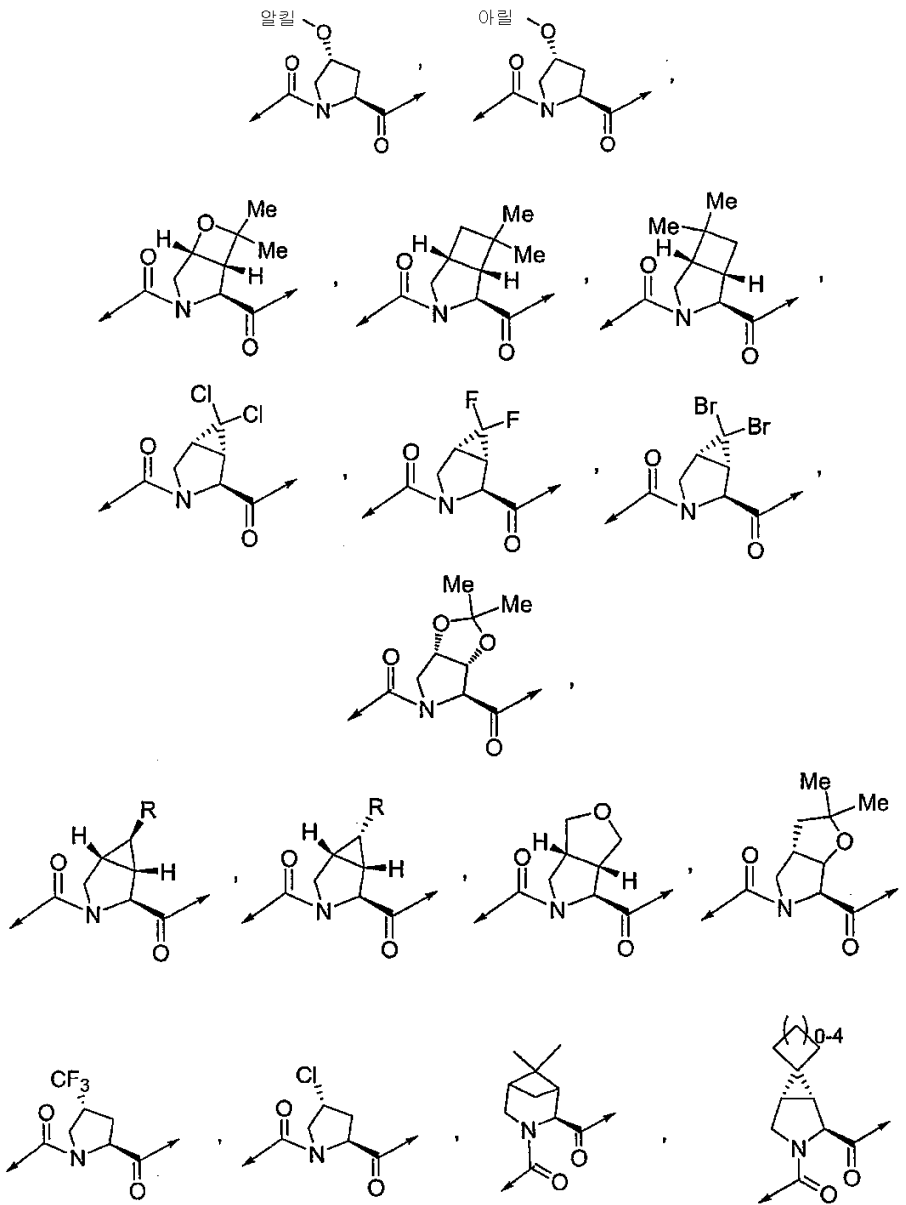
[0094] 다른 양태에서, 잔기:



[0095]

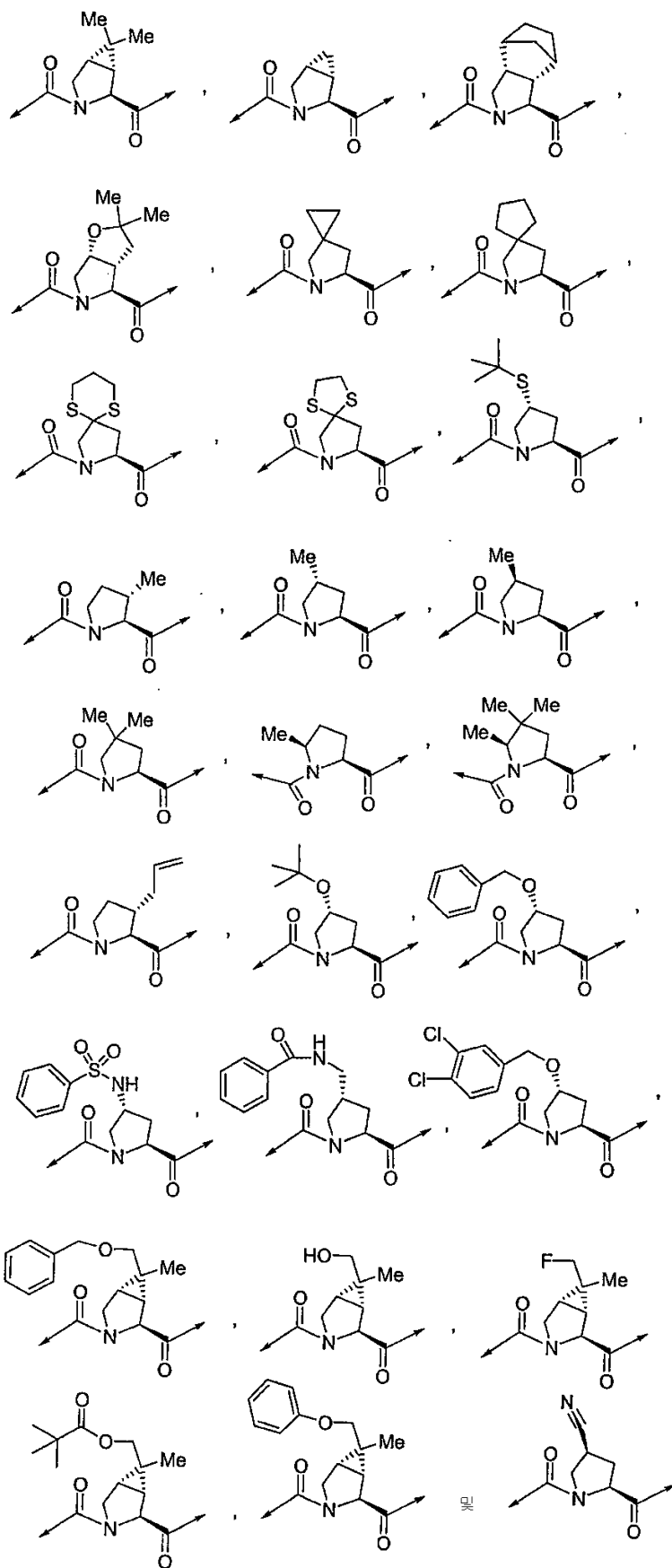


[0096] 는 다음 식 중에서 선택된다:



[0097]

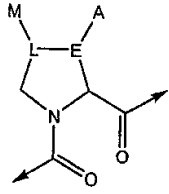
[0098]



[0099]

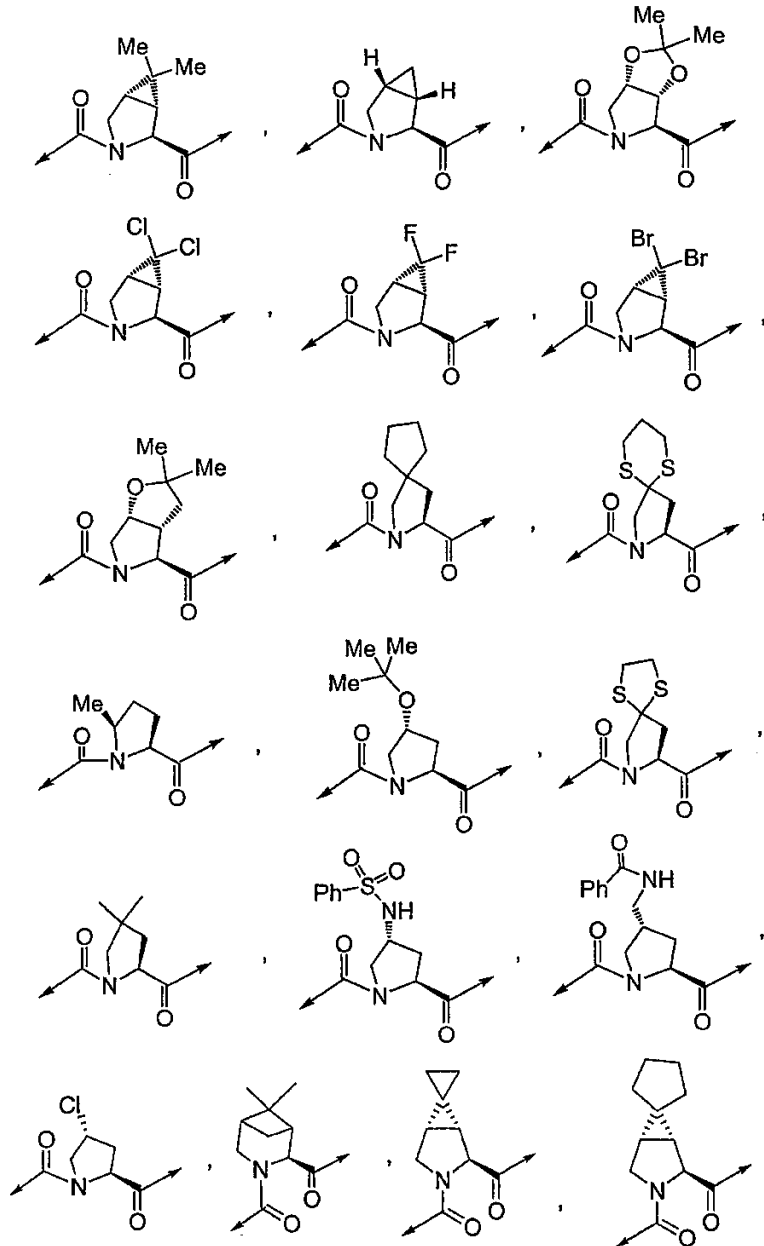
[0100]

[0101] 추가의 양태에서, 잔기:

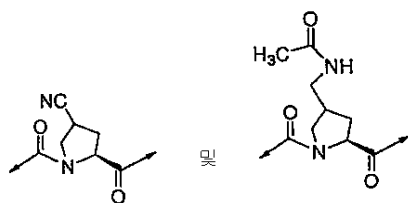


[0102]

[0103] 는 다음 식 중에서 선택된다:

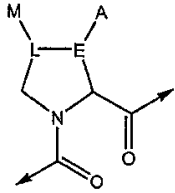


[0104]



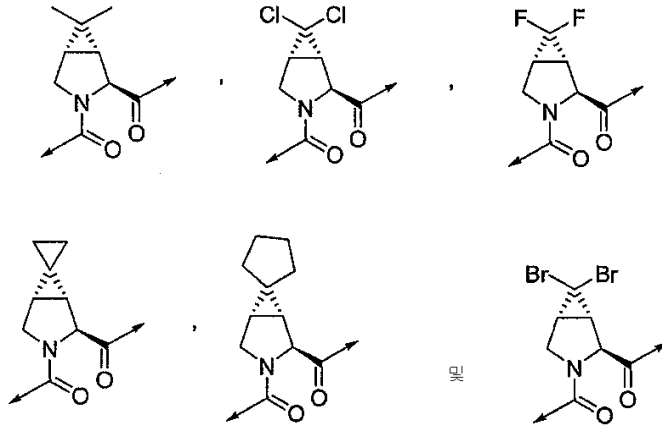
[0105]

[0106] 여전히 추가의 양태에서, 잔기:



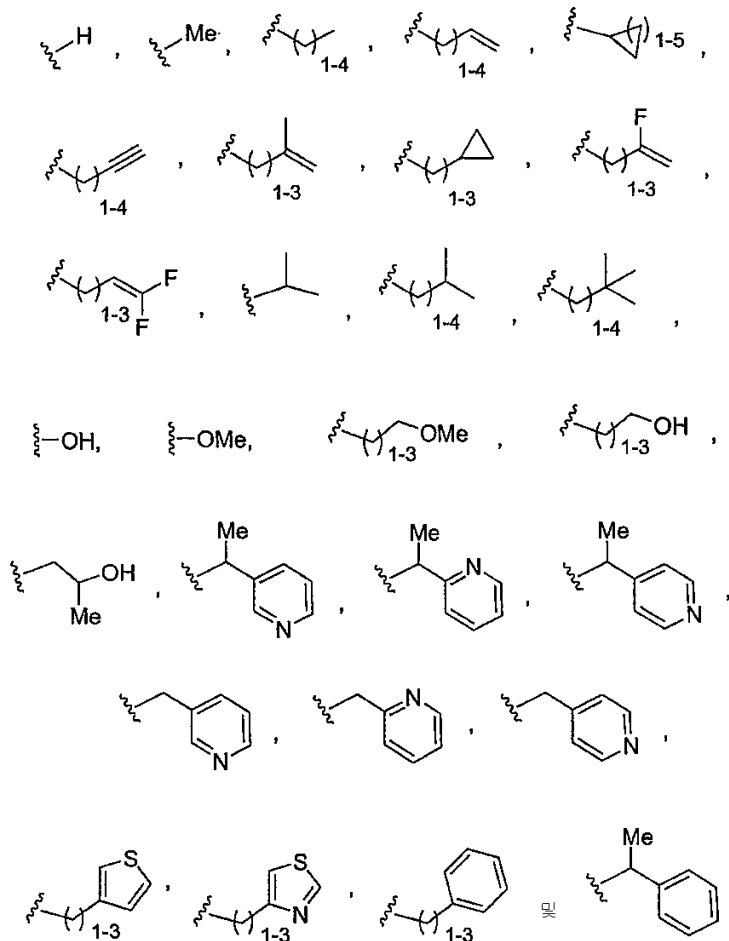
[0107]

[0108] 는 다음 식중에서 선택된다:



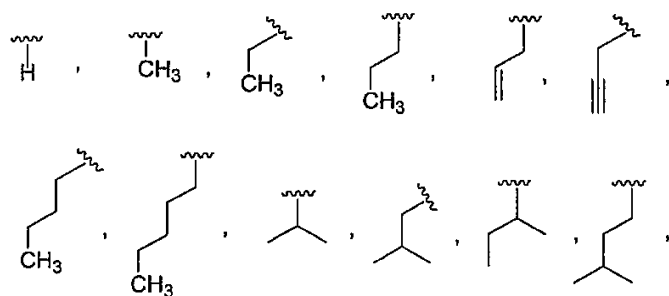
[0109]

[0110] 추가의 양태에서,  $R^1$ 은  $NHR^{14}$ 이고, 여기서,  $R^{14}$ 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:

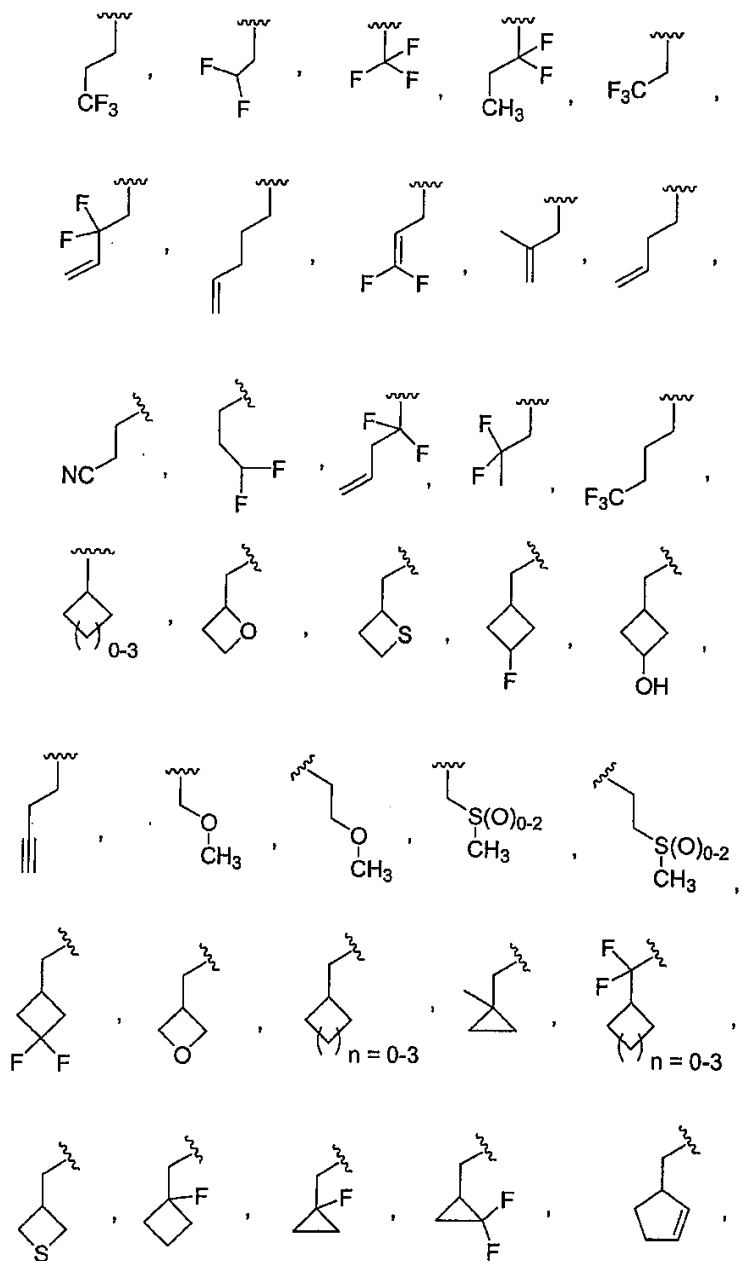


[0111]

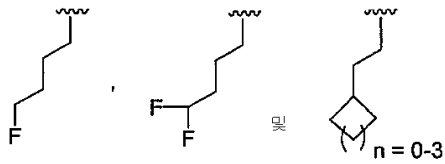
[0112]  $R^2$ 는 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



[0113]

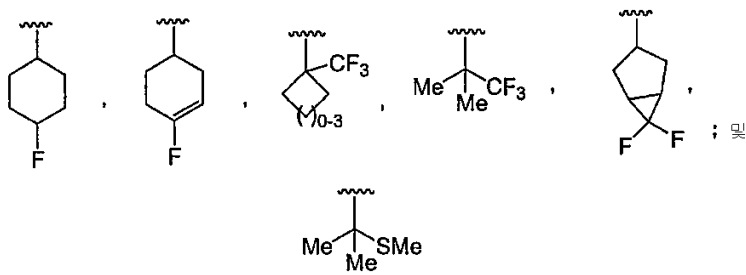
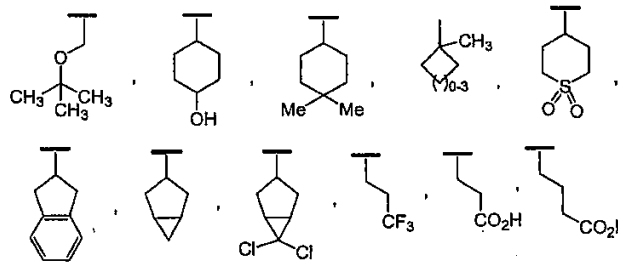
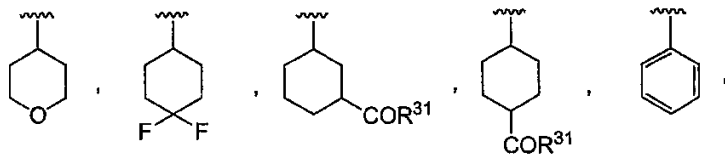
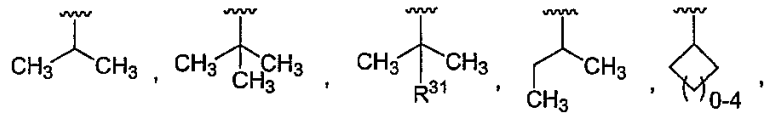


[0114]



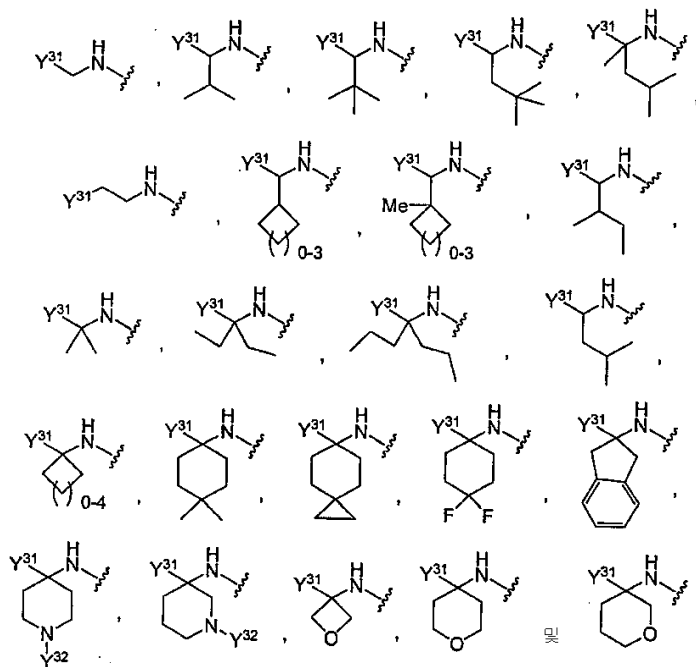
[0115]

R<sup>3</sup>는 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:



[0117]

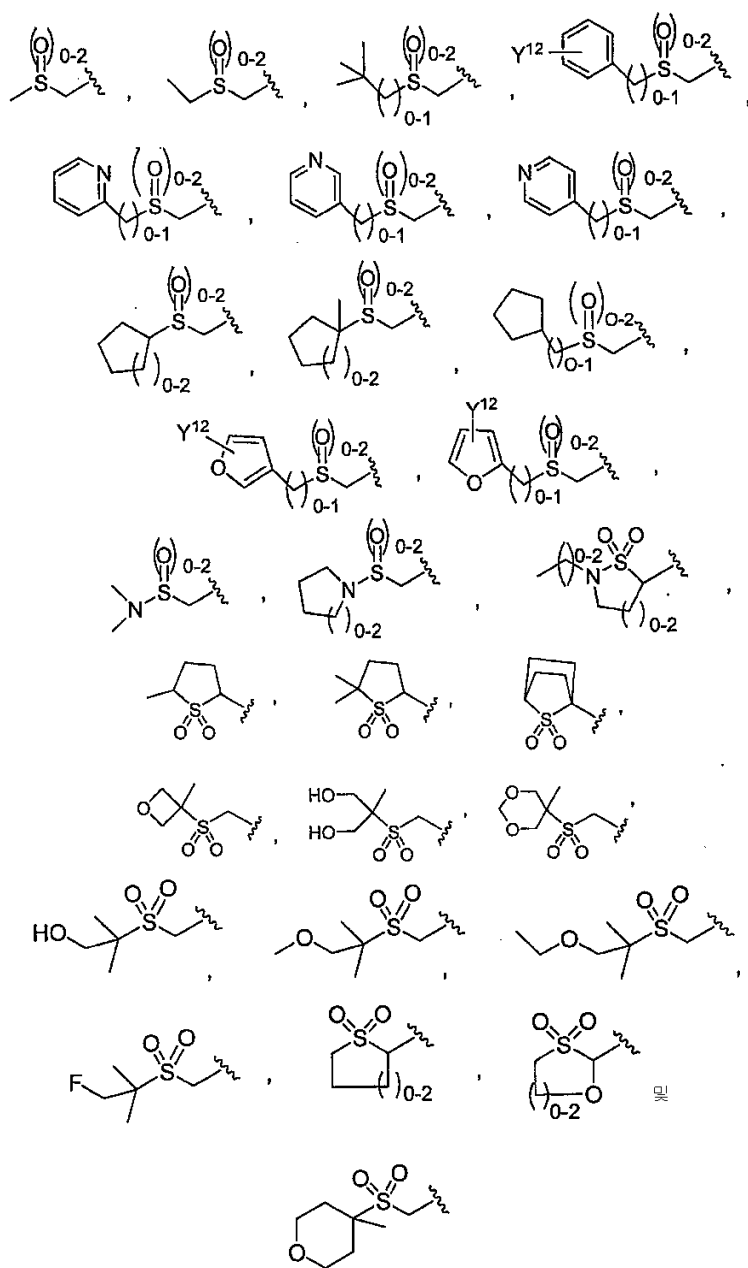
[0118] Y는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



[0119]

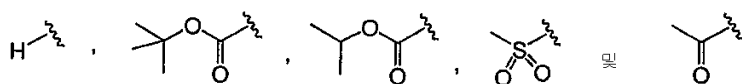
[0120] 여기서,

[0121]  $Y^{31}$ 은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:



[0122]

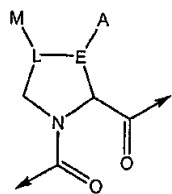
[0123]  $Y^{32}$ 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



[0124]

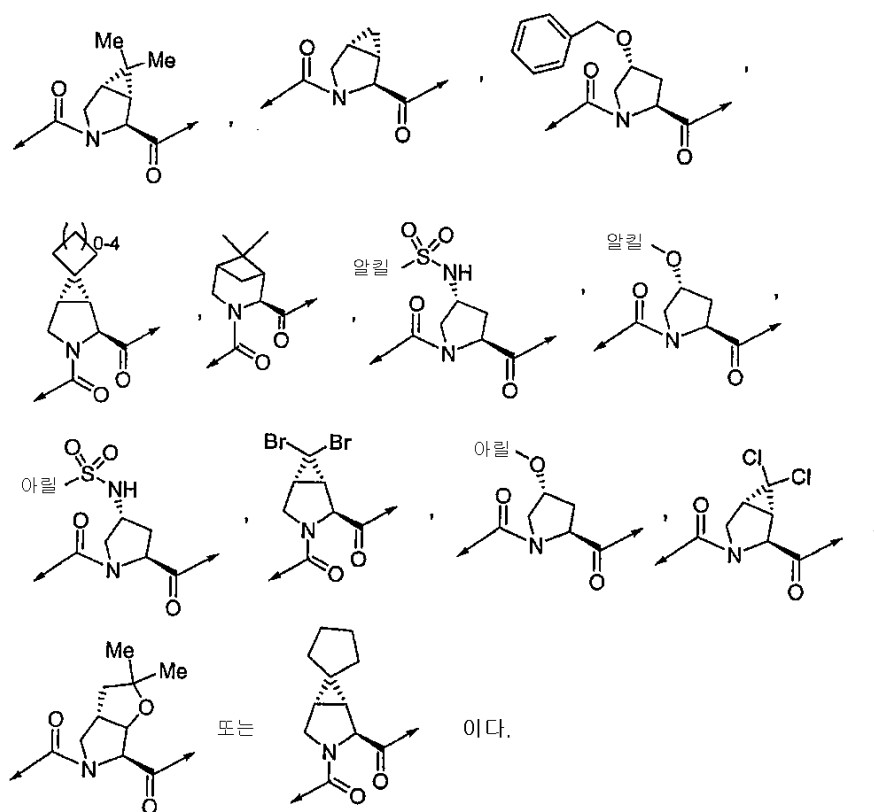
[0125]  $Y^{12}$ 는 H,  $CO_2H$ ,  $CO_2Me$ ,  $OMe$ , F, Cl, Br,  $NH_2$ ,  $N(H)S(O_2)CH_3$ ,  $N(H)C(O)CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $S(O_2)NH_2$ ,  $CF_3$ , Me, OH,  $OCF_3$  및  $C(O)NH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 잔기:





[0126]

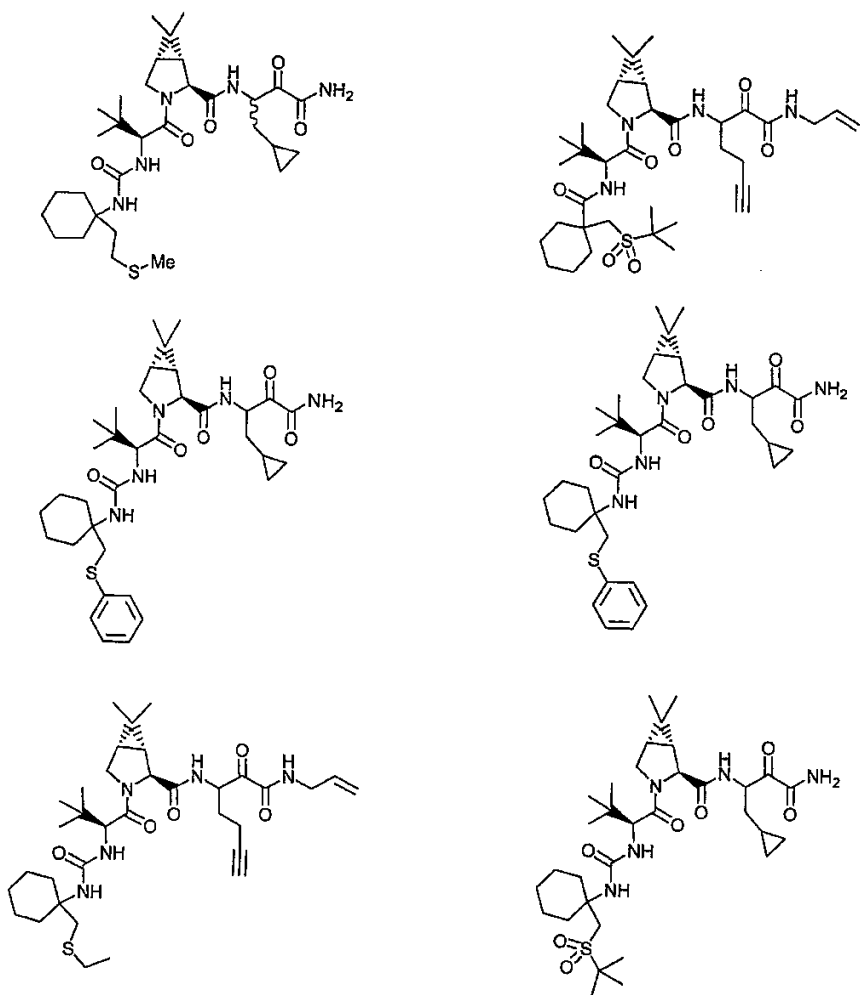
[0127]                   은 :



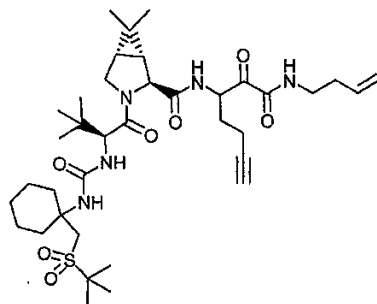
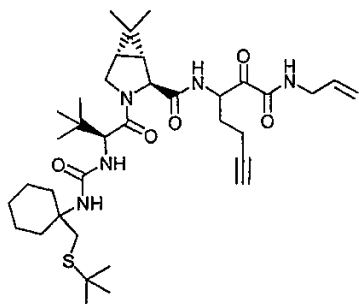
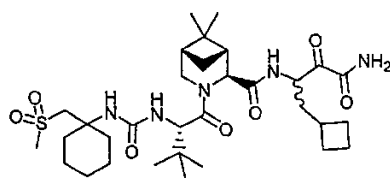
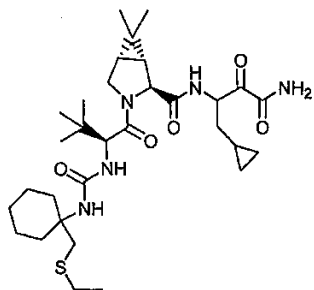
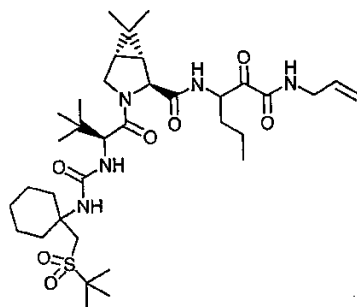
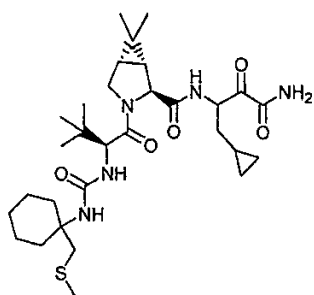
[0128]

[0129] 본 발명의 여전히 다른 양태에서는 하기 표 1, 및 후에 표 1, 표 3, 표 3a, 표 4, 표 4a 및 표 5에 나타난 회합 물을 기술한다:

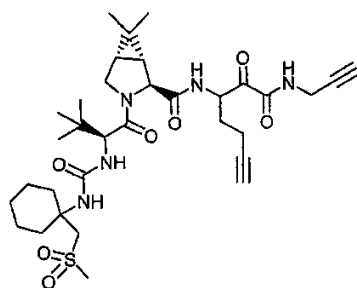
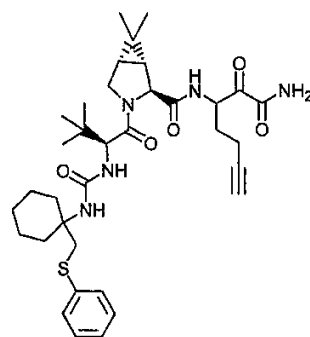
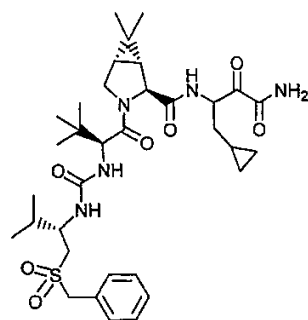
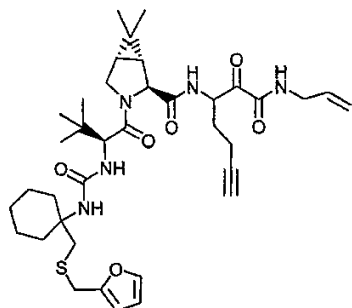
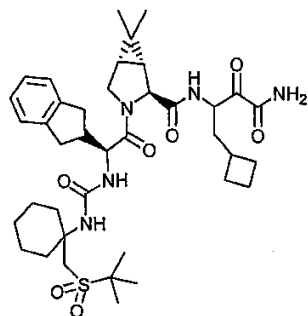
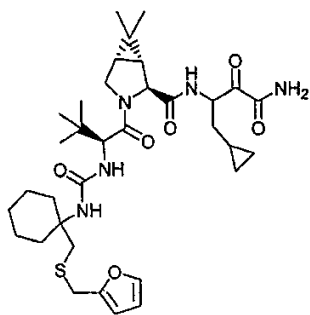
표 1



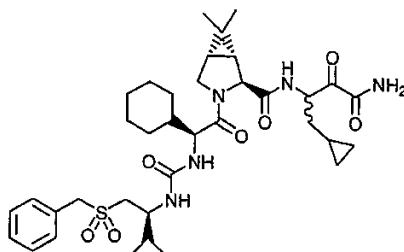
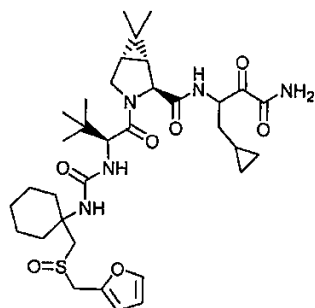
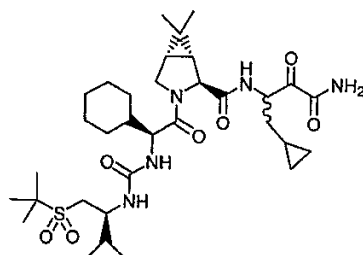
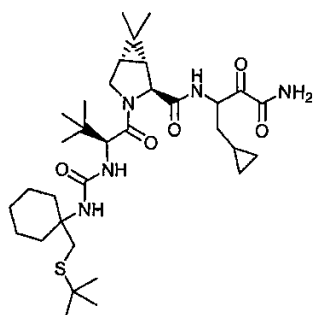
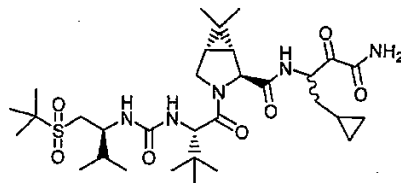
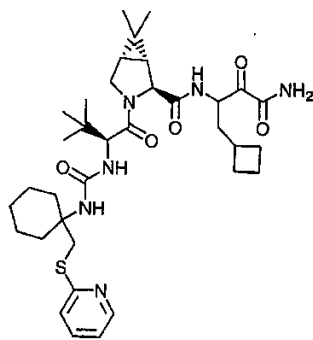
[0130]



[0131]

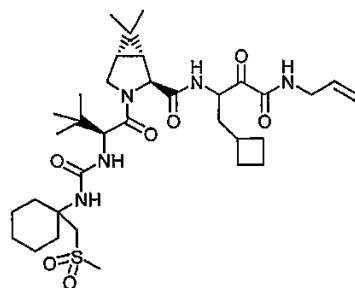
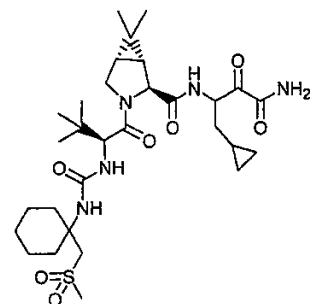
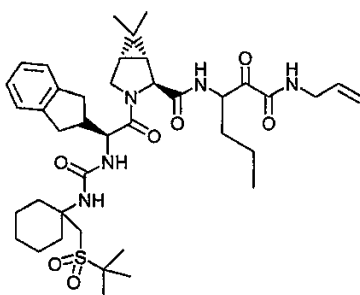
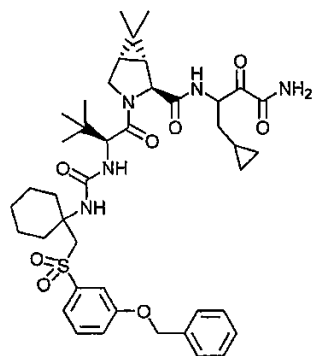
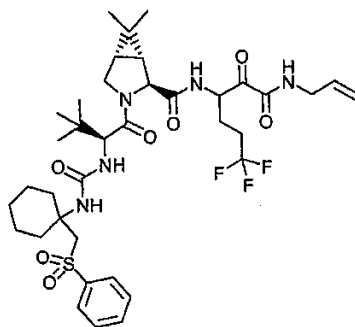
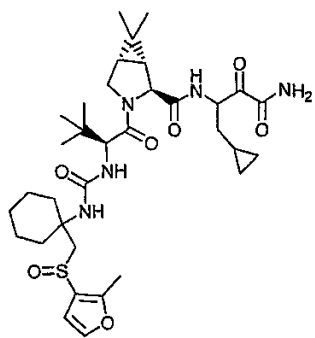


[0132]

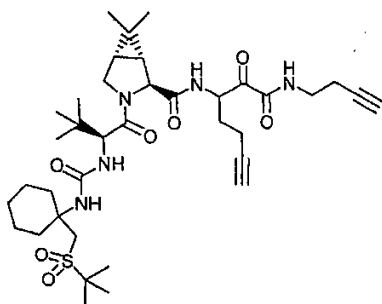
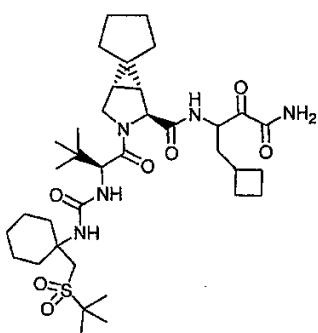
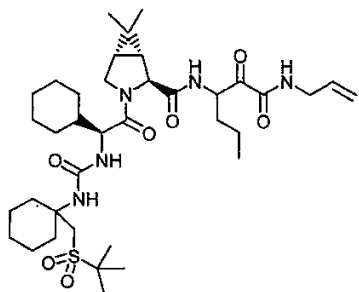
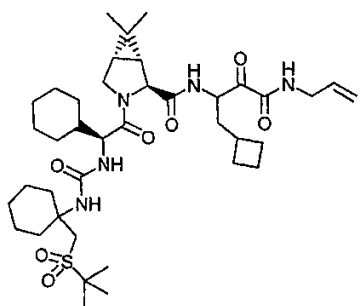
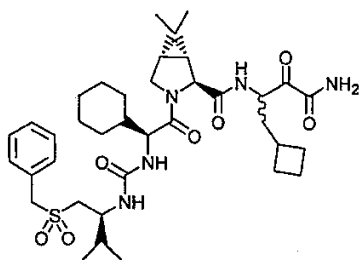
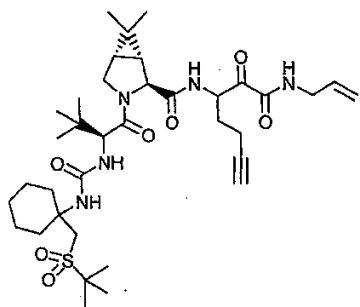


[0133]



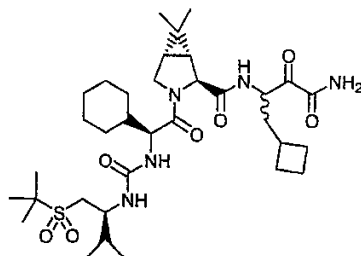
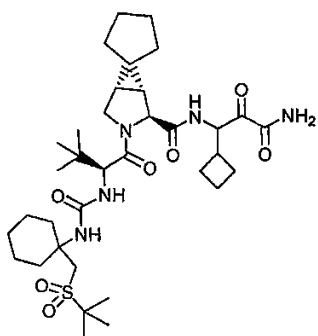
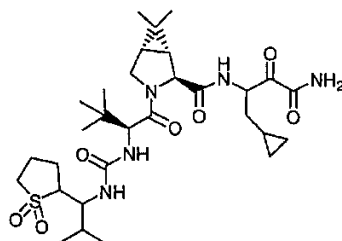
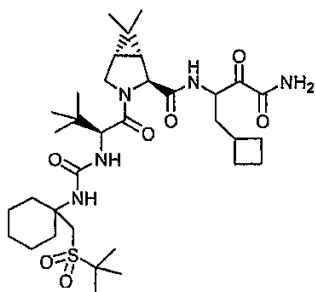
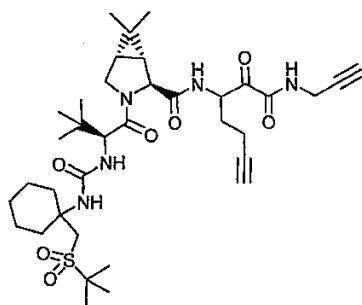
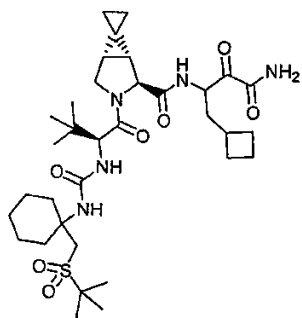


[0135]

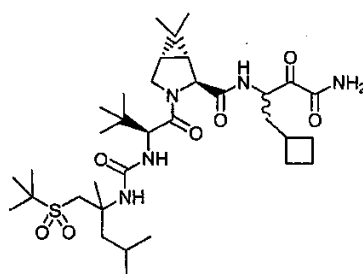
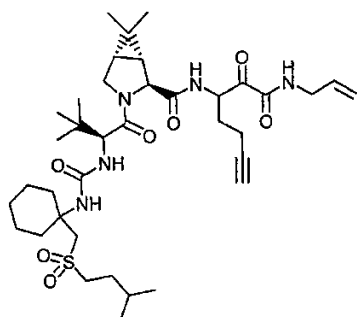
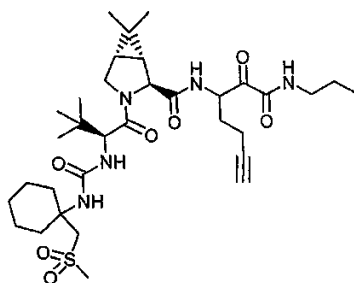
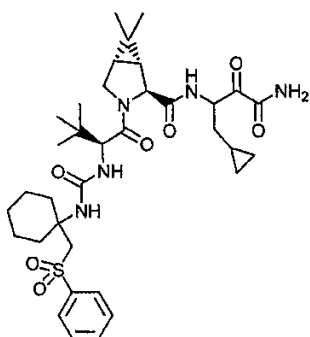
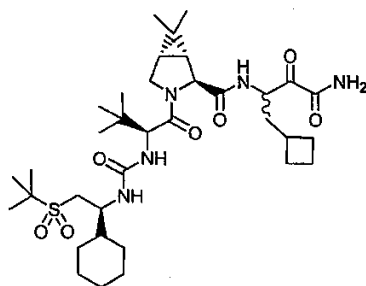
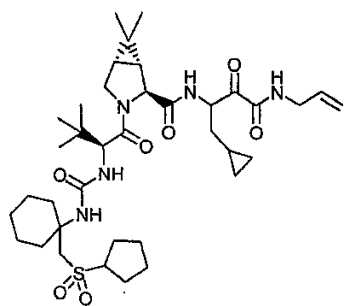


[0136]

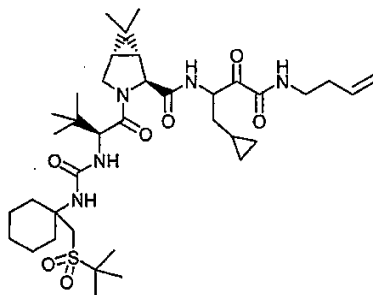
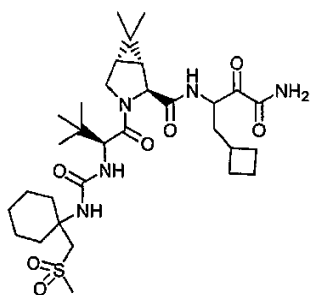
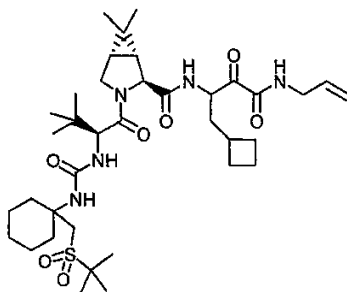
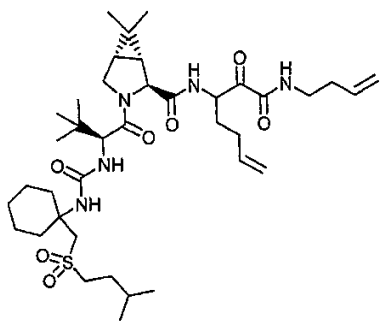
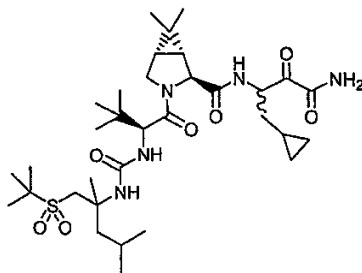
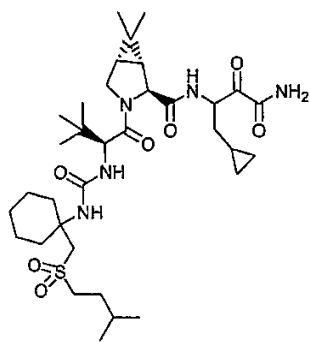




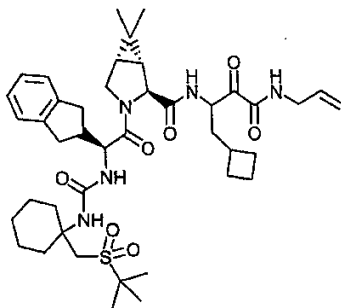
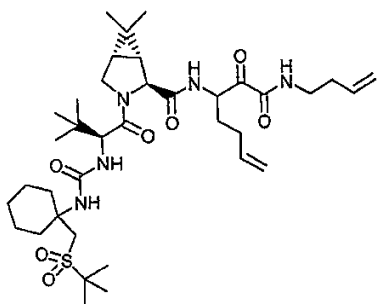
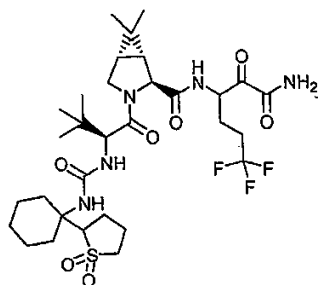
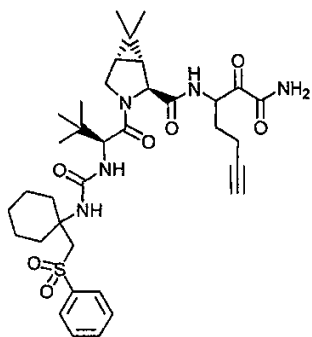
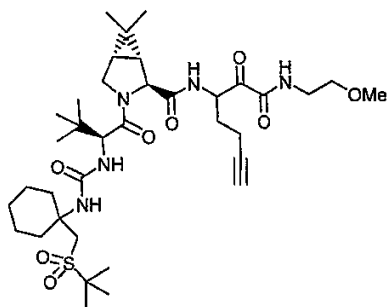
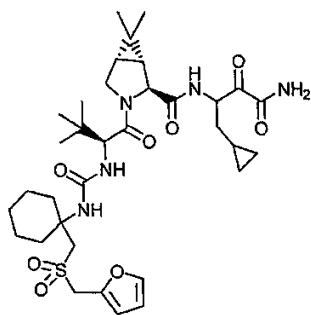
[0137]



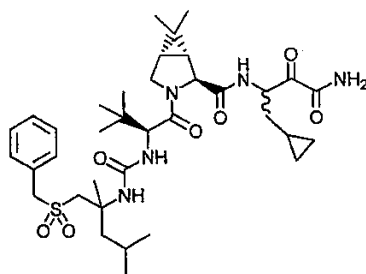
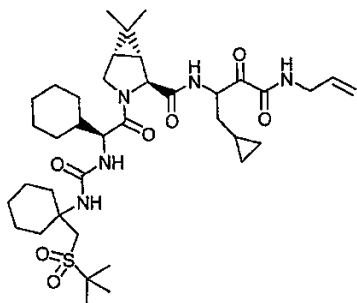
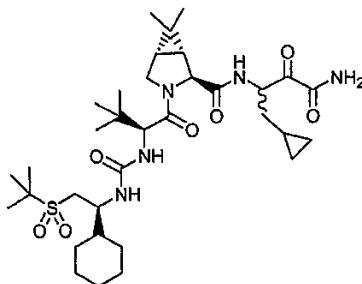
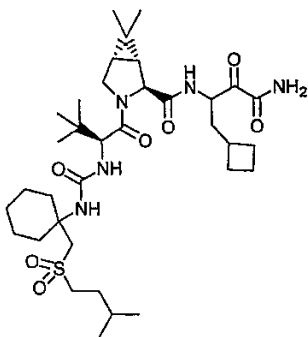
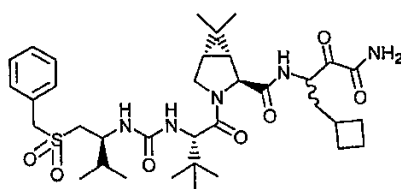
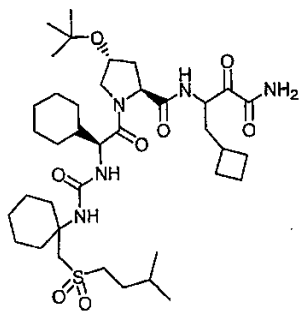
[0138]



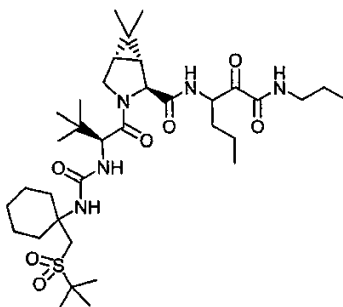
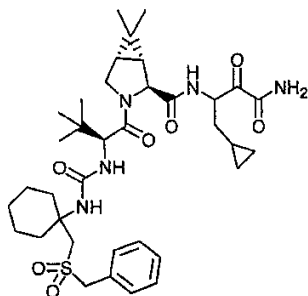
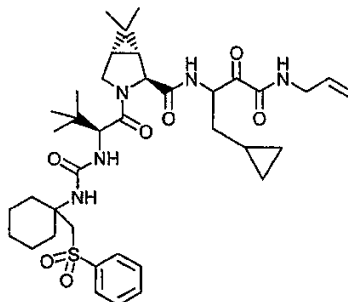
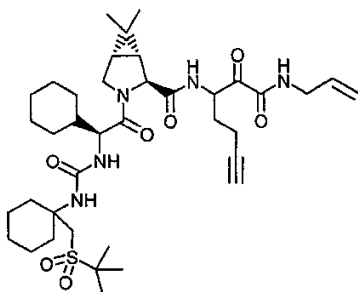
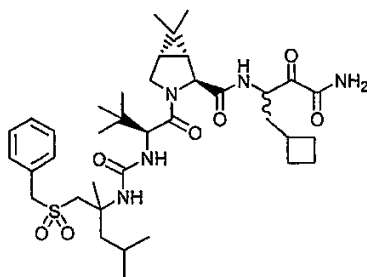
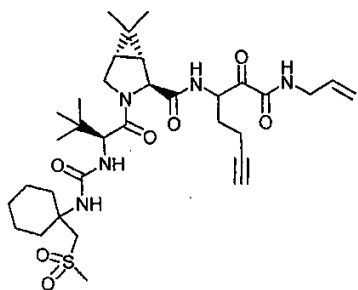
[0139]



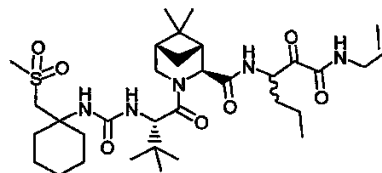
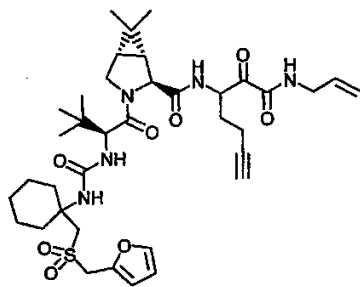
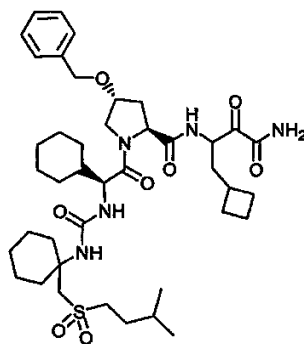
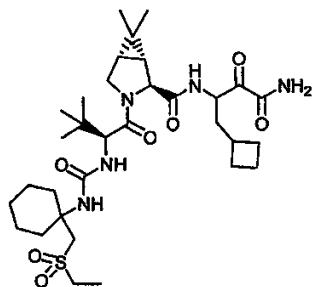
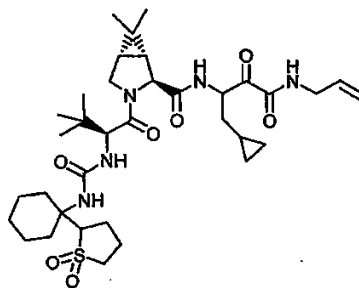
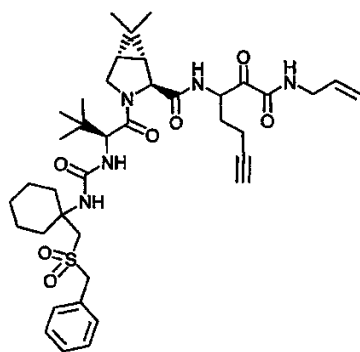
[0140]



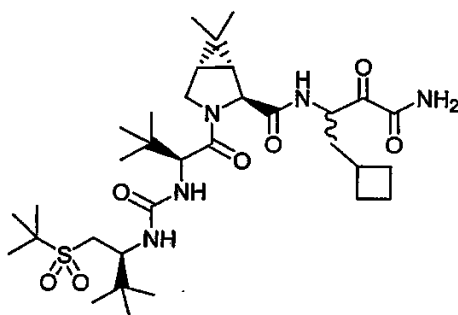
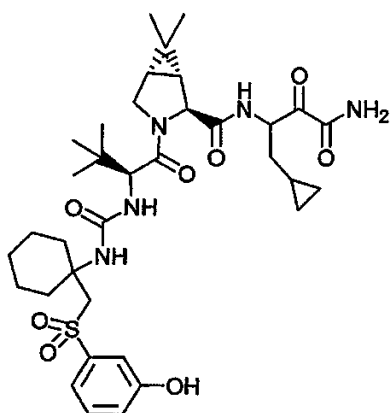
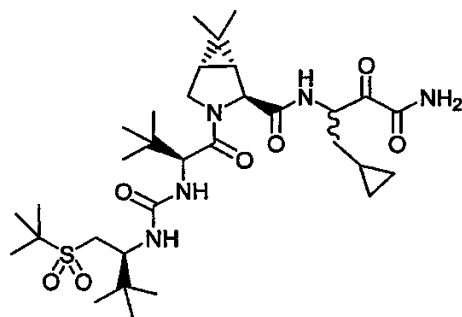
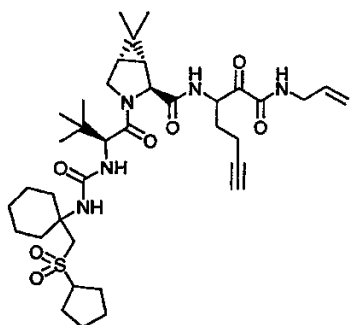
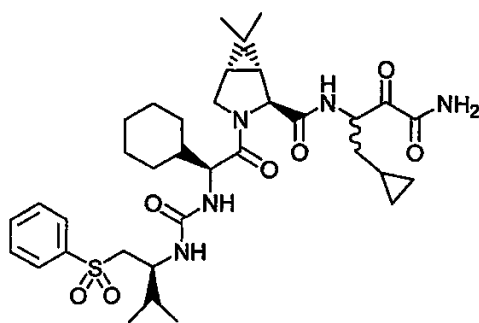
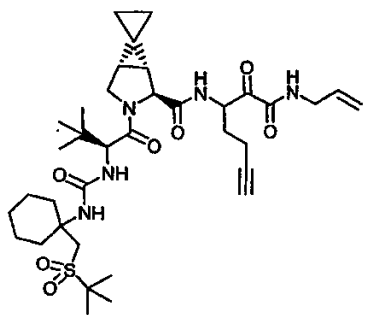
[0141]



[0142]

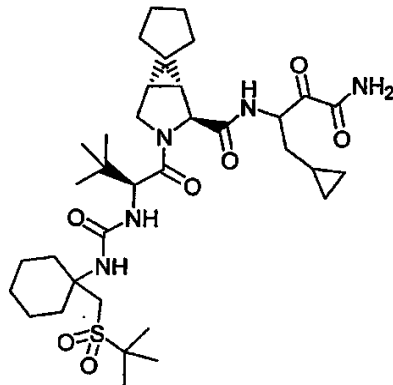
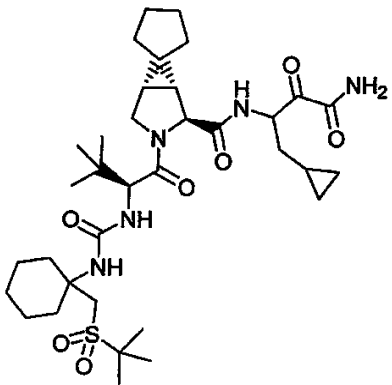
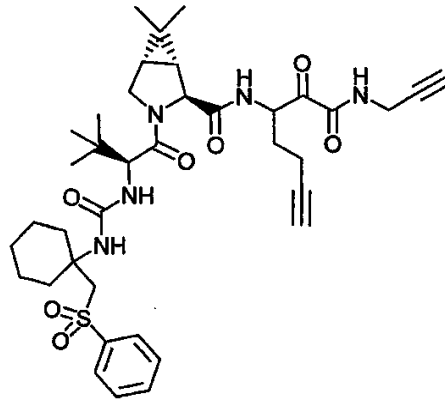
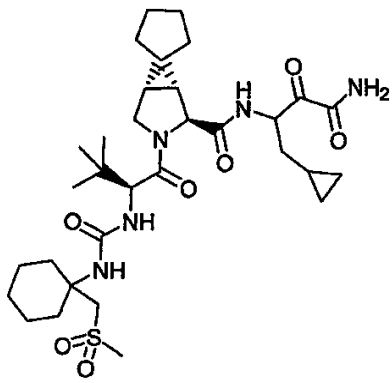


[0143]

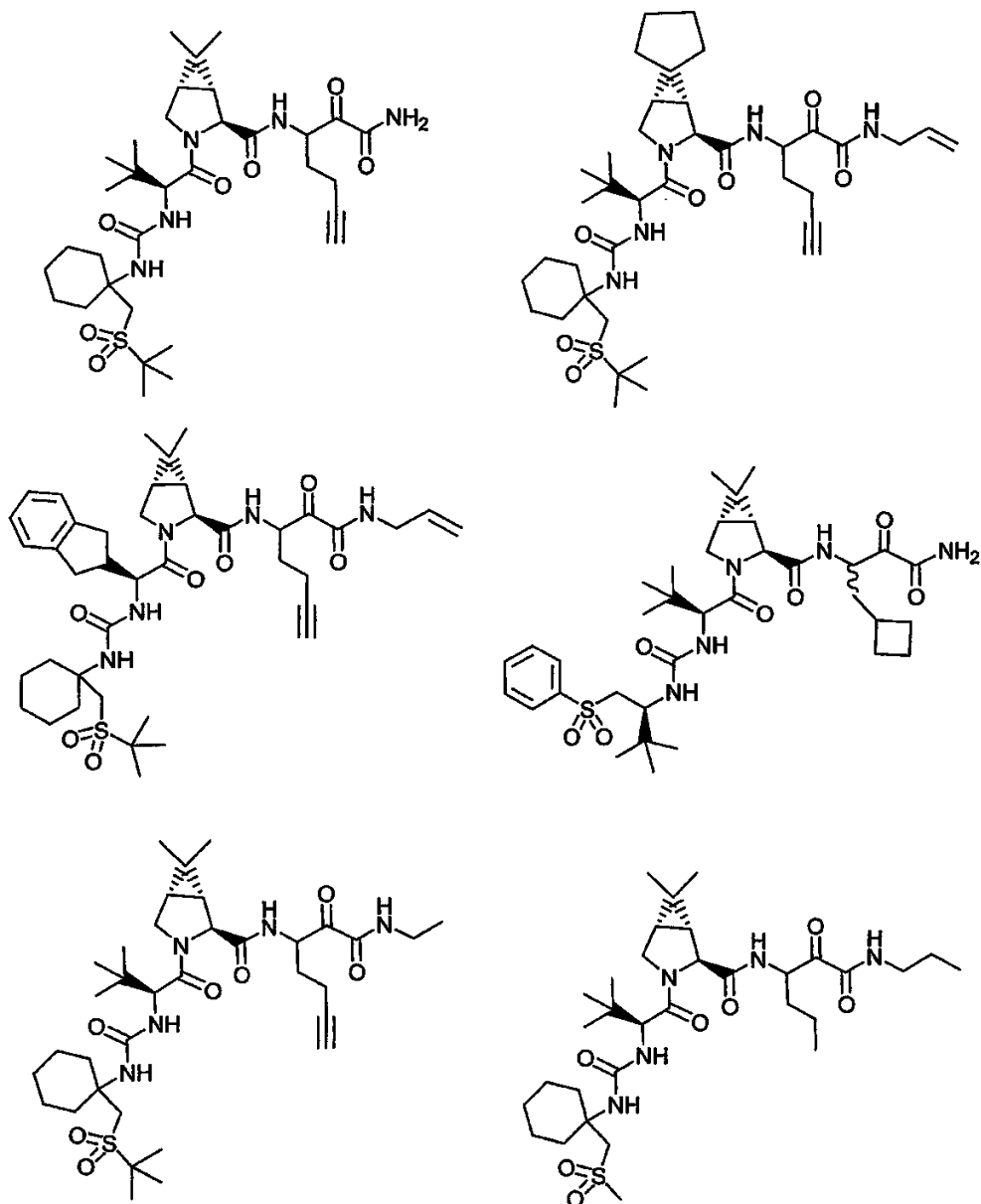


[0144]

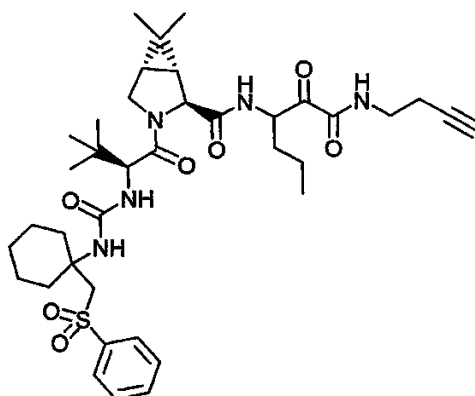
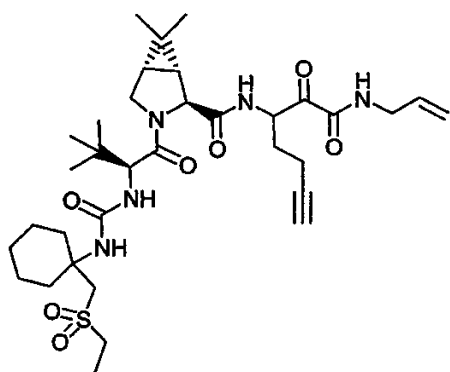
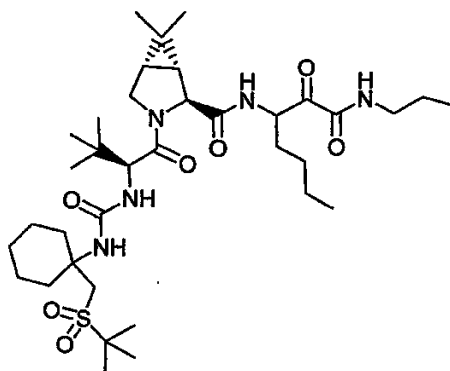
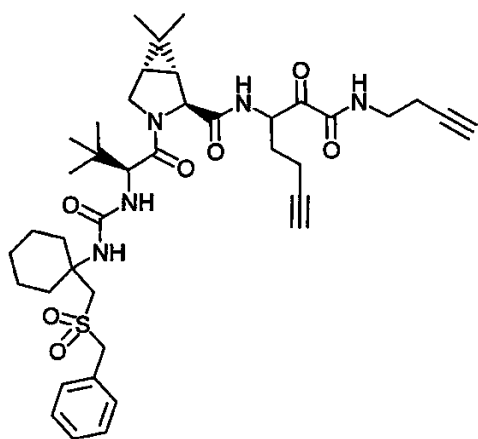




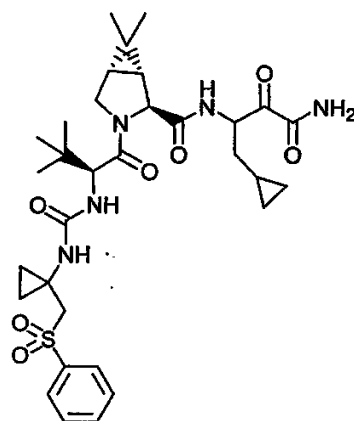
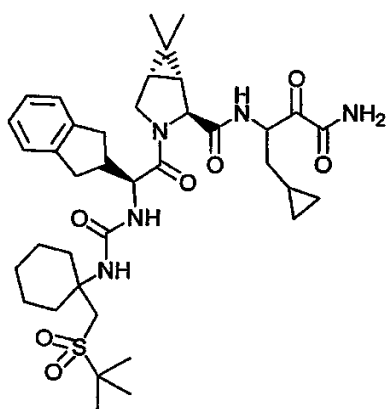
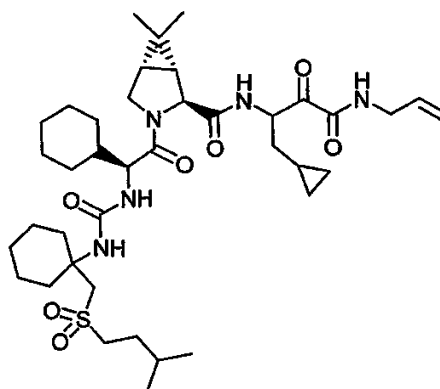
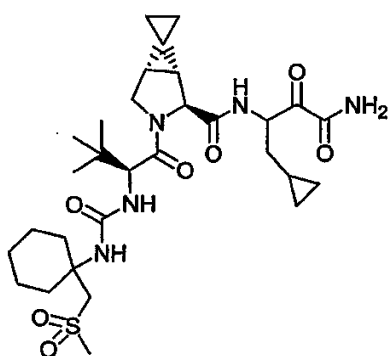
[0145]



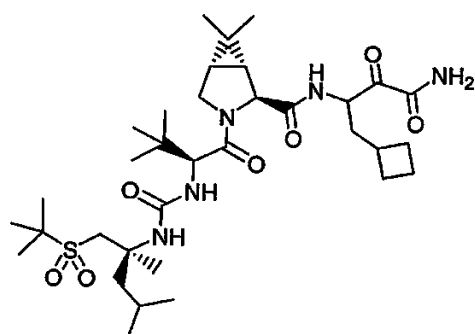
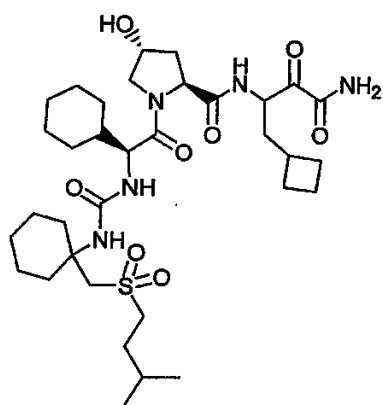
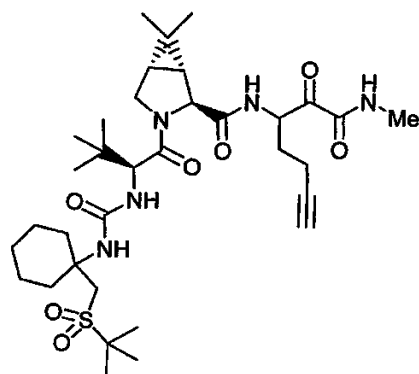
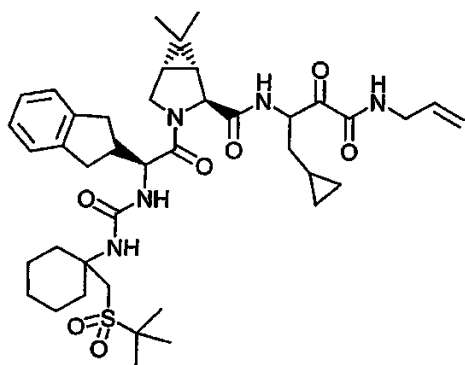
[0146]



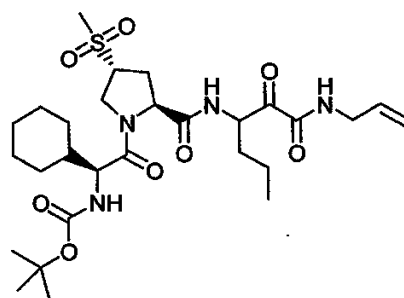
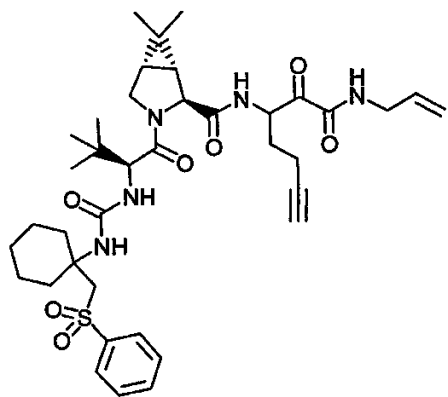
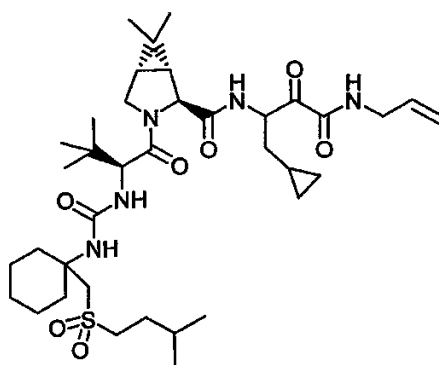
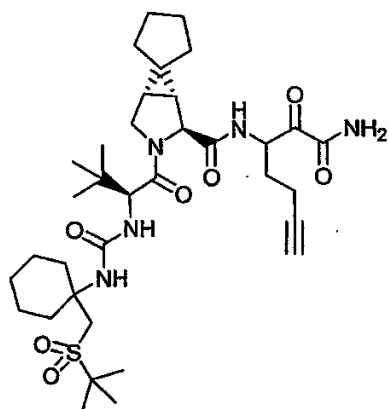
[0147]



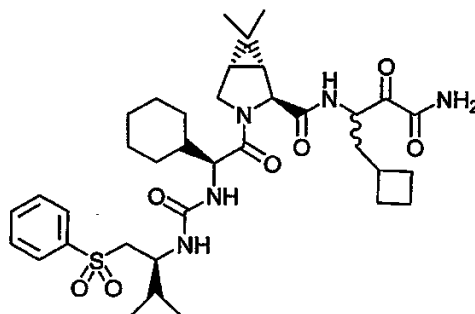
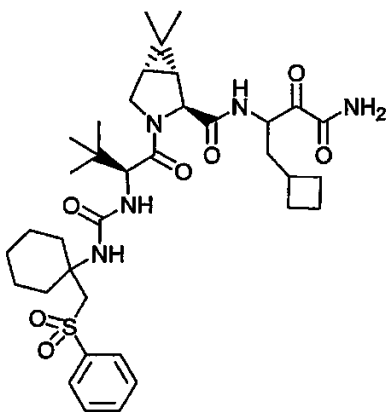
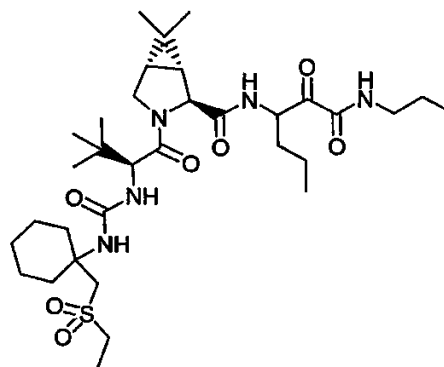
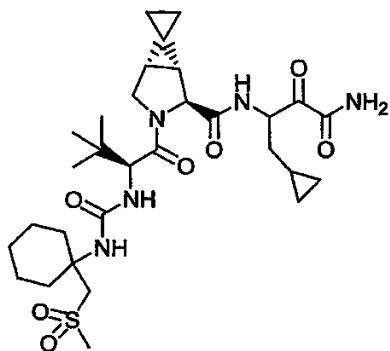
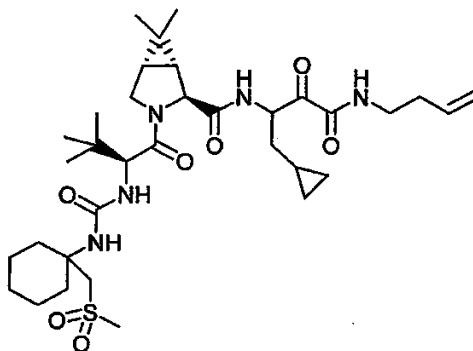
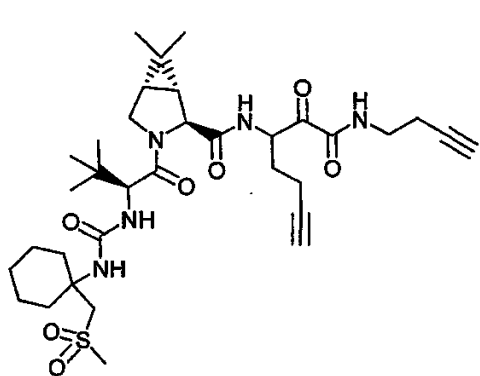
[0148]



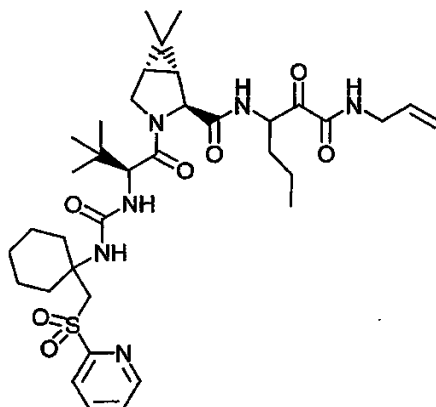
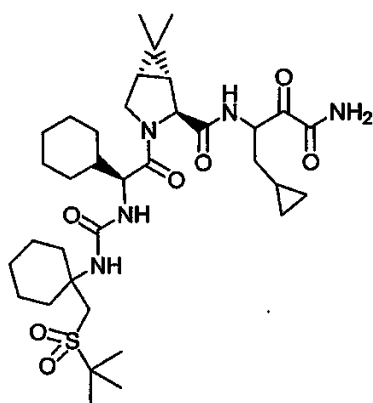
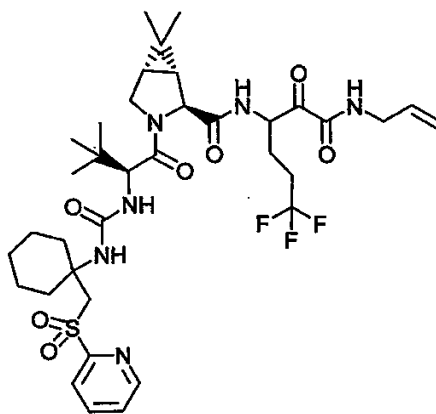
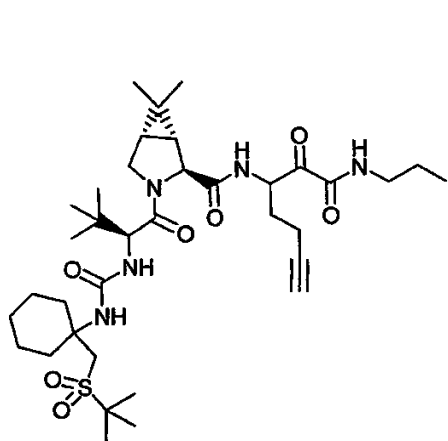
[0149]



[0150]

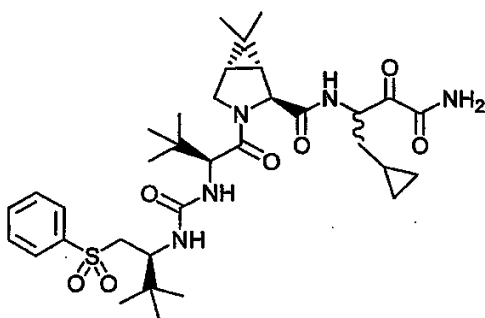
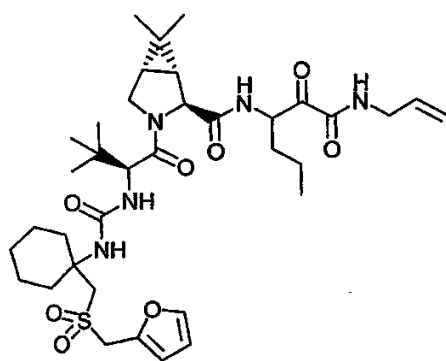
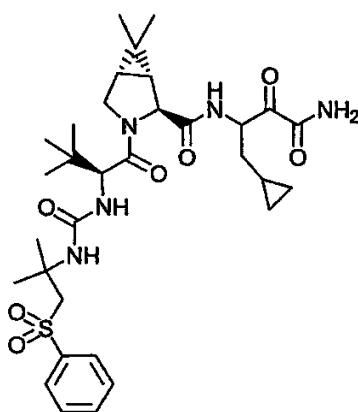
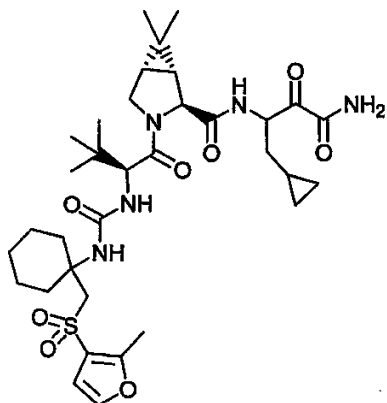
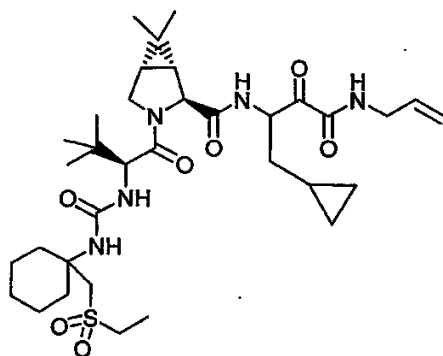
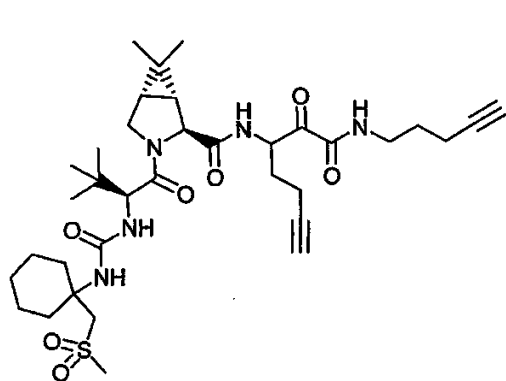


[0151]



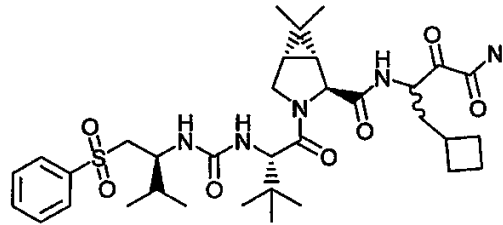
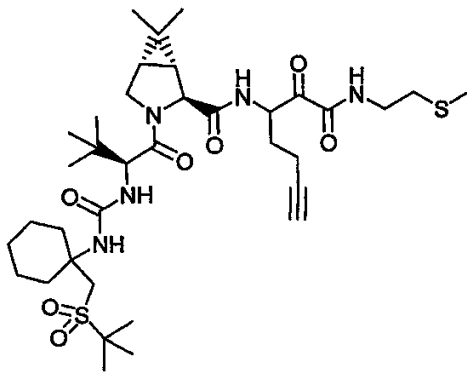
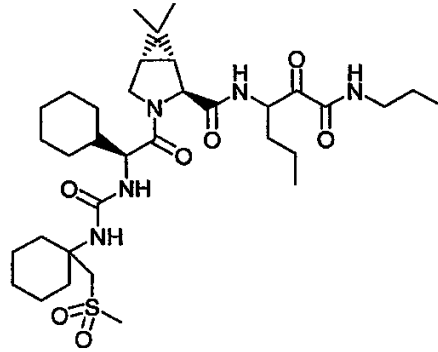
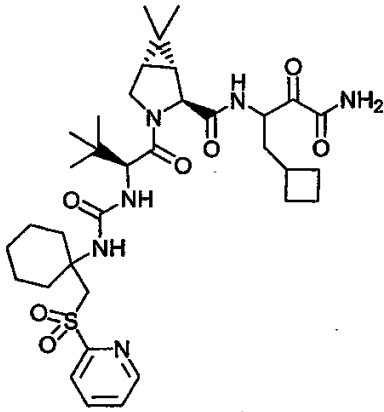
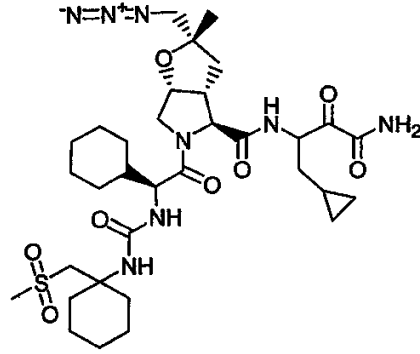
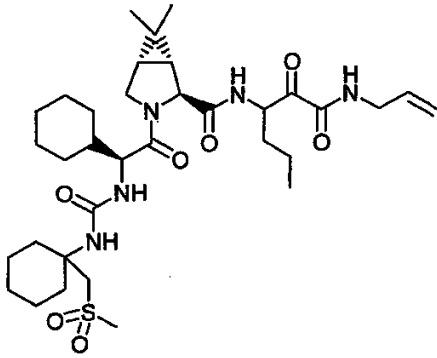
[0152]



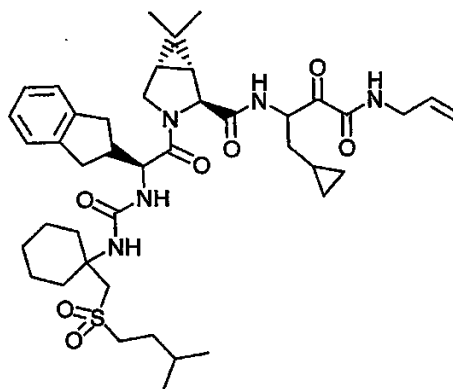
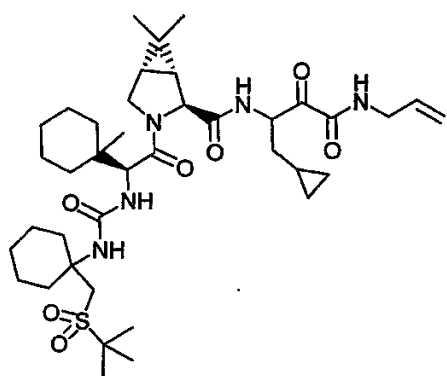
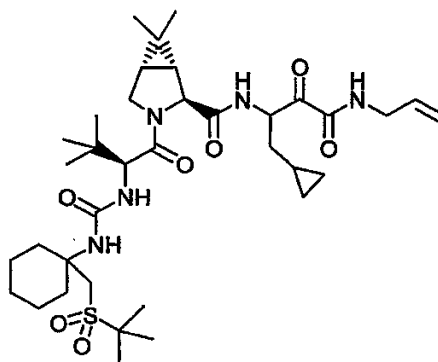
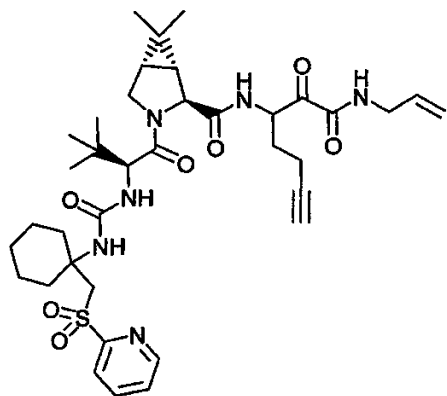
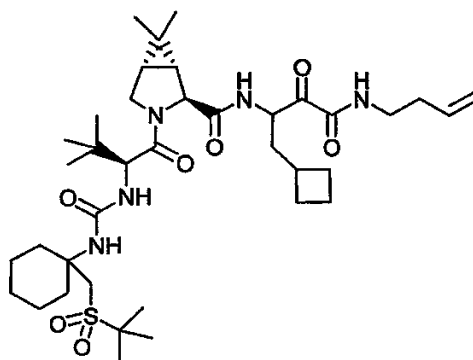
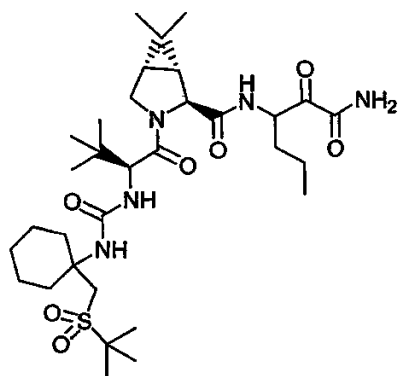


[0154]

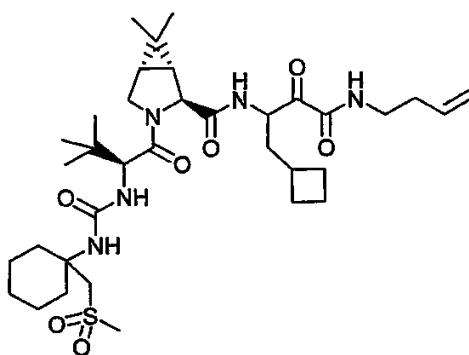
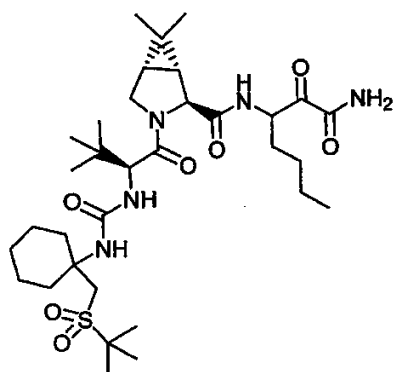
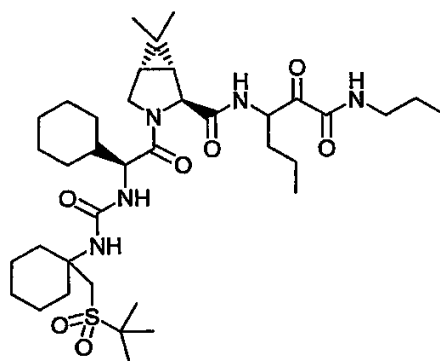
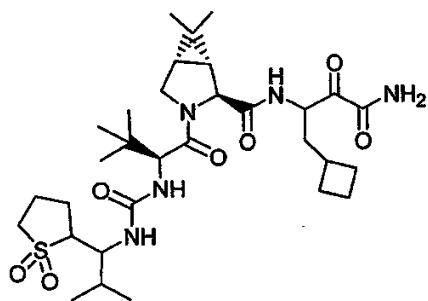
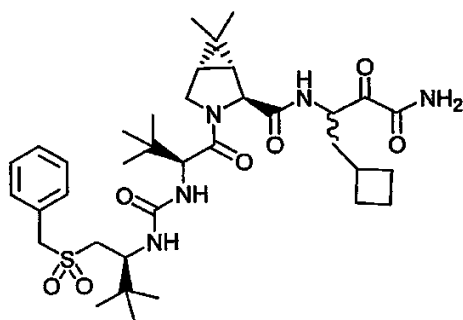
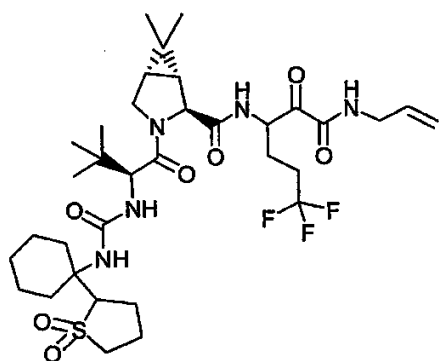




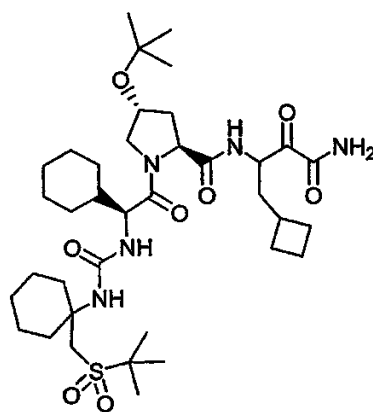
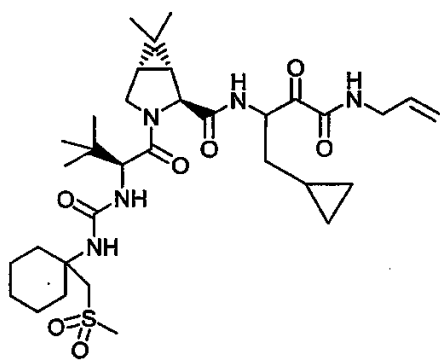
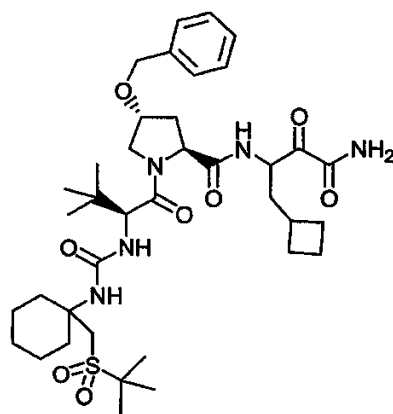
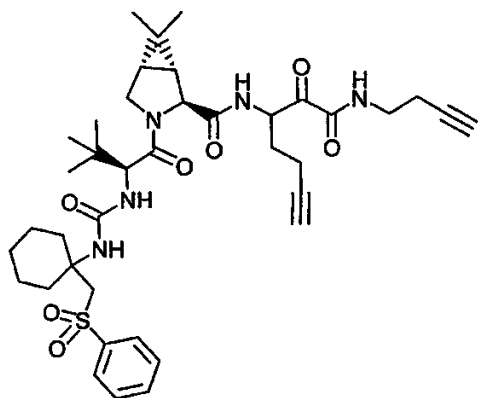
[0155]



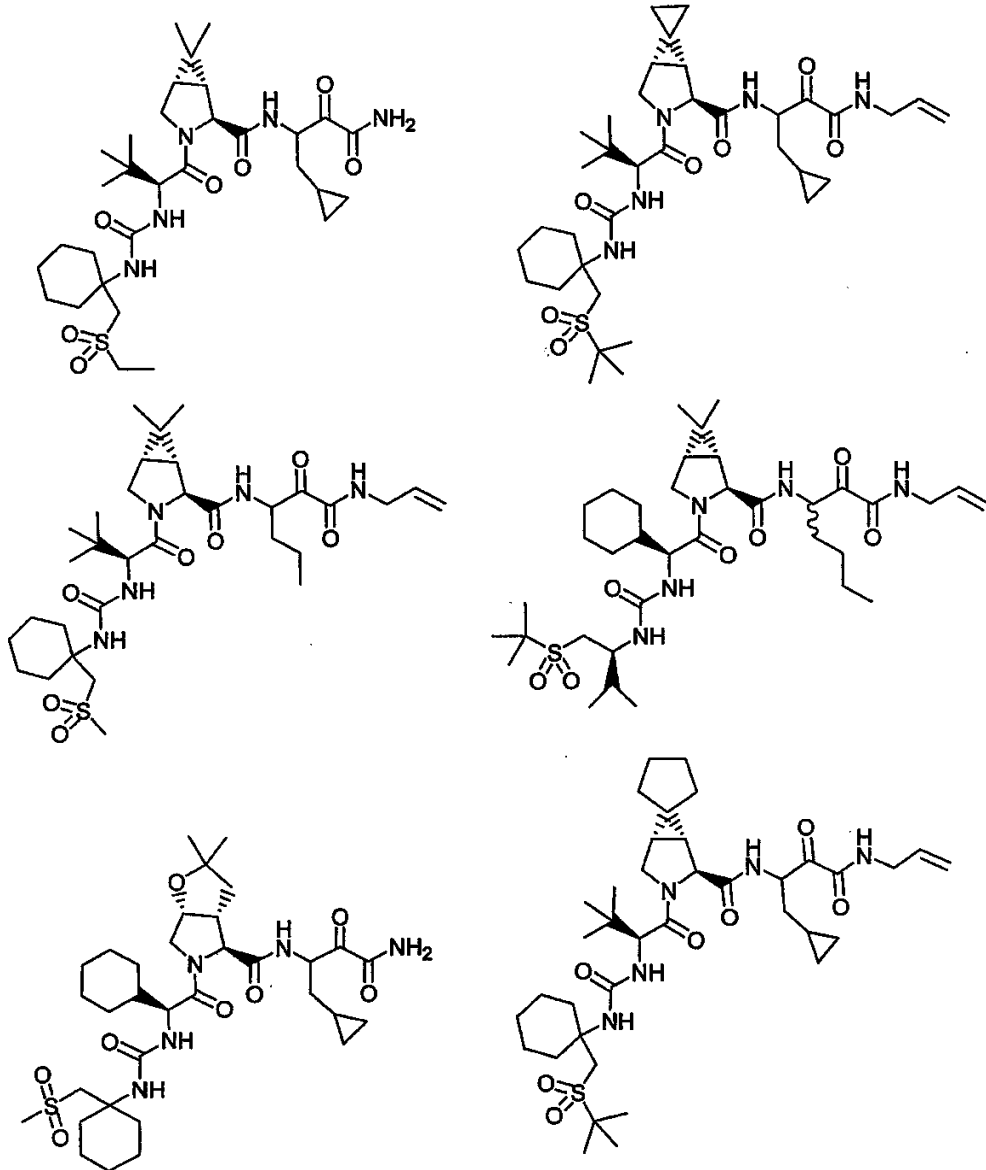
[0156]



[0157]



[0158]

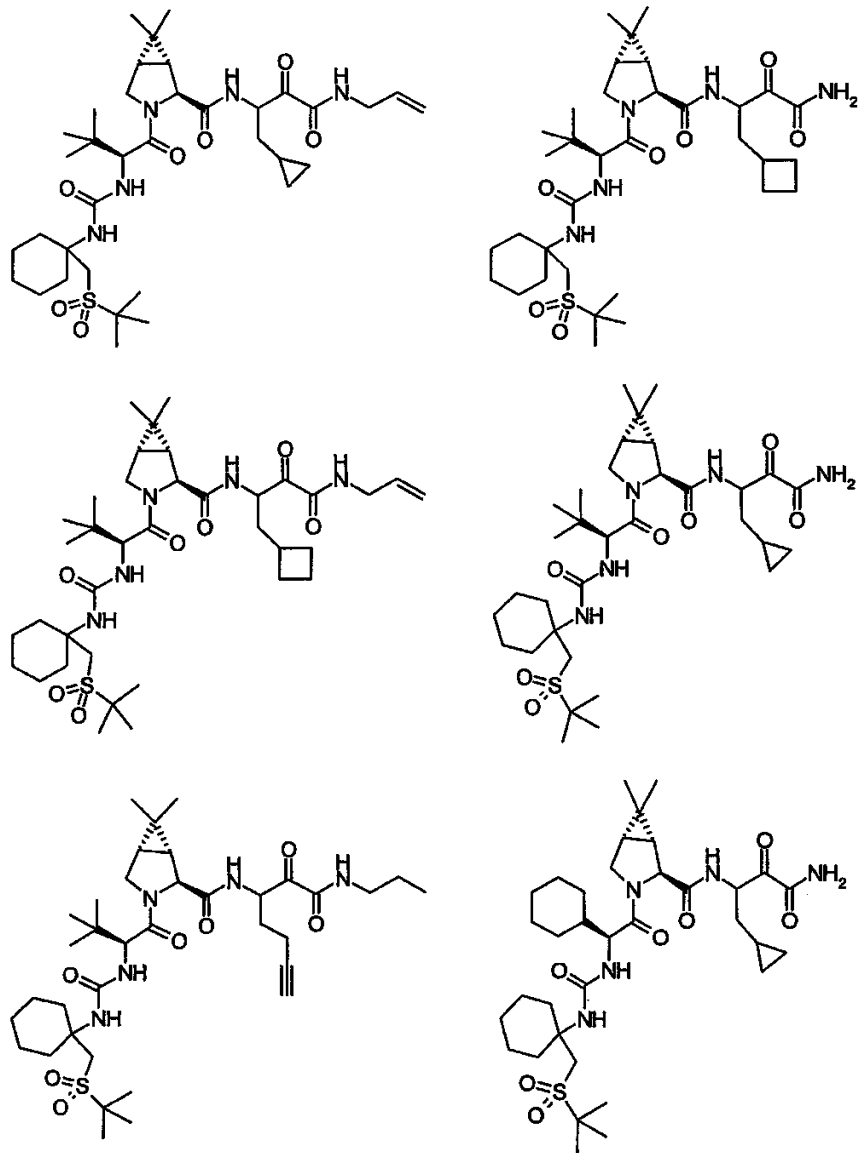


[0159]

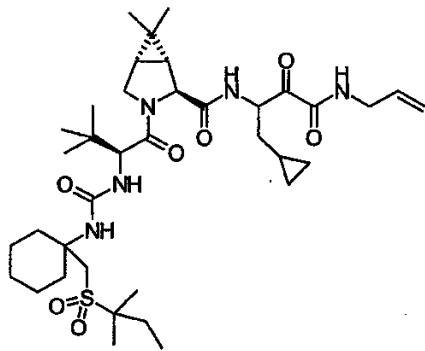
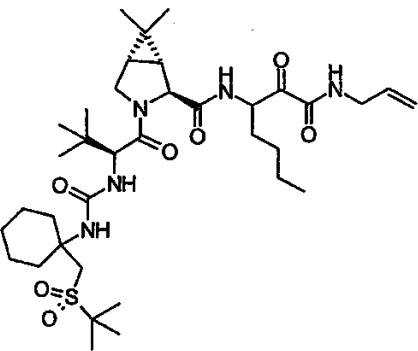
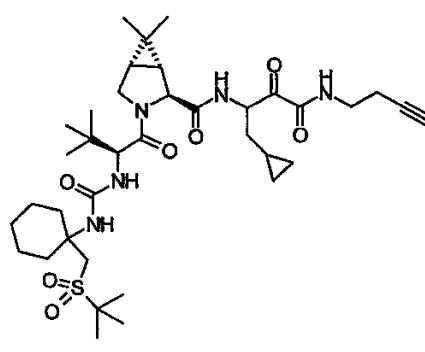
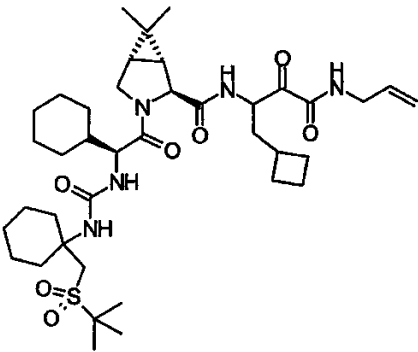
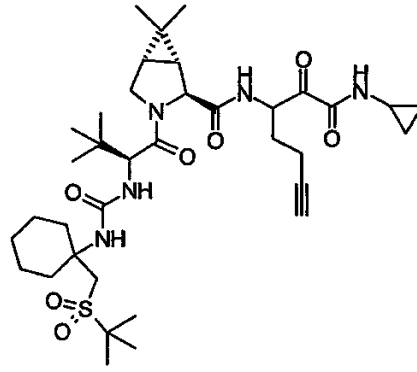
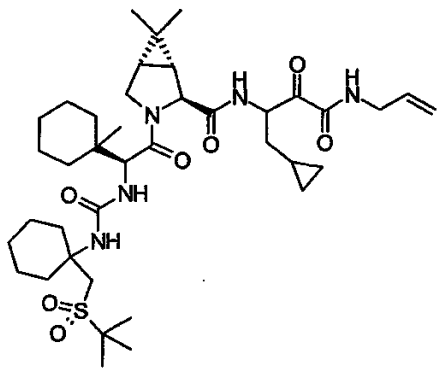
[0160]

[0161] 추가의 양태에서, 본 발명은 하기 표 2의 화합물을 기술한다:

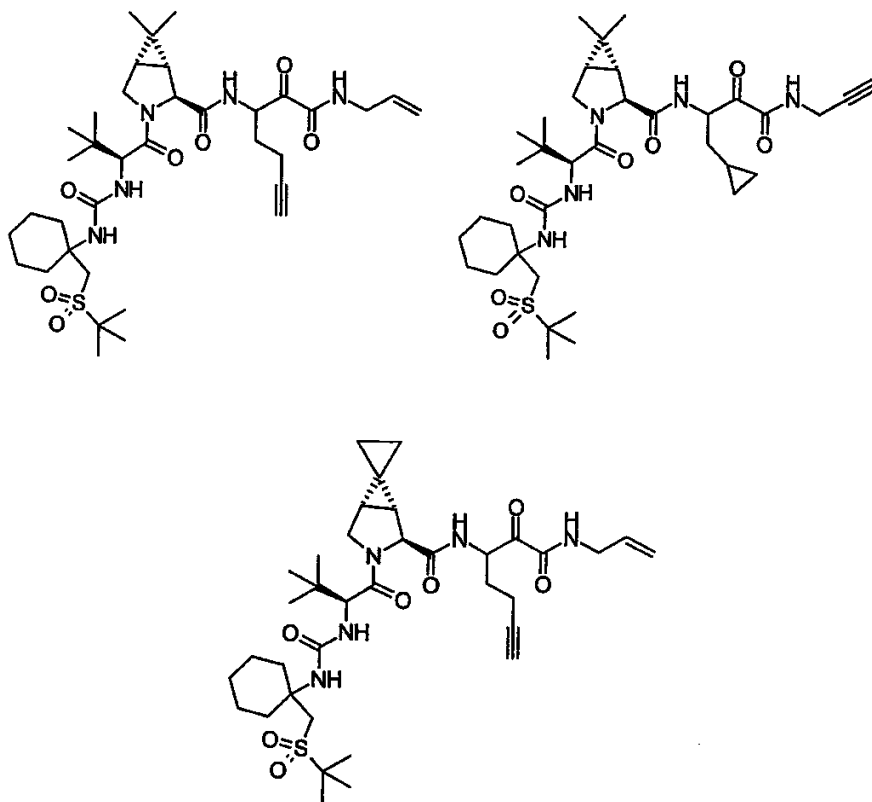
표 2



[0162]



[0163]



[0164]

[0165]

위에서 사용된 것으로서, 및 본 기술내용 전반에 걸쳐서, 하기 용어들은, 달리 제시하지 않는 한, 다음 의미를 지니는 것으로 이해될 것이다:

[0166]

"환자"는 사람 및 동물 둘 다를 포함한다.

[0167]

"포유동물"은 사람 및 기타 포유동물을 의미한다.

[0168]

"알킬"은쇄내 탄소수가 약 1 내지 약 20개이고 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은쇄내 탄소수가 약 1 내지 약 12개이다. 더욱 바람직한 알킬 그룹은쇄내 탄소수가 약 1 내지 약 6개이다. 측쇄는, 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 직쇄 알킬 쇠에 부착됨을 의미한다. "저급 알킬"은, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는쇄내 탄소수가 약 1 내지 약 6개인 그룹을 의미한다. 알킬 그룹은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 아미노, -NH(알킬)-, NH(사이클로알킬), -N(알킬)<sub>2</sub>, 카복시 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 적합한 알킬 그룹의 비-제한적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 t-부틸을 포함한다.

[0169]

"알케닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고쇄내 탄소수가 약 2 내지 약 15인 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알케닐 그룹은,쇄내 탄소수가 약 2 내지 약 12이고; 더욱 바람직하게는쇄내 탄소수가 약 2 내지 약 6이다. 측쇄는, 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬 그룹이 직쇄 알케닐 쇠에 부착됨을 의미한다. "저급 알케닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는쇄내 탄소수가 약 2 내지 약 6임을 의미한다. 용어 "치환된 알케닐"은, 알케닐 그룹이 동일하거나 상이할 수 있고 할로, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 알콕시 및 -S(알킬)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있음을 의미한다. 적합한 알케닐 그룹의 비-제한적 예는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 옥테닐 및 데세닐을 포함한다.

[0170]

"알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며쇄내 탄소수가 약 2 내지 약 15개인 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬닐 그룹은쇄내 탄소수가 약 2 내지 약 12이며; 더욱 바람직하게는쇄내 탄소수가 약 2 내지 약 4이다. 측쇄는, 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 직쇄 알킬닐 쇠에 부착된 것을 의미한다. "저급 알킬닐"은, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇠



내 탄소수가 약 2 내지 약 6임을 의미한다. 적합한 알킬닐 그룹의 비-제한적 예는 에틸닐, 프로필닐, 2-부틸닐 및 3-메틸부틸닐을 포함한다. 용어 "치환된 알킬닐"은, 알킬닐 그룹이 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미하며, 각각의 치환체는 알킬, 아릴 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0171] "아릴"은 탄소수가 약 6 내지 약 14, 바람직하게는 탄소수가 약 6 내지 약 10인 방향족의 모노사이클릭 또는 다 사이클릭 환 시스템을 의미한다. 아릴 그룹은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 적합한 아릴 그룹의 비-제한적 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0172] "헤테로아릴"은 약 5 내지 약 14개의 환 원자, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개의 환 원자를 포함하는 방향족의 모노사이클릭 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서, 하나 이상의 환 원자는 탄소 이외의 성분, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황 단독 또는 이들의 조합이다. 바람직한 헤테로아릴은 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 함유한다. "헤테로아릴"은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 헤테로아릴 근명앞의 접두사 아자, 옥사 또는 티아는, 적어도 질소, 산소 또는 황 원자 각각이 환 원자로 존재함을 의미한다. 헤테로아릴의 질소 원자는 상응하는 N-산화물로 임의 산화될 수 있다. 적합한 헤테로아릴의 비-제한적 예는 피리딘, 피라지닌, 푸라닌, 티에닌, 피리미디닌, 피리돈(N-치환된 피리돈 포함), 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닌, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 옥스인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닌, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티에노피리딘, 퀴나졸리닐, 티에노피리미딘, 피롤로피리딘, 이미다조피리딘, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸릴 등을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 예를 들면, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴 등과 같은 부분 포화된 헤테로아릴 잔기를 말한다.

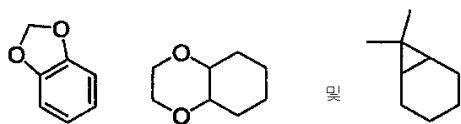
[0173] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은, 아릴 및 알킬이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 아르알킬은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 아르알킬 그룹의 비-제한적 예는 벤질, 2-펜에틸 및 나프탈렌메틸을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다.

[0174] "알킬아릴"은, 알킬 및 아릴이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-아릴-그룹을 의미한다. 바람직한 알킬아릴은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 알킬아릴 그룹의 비-제한적 예는 톨릴이다. 모 잔기에 대한 결합은 아릴을 통한다.

[0175] "사이클로알킬"은, 탄소수가 약 3 내지 약 10개, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개인 비-방향족 모노- 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미한다. 바람직한 사이클로알킬 환은 약 5 내지 약 7개의 환 원자를 함유한다. 사이클로알킬은 동일하거나 상이할 수 있고 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 적합한 모노사이클릭 사이클로알킬의 비-제한적 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 적합한 다사이클릭 사이클로알킬의 비-제한적인 예는 1-데칼리닐, 노르보르닐, 아다만틸 등, 및 예를 들면, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등과 같은 부분 포화된 중을 포함한다.

[0176] "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다.

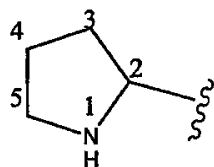
[0177] "환 시스템 치환체"는, 예를 들면, 환 시스템상에서 유용한 수소를 대체하는 방향족 또는 비-방향족 환 시스템에 부착된 치환체를 의미한다. 환 시스템 치환체는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬닐, 알킬헤테로아릴, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아실, 아로일, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 헤테로아릴설폰닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴,  $-C(=N-CN)-NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH(알킬)$ ,  $Y_1Y_2N-$ ,  $Y_1Y_2N-알킬-$ ,  $Y_1Y_2NC(O)-$ ,  $Y_1Y_2NSO_2-$  및  $-SO_2NY_1Y_2$ (여기서,  $Y_1$  및  $Y_2$ 는 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬 및 아르알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. "환 시스템 치환체"는 또한 환 시스템상에서 2개의 인접한 탄소 원자상의 2개의 유용한 수소(각각의 탄소상의 하나의 H)를 동시에 대체하는 하나의 잔기를 의미할 수 있다. 이러한 잔기의 예는 예를 들면,



와 같은 잔기를 형성하는 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시,  $-(CH_2)_2-$  등이다.

[0178] "헤테로사이클릴"은, 환 원자수가 약 3 내지 약 10개, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개인 비-방향족의 포화된 모노사이클릭 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서, 환 시스템내 하나 이상의 원자는 탄소 이외의 성분, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황, 단독 또는 이들의 조합이다. 환 시스템에 존재하는 인접한 산소 및/또는 황 원자는 없다. 바람직한 헤테로사이클릴은 환 원자가 약 5 내지 약 6개이다. 헤테로사이클릴 근명의 앞에 접두사 아자, 옥사 또는 티아는, 하나 이상의 질소, 산소 또는 황 원자 각각이 환 원자로 존재함을 의미한다. 헤테로사이클릴 환내 어떠한  $-NH$ 도 예를 들면,  $-N(Boc)$ ,  $-N(Cbz)$ ,  $-N(Tos)$  그룹 등으로서 보호되어 존재할 수 있으며, 이러한 보호는 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다. 헤테로사이클릴은 동일하거나 상이할 수 있으며 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의 치환될 수 있다. 헤테로사이클의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의 산화될 수 있다. 적합한 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환의 비-제한적 예는 피페리딘, 피롤리딘, 피페라지닌, 모르폴리닌, 티오모르폴리닌, 티아졸리딘, 1,4-디옥사닌, 테트라하이드로푸라닌, 테트라하이드로티오페닌, 락탐, 락톤 등을 포함한다.

[0179] 본 발명의 헤테로-원자 함유 환 시스템에서, N, O 또는 S에 인접한 탄소 원자상에 하이드록실 그룹이 없으며, 다른 헤테로원자에 인접한 탄소상에 N 또는 S 그룹이 없음을 인지하여야 한다. 따라서, 예를 들면, 환



에서 2 및 5로 표시된 탄소에 직접 부착된  $-OH$ 는 없다.



[0180] 또한 예를 들면, 잔기 와 같은 토후토머 형은 본 발명의 특정 양태에서 동일한 것으로 고려됨에 주목하여야 한다.

[0181] "알킬닐알킬"은, 알킬닐 및 알킬이 앞서 기술한 바와 같은 알킬닐-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬닐알킬은 저급 알킬닐 및 저급 알킬 그룹을 함유한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다. 적합한 알킬닐알킬 그룹의 비-제한적 예는 프로파르길메틸을 포함한다.

[0182] "헤테로아르알킬"은, 헤테로아릴 및 알킬은 앞서 기술한 바와 같은 헤테로아릴-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 헤테로아르알킬은 저급 알킬 그룹을 함유한다. 적합한 아르알킬 그룹의 비-제한적 예는 피리디메틸 및 퀴놀린-3-일메틸을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다.

[0183] "하이드록시알킬"은, 알킬이 앞서 정의한 바와 같은  $HO$ -알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 하이드록시알킬은 저급 알킬을 함유한다. 적합한 하이드록시알킬 그룹의 비-제한적 예는 하이드록시메틸 및 2-하이드록시에틸을 포함한다.

[0184] "아실"은, 각종 그룹이 앞서 기술한 바와 같은  $H-C(O)-$ , 알킬- $C(O)-$  또는 사이클로알킬- $C(O)-$  그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다. 바람직한 아실은 저급 알킬을 함유한다. 적합한 아실 그룹의 비-제한적 예는 포르밀, 아세틸 및 프로파노일을 포함한다.

[0185] "아로일"은, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴- $C(O)-$  그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다. 적합한 그룹의 비-제한적 예는 벤조일 및 1-나프토일을 포함한다.

[0186] "알콕시"는, 알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 알킬- $O-$  그룹을 의미한다. 적합한 알콕시 그룹의 비-제한적 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 및 n-부톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.

[0187] "아릴옥시"는, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴- $O-$  그룹을 의미한다. 적합한 아릴옥시 그룹의 비-제한적 예는 페녹시 및 나프톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.

- [0188] "아르알킬옥시"는, 아르알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아르알킬-O- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알킬옥시 그룹의 비-제한적 예는 벤질옥시 및 1- 또는 2-나프탈렌메톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.
- [0189] "알킬티오"는, 알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-S- 그룹을 의미한다. 적합한 알킬티오 그룹의 비-제한적 예는 메틸티오 및 에틸티오를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.
- [0190] "아릴티오"는, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-S- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴티오 그룹의 비-제한적 예는 페틸티오 및 나프틸티오를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.
- [0191] "아르알킬티오"는, 아르알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아르알킬-S- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알킬티오 그룹의 비-제한적 예는 벤질티오이다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.
- [0192] "알콕시카보닐"은 알킬-O-CO- 그룹을 의미한다. 적합한 알콕시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.
- [0193] "아릴옥시카보닐"은 아릴-O-C(O)- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴옥시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 페녹시카보닐 및 나프톡시카보닐을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.
- [0194] "아르알콕시카보닐"은 아르알킬-O-C(O)- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알콕시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 벤질옥시카보닐이다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.
- [0195] \* "알킬설포닐"은 알킬-S(O<sub>2</sub>)-그룹을 의미한다. 바람직한 그룹은, 알킬 그룹이 저급 알킬인 것들이다. 모 잔기에 대한 결합은 설포닐을 통한다.
- [0196] "아릴설포닐"은 아릴-S(O<sub>2</sub>)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 설포닐을 통한다.
- [0197] 용어 "치환된"은, 지정된 원자상의 하나 이상의 수소가 나타난 그룹으로부터 선택된 것으로 치환됨을 의미하며, 단 존재하는 상황에서 지정된 원자의 원자가는 초과하지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 생성한다. 치환체 및 /또는 변이체의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는, 충분히 강하여 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 분리되고 제형이 유효한 치료제로 되는 화합물을 의미한다.
- [0198] 용어 "하나 이상" 또는 "적어도 하나"는, 치환체, 화합물, 배합제 등의 수를 나타내는 경우, 내용에 따라 존재 하거나 가할 수 있는 화학적으로 및 물리화학적으로 허용되는, 치환체, 화합물, 배합제 등의 적어도 하나, 및 최대 수 이하를 말한다. 이러한 기술 및 지식은 관련 분야의 숙련가의 기술내에 잘 공지되어 있다.
- [0199] 용어 "임의 치환된"은 명시된 그룹, 라디칼 또는 잔기에 의한 임의의 치환을 의미한다.
- [0200] 화합물에 대한 용어 "분리된" 또는 "분리된 형태"는 합성 공정으로부터 분리된 후 상기 화합물 또는 천연 공급 원 또는 이들의 조합물의 물리적 상태를 말한다. 화합물에 대한 용어 "정제된" 또는 "정제된 형태"는 본원에 기술된 정제 과정 또는 과정들로부터 획득되거나 당해 분야의 숙련가에게 익히 공지된 상기 화합물의 물리적 상태를 말한다.
- [0201] 본원의 내용, 반응식, 실시예 및 표에서 충족되지 않은 원자수를 갖는 어떠한 탄소 및 헤테로원자도 원자수를 충족시키기 위한 충분한 수의 수소 원자(들)을 지니는 것으로 추정됨에 주목하여야 한다.
- [0202] 화합물내 작용 그룹이 "보호된"으로 명명되는 경우, 이는, 당해 화합물이 반응에 적용되는 경우 그룹이 보호된 부위에서 목적하지 않은 부 반응이 제외되도록 개질된 형태임을 의미한다. 적합한 보호 그룹은 당해 분야의 숙련가에 의해 및 예를 들면, 문헌[참조: T. W. Greene et al, Protective Groups in organic Synthesis(1991), Wiley, New York]과 같은 표준 교서를 참조함으로써 인지될 것이다.
- [0203] 어떠한 변수(예: 아릴, 헤테로사이클, R<sup>2</sup> 등)이 어떠한 치환체 또는 화학식 1의 화합물에 1회 이상 존재하는 경우, 각각의 존재시 이의 정의는 모든 다른 존재시 이의 정의와 독립적이다.
- [0204] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "조성물"은 명시된 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 어떠한 생성물, 및 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

- [0205] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 본원에서 고려된다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "전구약물"은 환자에 투여시 대사 과정 또는 화학 과정에 의해 화학적으로 전환되어 화학식 1의 화합물 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 생성하는 약물 전구체인 화합물을 나타낸다. 전구약물의 논의는 둘다 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: T. Higuchi 및 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems(1987) 14 of the A. C. S. Symposium Series, 및 in Bioreversible Carriers in Drug Design,(1987) Edward B. Roche, ed. , American Pharmaceutical Association 및 Pergamon Press]에서 제공된다.
- [0206] "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 물리적 연합을 의미한다. 이러한 물리적 연합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온결합 및 공유결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자내에 혼입되는 경우 분리될 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 분리가 가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 적합한 용매화물의 비-제한적 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은, 용매 분자가 H<sub>2</sub>O인 용매화물이다.
- [0207] "유효량" 또는 치료학적 유효량"은 대상 질병을 억제함으로써 목적인 치료, 완화, 억제 또는 예방 효과를 생성하는데 효과적인 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양을 기술하는 것을 의미한다.
- [0208] 화학식 1의 화합물은 역시 본 발명의 영역내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원의 화학식 1의 화합물에 대한 참조는, 달리 제시하지 않는 한, 이의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기산과 함께 형성된 산성 염, 및 무기 및/또는 유기 염기와 함께 형성된 염기성 염을 나타낸다. 또한, 화학식 1의 화합물이 이에 한정되지 않으나, 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 잔기 및, 이에 한정되지 않으나 카복실산과 같은 산성 잔기 둘다를 함유하는 경우, 양쪽성 이온("내부 염")이 형성될 수 있으며 본원에 사용된 것으로서 용어 "염(들)"내에 포함된다. 다른 염도 또한 유용하나, 약제학적으로 허용되는(즉, 비-독성의 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 화학식 1의 화합물의 염은, 예를 들면, 화학식 1의 화합물을 염이 침전되는 것과 같은 매질 또는 수성 매질속에서 등량과 같은 양의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조시켜 형성시킬 수 있다.
- [0209] 예시적인 산 부가 염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포에이트, 캄포르설포네이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트(또한 토실레이트로서 공지됨) 등을 포함한다. 또한, 염기성 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염을 형성하는데 적합한 것으로 일반적으로 고려되는 산이 문헌[참조: P. Stahl et al, Camille G.(eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.(2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences(1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics(1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry(1996), Academic Press, New York; and in The Orange Book(Food & Drug Administration, Washington, D. C., 이들의 웹사이트 상]에 논의되어 있다. 이러한 기술은 본원에 참조로 인용된다.
- [0210] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 나트륨, 리튬 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 디사이클로헥실아민, t-부틸 아민과 같은 유기 염기(예를 들면, 유기 아민)와의 염, 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할라이드(예: 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 설페이트(예: 디메틸, 디에틸 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드(예: 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아르알킬 할라이드(예: 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 및 기타와 같은 제제로 4급화될 수 있다.
- [0211] 모든 이러한 산 염 및 염기 염은 본 발명의 영역내에 약제학적으로 허용되는 염인 것으로 의도되며 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위해 상응하는 화합물의 유리 형태와 동일한 것으로 고려된다.
- [0212] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 에스테르는 다음 그룹을 포함한다: (1) 하이드록시 그룹의 에스테르화에 의해 수득된 카복실산 에스테르, 여기서, 에스테르 그룹화의 카복실산 부위의 비-카보닐 잔기는 직쇄 또는 측쇄 알킬(예: 아세틸 n-프로필, t-부틸 또는 n-부틸), 알콕시알킬(예: 메톡시메틸), 아르알킬(예: 벤질), 아릴옥시알킬(예: 페녹시메틸), 아릴(예: 예를 들면, 할로젠 C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알콕시 또는 아미노로 임의 치환된 페닐) 중에서 선택된다; (2) 알킬- 또는 아르알킬설포닐과 같은 설포네이트 에스테르(예: 메탄설포닐); (3) 아미노산 에스테르(예: L-발릴 또는 L-이소루이실); (4) 포스포네이트 에스테르 및 (5) 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 에스



테르. 포스페이트 에스테르는 예를 들면, C<sub>1-20</sub> 알콜 또는 이의 반응성 유도체에 의해, 또는 2,3-디(C<sub>6-24</sub>)아실 글리세롤에 의해 에스테르화될 수 있다.

[0213] 화학식 1의 화합물, 및 이의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물은 이들의 토우토머 형(예를 들면, 아미드 또는 이미노 에테르)으로 존재할 수 있다. 모든 이러한 토우토머 형은 본 발명의 일부로 본원에서 고려된다.

[0214] 거울상이성체형(이는 심지어 비대칭 탄소의 부재하에서도 존재할 수 있다), 회전이성체 형, 아트로프이성체(atropisomer) 형 및 부분입체이성체 형을 포함하는, 각종 치환체상의 비대칭 탄소에 기인하여 존재할 수 있는 것들과 같은, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성체(본 화합물의 염, 용매화물 및 전구약물, 및 전구약물의 염 및 용매화물 포함)(예를 들면, 기하 이성체, 광학 이성체 등)는 위치 이성체(예: 4-피리딜 및 3-피리딜)에서와 같이, 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물의 개개의 입체이성체는 예를 들면 다른 이성체와 실질적으로 유리될 수 있거나, 또는 예를 들면 라세메이트로서 또는 모든 다른, 또는 다른 선택된 입체 이성체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 추천(Recommendation)에 의해 정의되는 바와 같은 S 또는 R 배위를 지닐 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토우토머, 위치 이성체, 라세메이트 또는 전구약물의 염, 용매화물 및 전구약물에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0215] 화학식 1의 화합물, 및 화학식 1의 화합물의 염, 용매화물 및 전구약물의 다형체(polymorph) 형은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0216] 본원에 논의된 치료학적 적용을 위한 화학식 1의 화합물의 유용성은 각각의 화합물 자체에, 또는 예를 들면 다음 문맥에 나열한 바와 같은 하나 이상의 화학식 1의 화합물의 배합 또는 배합물에 적용가능함을 이해하여야 한다. 동일한 이해가 또한 이러한 화합물 또는 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물(들) 및 이러한 화합물 또는 화합물들을 포함하는 치료 방법(들)에 적용된다.

[0217] 본 발명에 따른 화합물은 약리학적 특성을 지닐 수 있으며, 특히, 화학식 1의 화합물은 HCV 프로테아제의 억제제일 수 있고, 각각의 화합물 자체 또는 하나 이상의 화학식 1의 화합물은 화학식 1의 화합물내로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 결합시킬 수 있다. 화합물(들)은 예를 들면, HCV, HIV, (AIDS, 후천성 면역결핍 증후군) 및 관련 질환을 치료하고, C형 간염 바이러스(HCV) 프로테아제의 활성을 조절하거나, HCV를 예방하거나, 또는 C형 간염의 하나 이상의 증상을 완화시키는데 유용할 수 있다.

[0218] 화학식 1의 화합물은 HCV 프로테아제와 관련된 질환을 치료하기 위한 의학의 제조, 예를 들면, 화학식 1의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 친밀하게 접촉시킴을 포함하는 방법에 사용할 수 있다.

[0219] 다른 양태에서, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 일반적으로 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 희석제, 부형제 또는 담체(충진하여 본원에서 담체 물질로 언급함)를 포함한다. 이들의 HCV 억제 활성으로 인하여, 이러한 약제학적 조성물은 C형 간염 및 관련 질환을 치료하는데 있어서의 용도를 지닌다.

[0220] 여전히 다른 양태에서, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 기술한다. 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법에서, 활성 성분은 통상적으로 의도된 투여형, 즉, 경구 정제, 캡슐제(고체-충전되거나, 반-고체 충전되거나, 또는 액체 충전됨), 구성용 산제, 경구 겔, 엘릭서제, 분산성 입제, 시럽제, 현탁제 등과 관련하여 적절하게 선택된 적합한 담체 물질과 함께 투여될 것이다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐제 형태의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분을 락토즈, 전분, 슈크로즈, 셀룰로즈, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘, 황산칼슘, 활석, 만니톨, 에틸 알콜(액체형) 등과 같은 어떠한 경구용 비-독성의 약제학적으로 허용되는 불활성 담체와 배합될 수 있다. 또한, 바람직하거나 필요할 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물내에 혼입될 수 있다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 95%의 본 발명의 조성물을 포함할 수 있다.

[0221] 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검(예: 아카시아), 알긴산나트륨, 카복시메틸셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스를 포함한다. 윤활제 중에서, 이들 투여형, 붕산, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등에서 사용하기 위해 언급될 수 있다. 붕해제는 전분, 메틸셀룰로즈, 구아 검 등을 포함한다.

[0222] 감미제, 풍미제 및 방부제가 또한 경우에 따라 포함될 수 있다. 상기 나타난 용어의 일부, 즉, 붕해제, 희석제, 윤활제, 결합제 등은 하기에 더욱 상세히 논의한다.

- [0223] 또한, 본 발명의 조성물은 치료학적 효과, 즉, HCV 억제 활성 등을 최적화시키기 위한 성분들 또는 활성 성분들 하나 이상의 속도 조절된 방출을 제공하기 위해 서방형(sustained release form)으로 제형화될 수 있다. 서방용으로 적합한 용량 형은 활성 성분과 함께 함침되고 이러한 함침되거나 봉입된 다공성 중합체 매트릭스를 함유하는 정제형 또는 캡셀로 성형된 다양한 봉해 속도 또는 조절된 방출의 중합체성 매트릭스의 층을 함유하는 적층된 정제를 포함한다.
- [0224] 액체형 제제는 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다. 예로서 비경구 주사용 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액, 또는 경구 용액, 현탁액 및 유액용 감미제 및 유백제의 첨가가 언급될 수 있다. 액체형 제제는 또한 비강 투여용 액제를 포함할 수 있다.
- [0225] 흡입용으로 적합한 에어로졸 제제는 불활성 압착 가스, 예를 들면, 질소와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 존재할 수 있는 불발 형태의 고체 및 액체를 포함할 수 있다.
- [0226] 좌제를 제조하기 위해, 코코아 버터와 같은 지방산 글리세라이드의 혼합물과 같은 저 융점 왁스를 우선 용융시키고, 활성 성분을 교반 또는 유사한 혼합에 의해 균질하게 분산시킨다. 이후에 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 주형에 부어, 냉각되도록 함으로써 고화시킨다.
- [0227] 또한 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여용의 액체형 제제로 전환될 의도의 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체형은 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다.
- [0228] 본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달가능할 수 있다. 경피 조성물은 크림제, 로션제, 에어로졸제 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며 당해 목적을 위해 당해 분야에서 통상적인 매트릭스 또는 저장기(reservoir) 유형의 경피 패취(속에 포함될 수 있다).
- [0229] 본 발명의 화합물은 또한 경구적으로, 정맥내, 비강내 또는 피하내 투여될 수 있다.
- [0230] 본 발명의 화합물은 또한 단위 용량형인 제제를 포함할 수 있다. 이러한 형태에서, 제제는 예를 들면, 바람직한 목적을 달성하기에 효과적인 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 적절한 크기의 단위 투여량으로 아분된다.
- [0231] 단위 투여량의 제제중의 본 발명의 활성 조성물의 양은 일반적으로 특정 적용에 따라 약 1.0 밀리그램(mg) 내지 약 1,000 밀리그램, 바람직하게는 약 1.0 내지 약 950 밀리그램, 더욱 바람직하게는 약 1.0 내지 약 500 밀리그램, 및 통상적으로 약 1 내지 약 250 밀리그램으로 변하거나 조절될 수 있다. 사용된 실제 용량은 환자의 연령, 성별, 체중 및 치료하는 상태의 중증도에 따라 변할 수 있다. 이러한 기술은 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다.
- [0232] 일반적으로, 활성 성분을 함유하는 사람 경구 용량형은 1일당 1 또는 2회 투여될 수 있다. 투여량 및 투여 횟수는 주치의의 판단에 따라 조절될 것이다. 일반적으로 추천되는 경구 투여용의 1일 용량 섭생(regimen)은 단 일 또는 분할 투여량으로 1일에 약 1.0 밀리그램 내지 약 1,000 밀리그램의 범위일 수 있다.
- [0233] 일부 유용한 용어는 하기 기술된다:
- [0234] 캡셀제-는 활성 성분을 포함하는 조성물을 보유하거나 함유하기 위한 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐 알콜 또는 변성된 젤라틴 또는 전분으로 제조된 특정 용기 또는 봉입물을 말한다. 경질 셸 캡셀제(hard shell capsule)는 통상적으로 비교적 높은 겔 강도의 뼈와 돼지 피부 젤라틴의 배합물로 제조된다. 캡셀제 자체는 소량의 염료, 불투명제, 가소제 및 방부제를 함유할 수 있다.
- [0235] 정제-는 적합한 희석제와 활성 성분을 함유하는 압착되거나 성형된 고체 용량형을 말한다. 정제는 습윤과립화, 무수 과립화 또는 압착에 의해 수득된 혼합물 또는 과립화물을 압착시켜 제조할 수 있다.
- [0236] 경구 겔-은 친수성 반-고체 매트릭스내에 분산되거나 가용화된 활성 성분을 말한다.
- [0237] 구성용 산제는 활성 성분과 물 또는 주스에 현탁될 수 있는 적합한 희석제를 함유하는 분말 배합물을 말한다.
- [0238] 희석제-는 조성물 또는 용량형의 주요 부분을 일반적으로 구성하는 물질을 말한다. 적합한 희석제는 락토즈, 슈크로즈, 만티톨 및 소르비톨과 같은 당; 밀, 옥수수, 벼 및 감자로부터 기원한 전분; 및 미정질(미세결정성) 셀룰로즈와 같은 셀룰로즈를 포함한다. 조성물중 희석제의 양은 총 조성물의 약 10중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게는 약 25 내지 약 75 중량%, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 약 60 중량%, 심지어 더욱 바람직하게는 약 12 내지 약 60 중량%의 범위일 수 있다.
- [0239] 봉해제-는 의약을 봉해(봉해)시켜 의약을 방출시키는 것을 돕는 조성물에 첨가된 물질을 말한다. 적합한 봉해

제는 전분; "냉수 가용성" 개질된 전분, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 전분; 천연 및 합성 검, 예를 들면, 로쿠스트 콩, 카라야, 구아, 트라가칸트 및 아가(agar); 셀룰로즈 유도체, 예를 들면, 메틸셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈; 미정질 셀룰로즈 및 가교-결합된 미정질 셀룰로즈, 예를 들면, 나트륨 크로스카멜로즈; 알기네이트, 예를 들면 알긴산 및 알긴산나트륨; 점토, 예를 들면, 벤토나이트; 및 기포제 혼합물을 포함한다. 당해 조성물중 봉해제의 양은, 조성물을 기준으로 하여, 약 2 내지 약 15 중량%, 더욱 바람직하게는 약 4 내지 약 10 중량%의 범위일 수 있다.

[0240] 결합제-는 결합하는 물질 또는, 과립을 형성하여 제형속에서 "접착제"로서 작용됨으로써 함께 및 이들을 접착성이 되도록 하는 "아교" 분말을 말한다. 결합제는 회석제 또는 용적화제(bulking agent)속에서 이미 유용한 접착 강도를 가한다. 적합한 결합제는 슈크로스와 같은 당; 밀, 옥수수, 벼 및 감자로부터 기원한 전분; 아카시아, 젤라틴 및 트라가칸트와 같은 천연 검; 알긴산, 알긴산나트륨 및 암모늄 칼슘 알기네이트와 같은 해조류의 유도체; 메틸셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필메틸셀룰로즈와 같은 셀룰로즈계 물질; 폴리비닐피롤리돈; 및 마그네슘 알루미늄 실리케이트와 같은 무기물을 포함한다. 조성물중 결합제의 양은 조성물의 약 2 내지 약 20 중량%, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 10 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 3 내지 약 6 중량%의 범위일 수 있다.

[0241] 윤활제-는 압착된 후 마찰 또는 마모를 감소시킴으로써 정제, 입제 등이 금형(mold) 또는 다이(die)로부터 방출될 수 있도록 용량형에 가해진 물질을 말한다. 적합한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 칼륨 스테아레이트와 같은 금속성 스테아레이트; 스테아르산; 고 융점 왁스; 및 염화나트륨, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 및 d'-l-루이신과 같은 수용성 윤활제를 포함한다. 윤활제는 일반적으로 압착전 최종 마지막 단계에 가해지는데, 이는, 이들이 입제의 표면 및 이들과 정제 프레스의 부품 사이에 존재하여야 하기 때문이다. 조성물중 윤활제의 양은 조성물의 약 0.2 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.3 내지 약 1.5 중량%의 범위일 수 있다.

[0242] 활주제-는 과립화의 유동 특성을 증진시키고 케이킹(caking)을 방지함으로써 유동이 부드럽고 균일하도록 하는 물질이다. 적합한 활주제는 이산화규소 및 활석을 포함한다. 조성물중 활주제의 양은 총 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2 중량%의 범위일 수 있다.

[0243] 착색제-는 조성물 또는 용량 형에 대한 착색을 제공하는 부형제이다. 이러한 부형제는 점토 또는 산화알루미늄과 같은 적합한 흡착제 위에 흡착된 식품 등급 염료 및 식품 등급 염료들을 포함할 수 있다. 착색제의 양은 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1 중량%로 변할 수 있다.

[0244] 생이용성-은 표준물 또는 대조물과 비교하여 활성 약물 성분 또는 치료학적 잔기가 투여된 용량형으로부터 전신계 순환내로 흡착된 비율 및 정도를 말한다.

[0245] 정제를 제조하기 위한 통상의 방법은 알려져 있다. 이러한 방법은 압착에 의해 제조된 과립화의 압착 및 직접적인 압착과 같은 무수 방법, 또는 습윤 방법, 또는 기타 특정 과정을 포함한다. 예를 들어, 캡셀제, 좌제 등과 같은 투여용의 기타 형을 제조하기 위한 통상의 방법은 또한 잘 공지되어 있다.

[0246] 본 발명의 다른 양태는 예를 들면, C형 간염 등과 같은 질병의 치료를 위한 위에서 기술한 약제학적 조성물의 용도를 기술한다. 당해 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 약제학적 조성물을 이러한 치료가 요구되거나 이러한 질병을 가진 환자에게 투여함을 포함한다.

[0247] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 예를 들면 항바이러스제 및/또는 면역조절제와 함께와 같은 배합 치료요법(예: 이중 배합, 삼중 배합 등) 유형 또는 단독치료요법 유형으로 사람에서 HCV의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 항바이러스제 및/또는 면역조절제의 예는 리바비린(제조원: 셰링-플로워 코포레이션, 미국 뉴저지주 매디슨 소재) 및 Levovirin<sup>TM</sup>(제조원: ICN 파마슈티칼스, 미국 캘리포니아주 코스타 메사 소재), VP 50406<sup>TM</sup>(제조원: 리로파마, 인코포레이티드, 미국 펜실바니아 엑스톤 소재), ISIS 14803<sup>TM</sup>(제조원: ISIS 파마슈티칼스, 미국 캘리포니아주 칼스바드 소재), Heptazyme<sup>TM</sup>(제조원: 리보자임 파마슈티칼스, 미국 콜로라도주 보울더 소재), VX 497<sup>TM</sup>(제조원: 버텍스 파마슈티칼스, 미국 매사추세츠주 캠브리지 소재), Thymosin<sup>TM</sup>(제조원: 사이클론 파마슈티칼, 미국 캘리포니아주 산 마테오 소재), Max아민<sup>TM</sup>(제조원: 막심 파마슈티칼스, 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재), 마이코페놀레이트 모페틸(제조원: 호프만-라로슈, 미국 뉴저지 주 뉴클리 소재), 인터페론(예를 들면, 인터페론-알파, PEG-인터페론 알파 접합체(conjugate)) 등을 포함한다. "PEG-인터페론 알파 접합체

(conjugate)"는 PEG 분자에 공유 부착된 인터페론 알파 분자이다. <sup>1</sup> 설명적인 PEG-인터페론 알파 접합체는 폐길화된 인터페론 알파-2a(예: 상표명 Pegasys<sup>TM</sup> 하에 시판)의 형태의 인터페론 알파-2a(Roferon<sup>TM</sup>, 제조원: 호프만 라-로슈, 미국 뉴 저지주 뉴틀리 소재), 폐길화된 인터페론 알파-2b(상표명 PEG-Intron<sup>TM</sup> 하에 시판) 형태의 인터페론 알파-2b(Intron<sup>TM</sup>, 웨링-플라우 코포레이션에서 시판), 인터페론 알파-2c(Berofer Alpha<sup>TM</sup>, 제조원: 베링거 인겔하임, 독일 인겔하임 소재) 또는 천연적으로 존재하는 인터페론 알파의 콘센서스 서열의 측정으로 정의된 것으로서 콘센서스 인터페론(Infergen<sup>TM</sup>, 제조원: 암젠, 미국 캘리포니아주 타운젠드 옥크스 소재)을 포함한다.

[0248] 앞서 기술한 바와 같이, 본 발명은 본 발명의 화합물의 토후토머, 회전이성체, 거울상이성체 및 기타 입체이성체를 또한 포함한다. 따라서, 당해 분야의 숙련가가 인지하는 바와 같이, 본 발명의 화합물중 일부는 적합한 이성체 형으로 존재할 수 있다. 이러한 변형은 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려된다.

[0249] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 화합물을 제조하는 방법을 기술한다. 당해 화합물은 당해 분야에 공지된 몇개의 기술로 제조할 수 있다. 대표적인 예시적 과정은 다음 반응식에 요약되어 있다. 본원에 기술된 발명은 또한 첨부된 청구의 범위에 정의된 본 발명의 영역을 제한하는 것으로 해석되지 않는 제조 실시예 및 실시예 화합물에 의해 추가로 예시된다. 대안적인 메카니즘적 경로 및 유사 구조도 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

[0250] 하기 나열한 반응식이 몇 가지 대표적인 본 발명의 화합물의 제조를 기술하지만, 천연 및 비천연 아미노산 둘다 중의 어느 것의 적합한 치환도 이러한 치환을 기준으로 한 목적 화합물을 형성시킬 것이다. 이러한 변형은 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려된다.

[0251] 하기 기술된 과정에 있어서, 다음 약어들이 사용된다:

[0252] THF: 테트라하이드로푸란

[0253] DMF: N,N-디메틸포름아미드

[0254] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0255] AcOH : 아세트산;

[0256] HOOBt: 3-하이드록시-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온

[0257] EDCI: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드

[0258] NMM: N-메틸모르폴린

[0259] ADDP: 1,1'-(아조디카복실)디피페리딘;

[0260] DEAD: 디에틸아조디카복실레이트

[0261] MeOH: 메탄올

[0262] EtOH: 에탄올

[0263] Et<sub>2</sub>O: 디에틸 에테르

[0264] DMSO: 디메틸설폭사이드

[0265] HOBt: N-하이드록시벤조트리아졸

[0266] PyBrOP: 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0267] DCM: 디클로로메탄

[0268] DCC: 1,3-디사이클로헥실카보디이미드

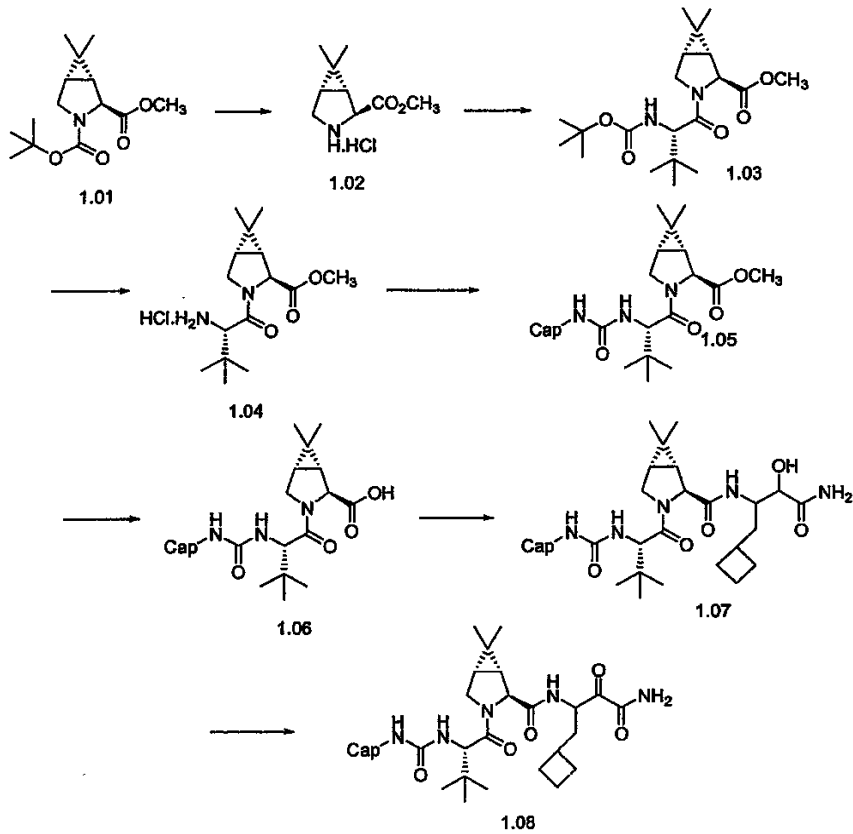
[0269] TEMPO: 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시

[0270] Phg: 페닐글리신

[0271] Chg: 사이클로헥실글리신



- [0272] Bn: 벤질
- [0273] Bzl: 벤질
- [0274] Et: 에틸
- [0275] Ph: 페닐
- [0276] DMF-DMA: N,N-디메틸포름아미드-디메틸아세탈
- [0277] iBoc: 이소부톡시카보닐
- [0278] iPr: 이소프로필
- [0279] <sup>t</sup>Bu 또는 Bu<sup>t</sup>: 3급-부틸
- [0280] Boc: 3급-부틸옥시카보닐
- [0281] Cbz: 벤질옥시카보닐
- [0282] Cp: 사이클로펜틸디에닐
- [0283] Ts: p-톨루엔설폰닐
- [0284] Me: 메틸
- [0285] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0286] DMAP: 4-N,N-디메틸아미노피리딘;
- [0287] BOP: 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)헥사플루오로포스페이트
- [0288] PCC: 피리디늄클로로크로메이트
- [0289] KHMDS: 칼륨 헥사메틸디실라지드 또는 칼륨 비스(트리메틸실릴아미드)
- [0290] NaHMDS: 나트륨 헥사메틸디실라지드 또는 나트륨 비스(트리메틸실릴아미드)
- [0291] LiHMDS: 리튬 헥사메틸디실라지드 또는 리튬 비스(트리메틸실릴아미드)
- [0292] 10% Pd/C: 탄소상 10% 팔라듐(중량 퍼센트)
- [0293] TG: 티오글리세롤
- [0294] 표적 화합물의 제조를 위한 일반적인 반응식
- [0295] 본 발명의 화합물은 하기 기술한 일반적인 반응식(방법 A 내지 E)을 사용하여 합성하였다.
- [0296] 방법 A
- [0297] 산성 조건하에 화합물 1.01의 N-Boc 작용기를 탈보호시켜 하이드로클로라이드 염 1.02를 제공하고 이를 후속적으로 N-Boc-3급-루이신과 펩타이드 커플링 방법에 커플링시켜 화합물 1.03을 수득한다. N-Boc 탈보호 후 적절한 이소시아네이트로 처리하여 우레아 1.05를 수득한다. 메틸 에스테르를 가수분해하여 산 1.06을 수득한다. 산 1.06을 적절한 P<sub>1</sub>-P' 1급 아미드 잔기로 펩타이드 커플링시켜 하이드록실 아미드 1.07을 수득한다. 산화[참조: 모파트 산화(Moffatt oxidation) 또는 관련 방법 - 참조; T. T. Tidwell, . Synthesis, 1990, 857), 또는 데쓰-마틴 퍼요오디난(또는 데쓰-마틴 페리오디난; Dess-Martin Periodinane)[참조: J. Org. Chem., (1983) 48, 4155]시켜 표적 화합물 1.08을 수득하였다.



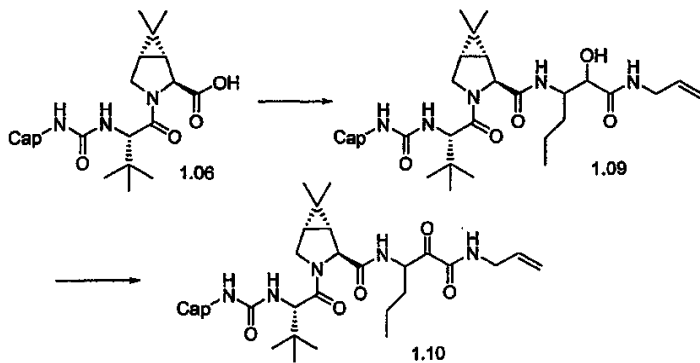
[0298]

[0299]

방법 B

[0300]

산 1.06을 적절한 P<sub>1</sub>-P' 2급 아미드 잔기와 펩타이드 커플링시켜 하이드록실 아미드 1.09를 수득한다. 산화[참조: 모파트(Moffatt) 또는 데쓰-마틴 산화]시켜 표적 화합물 1.10을 수득하였다.



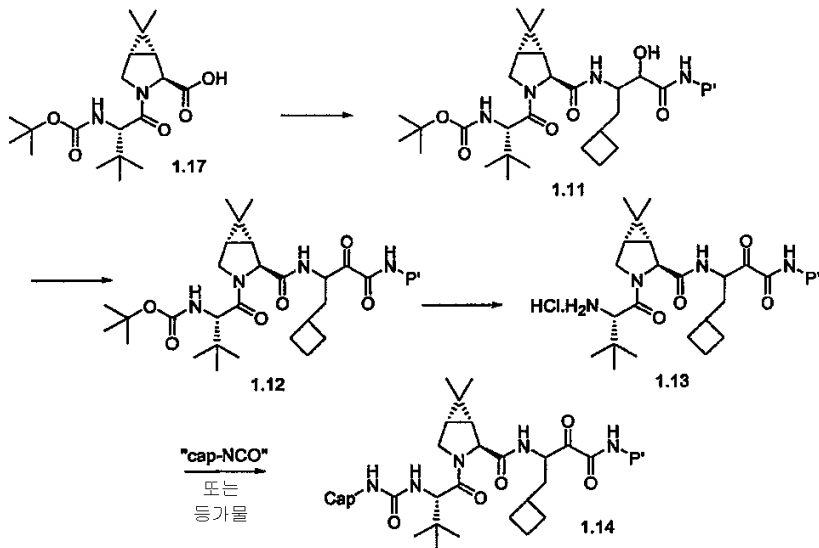
[0301]

[0302]

방법 C

[0303]

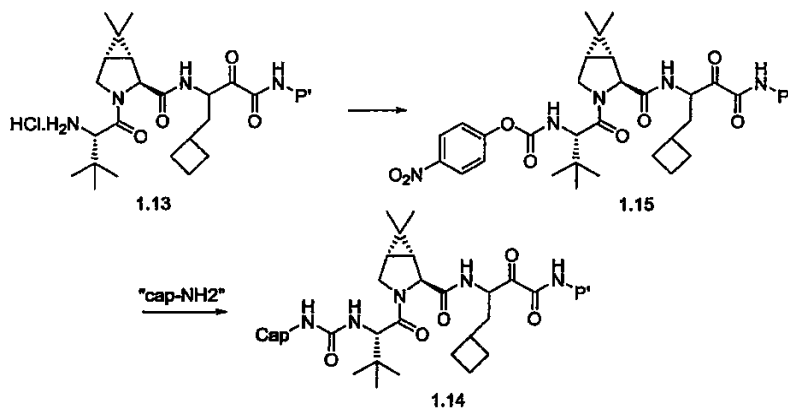
다른 변형법으로, N-Boc-P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>-산 1.17을 적절한 P<sub>1</sub>-P' 아미드 잔기와 펩타이드 커플링시켜 하이드록실 아미드 1.11을 수득하였다. 산화(모파트 또는 데쓰-마틴 퍼요오디난)시켜 케토 아미드 1.12를 수득하였다. N-Boc 작용기를 탈보호시켜 하이드로클로라이드 염 1.13을 수득하였다. 적합한 이소시아네이트(또는 이소시아네이트 등량체)로 처리하여 표적 화합물 1.14를 수득하였다.



[0304]

[0305] 방법 D

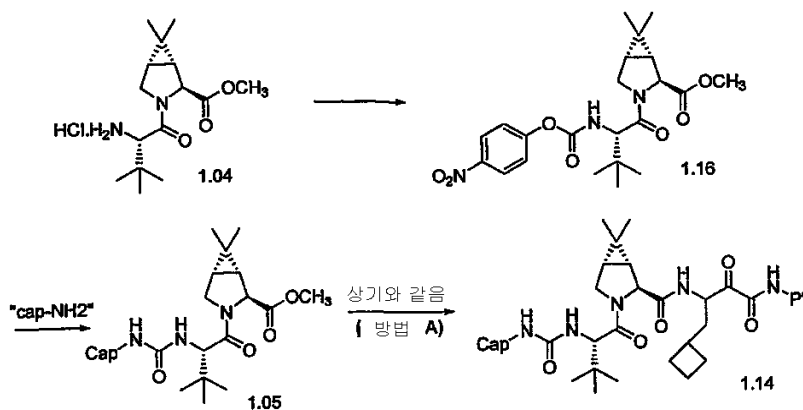
[0306] 다른 변형법으로, 하이드로클로라이드 염 1.13을 4-니트로페닐 클로로포르메이트와 반응시켜 4-니트로페닐 카르바메이트 1.15로 전환시켰다. 후속적으로 아민(또는 아민 하이드로클로라이드 염)으로 처리하여 표적 화합물 1.14를 제공하였다.



[0307]

[0308] 방법 E

[0309] 다른 변형법으로, 디펩타이드 하이드로클로라이드 염 1.03을 상기 기술한 바와 같이 4-니트로페닐 카르바메이트로 전환시켰다. 선택한 아민(또는 아민 하이드로클로라이드 염)으로 처리하여 우레아 유도체 1.05를 제공하였다. 가수분해 및 추가로 방법 A/B에 기술한 바와 같이 후처리하여 표적 화합물 1.14를 제공하였다.

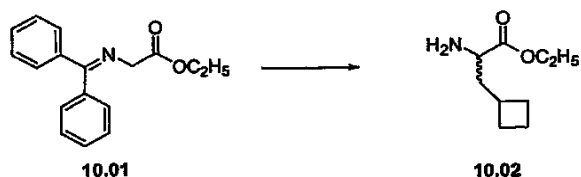


[0310]

[0311] P1-P' 잔기의 제조

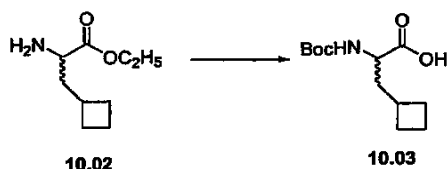
[0312] 중간체 10.11 및 10.12의 제조

[0313] 단계 1



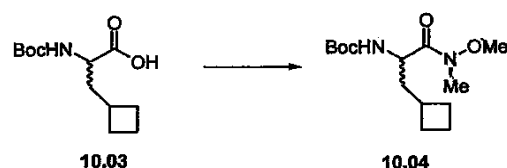
[0315] N<sub>2</sub>하에 무수 THF(400 mL)중 케티민 10.01(50 g, 187.1 mmol)의 교반 용액을 -78℃로 냉각시키고 THF중 K-<sup>t</sup>BuO(220 mL, 1.15 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 가온시키고 1시간 동안 교반하며 브로모메틸 사이클로부탄(28 mL, 249 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 Et<sub>2</sub>O(300 mL)속에 용해하고 수성 HCl(2M, 300mL)로 처리하였다. 수득되는 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고 Et<sub>2</sub>O(1 L)로 추출하였다. 수성 층을 NaOH(50 % 수성)를 사용하여 pH 약 12 내지 14로 염기성화하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하며 농축시켜 무색 오일로서의 순수한 아민(10.02, 18g)을 수득하였다.

[0316] 단계 2



[0318] 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(350 mL)중 아민 10.02 (18g, 105.2mmol)의 용액을 디-3급-부틸디카르보네이트(23 g, 105.4 mmol)로 처리하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료(TLC)된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 THF/H<sub>2</sub>O(200 mL, 1.1)속에 용해시키고, LiOH·H<sub>2</sub>O(6.5 g, 158.5 mmol)로 처리하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 염기성 수성 층을 Et<sub>2</sub>O로 추출하였다. 수성 층을 농 HCl을 사용하여 pH 약 1 내지 2로 산성화하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 무색 점성 오일로서 화합물 10.03을 수득하고 이를 다음 단계에서 어떠한 추가의 정제없이 사용하였다.

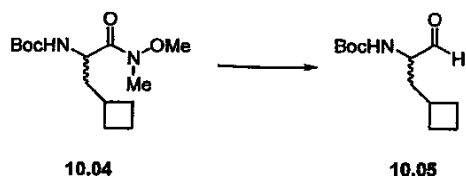
[0319] 단계 3



[0321] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(250 mL) 중의 산 10.03 (15.0 g, 62 mmol)의 용액을 BOP 시약(41.1 g, 93mmol), N-메틸 모르폴린(27 mL), N,O-디메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드(9.07 g, 93 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 HCl(250 mL)로 희석하고, 층들을 분리시키고 수성 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하며 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hex 2:3)

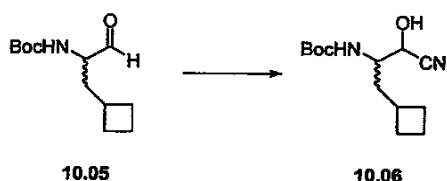
로 정제하여 무색 고체로서의 아미드 10.04 (15.0 g)를 수득하였다.

[0322] 단계 4



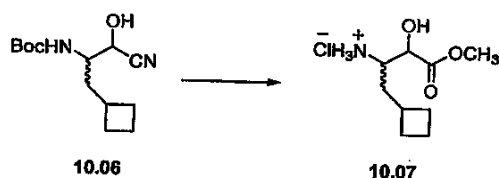
무수 THF(200mL)중 아미드 10.04(15 g, 52.1 mmol)의 용액을 0℃에서 LiAlH<sub>4</sub> (1M, 93 mL, 93 mmol)의 용액으로 적가처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 0℃에서 KHSO<sub>4</sub>(10% 수성)의 용액으로 조심스럽게 퀀칭(quenching)시키고 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl(1M, 150 mL)로 희석시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 HCl(1M), 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, 및 염수로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)시켰다. 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켜 점성 무색 오일(14 g)로서의 화합물 10.05를 수득하였다.

[0325] 단계 5



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)중 알데하이드 10.05 (14 g, 61.6 mmol)의 용액을 Et<sub>3</sub>N(10.73 mL, 74.4 mmol) 및 아세톤 시아노하이드린(10.86 g, 127.57 mmol)으로 처리하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 수성 HCl(1 M, 200 mL)로 희석시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공하에 농축시키고, 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hex 1:4)하여 무색 액체로서의 화합물 10.06(10.3 g)을 수득하였다.

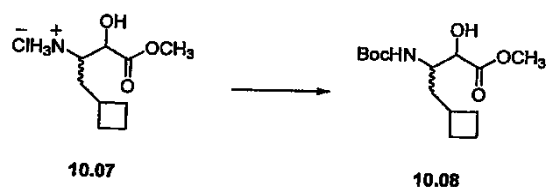
[0328] 단계 6



0℃에서 CH<sub>3</sub>OH(700 mL)를 통해 HCl 가스를 버블링시켜 제조한 HCl<sup>+</sup>로 포화시킨 메탄올을 시아노하이드린 10.06으로 처리하고 24시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 진공하에 농축시켜 화합물 10.07을 수득하고 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

또는, AcCl을 첨가하여 제조한 6M HCl을 사용할 수 있다.

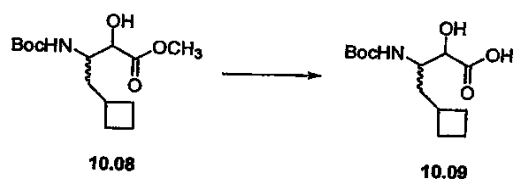
[0332] 단계 7



[0333]

[0334]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) 중 아민 하이드로클로라이드 10.07의 용액을  $\text{Et}_3\text{N}$  (45.0 mL, 315 mmol) 및  $\text{Boc}_2\text{O}$  (45.7g, 209 mmol)로  $-78^\circ\text{C}$ 에서 처리하였다. 이후에 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고  $\text{HCl}$  (2M, 200 mL)로 희석시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 여과하며, 진공하에 농축시키고 크로마토그래피( $\text{EtOAc}/\text{Hex}$  1:4)로 정제하여 하이드록시 에스테르 10.08을 수득하였다.

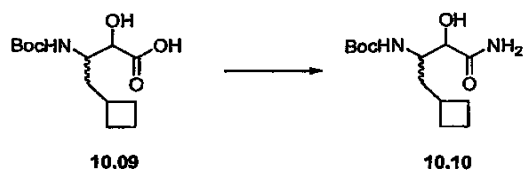
[0335] 단계 8



[0336]

[0337]  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) 중 메틸 에스테르 10.08 (3g, 10.5 mmol)의 용액을  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (645 mg, 15.75 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성  $\text{HCl}$  (1 M, 15 mL)로 산성화하고 진공하에 농축시켰다. 반응물을 진공하에 건조시켜 정량적 양의 화합물 10.09을 수득하였다.

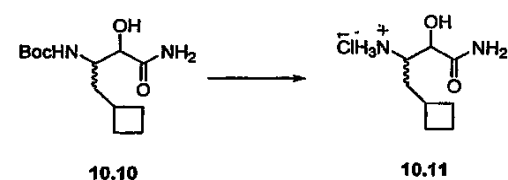
[0338] 단계 9



[0339]

[0340]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 및 DMF (25 mL) 중 산 10.09 (상기로부터 수득)의 용액을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2.94 g, 55.5 mmol), EDCI (3.15 g, 16.5 mmol),  $\text{HOObt}$  (2.69 g, 16.5 mmol), 및 NMM (4.4 g, 44 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 수성  $\text{HCl}$  (250 mL)로 희석시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성의 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 진공하에 농축시켜 화합물 10.10을 수득하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다[또는, 화합물 10.10을  $0^\circ\text{C}$ 에서 50 mL의  $\text{CH}_3\text{OH}$  중 화합물 10.06 (4.5 g, 17.7 mmol)과 수성  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL),  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (820 mg, 20.8 mmol)을 0.5시간 동안 반응시켜 직접 수득할 수 있다].

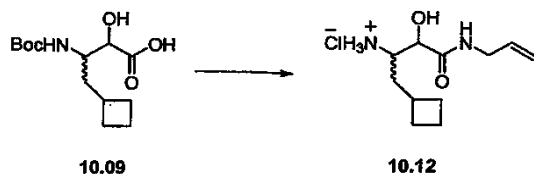
[0341] 단계 10



[0342]

[0343] 앞서의 단계에서 수득한 화합물 10.10의 용액을 디옥산중 4N HCl속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 고체로서의 중간체 10.11을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0344] 단계 11

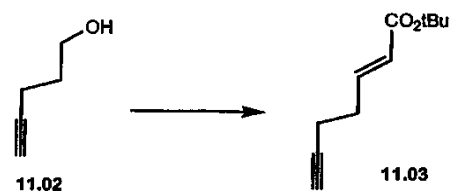


[0345]

[0346] 요구되는 중간체 10.12는 필수적으로 단계 9, 10에서 상기 기술된 과정을 사용하여 화합물 10.09로부터 적절한 시약을 사용하여 수득하였다.

[0347] 중간체 11.01의 제조

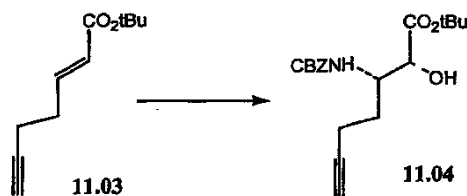
[0348] 단계 1



[0349]

[0350] 4-펜틴-1-올, 11.02(4.15g; 알드리히(Aldrich) 제조원)의 용액에 데스-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin Periodinane)(30.25g; 알드리히 제조원)을 가하고 수득되는 혼합물을 45분 동안 교반한 후 (3급-부톡시카보닐메틸렌)트리페닐포스포란(26.75g; 알드리히 제조원)을 첨가하였다. 수득되는 암색 반응물을 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 수성 아황산나트륨, 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, 물 및 염수로 세척하고 건조시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 용출제로서 헥산중 1% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 화합물, 11.03(3.92g)을 수득하였다. 일부 불순물 분획을 또한 수득하였으나 이 단계에서 제거하였다.

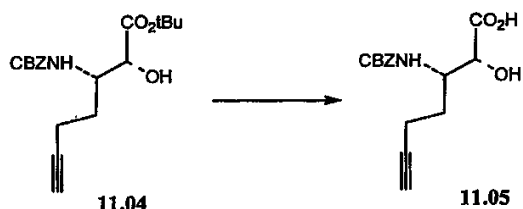
[0351] 단계 2



[0352]

[0353] n-프로판올(20ml; 알드리히 제조원)중 알켄 11.03(1.9g), n-프로판올(40mol ; 알드리히 제조원)중 벤질 카바메이트(4.95g; 알드리히 제조원), 물(79ml)중 NaOH(1.29g), 3급-부틸 하이포클로라이트(3.7ml), n-프로판올(37.5mol)중 (DHQ)<sub>2</sub>PHAL(0.423g; 알드리히 제조원) 및 칼륨 오스메이트:탈수화물(0.1544g; 알드리히 제조원), 및 문헌[참조: Angew. Chem. Int. Ed. Engl (1998), 35, (23/24), pp. 2813-7]에 설정된 과정을 사용하여 조 생성물을 수득하고 이를 EtOAc : 헥산(1:5)으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 목 적한 아미노 알콜 11.04(1.37g, 37%)을 수득하였다.

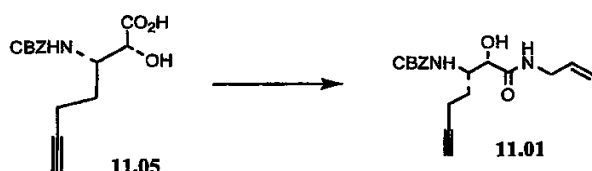
[0354] 단계 3



[0355]

[0356] 에스테르 11.04(0.700g)에 디옥산(20ml; 알드리히 제조원)중 4M HCl을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 정치시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하고 백색 고체로서의 산 11.05(0.621g)을 수득하였다.

[0357] 단계 4



[0358]

[0359] BOP 시약(3.65g; 시그마(Sigma) 제조원)에 이어 트리에틸아민(3.45ml)을 카복실산 11.05(2.00g) 및 알릴 아민 (0.616ml)의 디클로로메탄(20ml) 용액에 실온에서 가하고 수득되는 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조(황산마그네슘)시켰다. 조 반응 생성물을 용출제로서 (EtOAc:헥산; 70:30)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 점성 황색 오일로서의 목적한 아마이드 11.01(1.73g)를 수득하였다.

[0360] 중간체 12.03 및 12.04의 제조

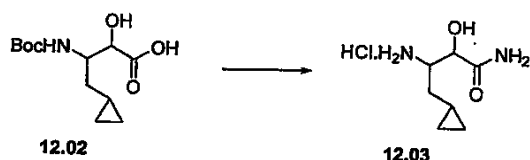
[0361] 단계 1



[0362]

[0363] 화합물 12.01을 필수적으로 중간체 10.11에 대해, 단계 3 내지 8에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 물질 12.02로 전환시켰다.

[0364] 단계 2

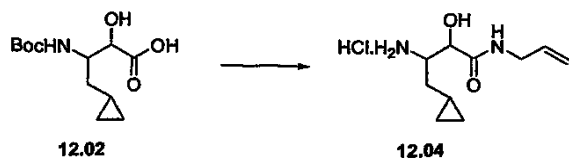


[0365]

[0366] 화합물 12.02를 필수적으로 중간체 10.11에 대해, 단계 9 및 10에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 물질 12.03으로 전환시켰다.



[0367] 단계 3

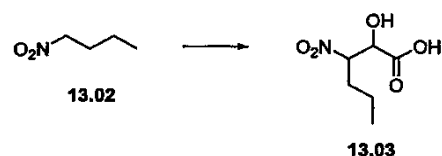


[0368]

[0369] 화합물 12.02를 필수적으로 중간체 10.12에 대해, 단계 11에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 중간체 12.03으로 전환시켰다.

[0370] 중간체 13.01의 제조

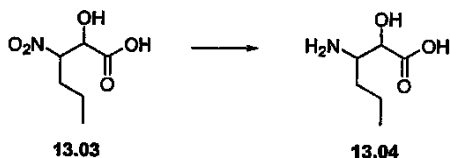
[0371] 단계 1



[0372]

[0373] 0 내지 5℃에서 H<sub>2</sub>O(28.1 g, 0.305 mol) 및 MeOH(122 mL) 중의 1-니트로부탄, 화합물 13.02(16.5g, 0.16mol) 및 글리옥실산의 교반 용액에 트리에틸아민(93 mL, 0.667 mol)을 2시간에 걸쳐 적가하였다. 당해 용액을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하고 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 당해 오일을 H<sub>2</sub>O속에 용해시키고 10% HCl을 사용하여 pH=1로 산성화한 후 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에 서 건조시키고, 여과하며 농축 건조시켜 생성물 13.03(28.1 g, 99% 수율)을 수득하였다.

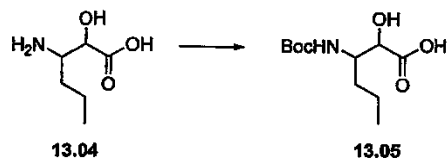
[0374] 단계 2



[0375]

[0376] 아세트산(1.25L)중 화합물 13.03(240 g, 1.35 mol)의 교반 용액에 10% Pd/C (37 g)을 가하였다. 수득되는 용액을 59 psi에서 3시간 동안 수소화한 후 60 psi에서 밤새 수소화하였다. 이후에, 아세트산을 증발시키고 톨루엔으로 3회 공비제거한 후 MeOH 및 에테르로 연마하였다. 이후에 용액을 여과하고 톨루엔으로 2회 공비제거하여 회백색 고체로서의 화합물 13.04(131 g, 0.891 mol, 66%)을 수득하였다.

[0377] 단계 3

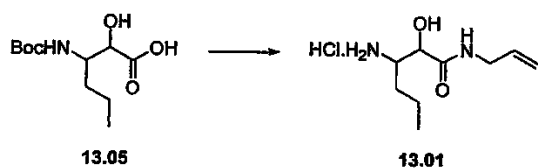


[0378]

[0379] 0℃에서 디옥산(10mL) 및 H<sub>2</sub>O(5mL)중 아미노산 13.04(2.0 g, 13.6 mmol)의 교반 용액에 1N NaOH 용액(4.3 mL, 14.0 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 10분 동안 교반한 후, 디-t-부틸디카보네이트(0.110 g, 14.0 mmol)를 첨가하고 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이후에 용액을 실온으로 가온하고, 45분 동안 교반하고 냉장고에 밤새 유지시키며 농축 건조시켜 조 물질을 수득하였다. EtOAc(100mL)중 당해 조 물질 및 얼음의 용액에

KHSO<sub>4</sub>(3.36 g) 및 H<sub>2</sub>O(32 mL)를 가하고 4 내지 6분 동안 교반하였다. 이후에 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 선명한 검(gum)으로서 생성물 13.05(3.0 g, 89% 수율)을 수득하였다.

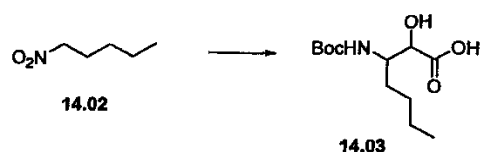
단계 4:



화합물 13.05를 필수적으로 중간체 10.12에 대해, 단계 11에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 중간체 13.01로 전환시켰다.

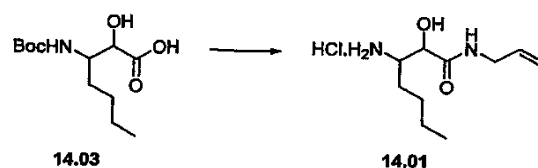
중간체 14.01의 제조

단계 1



화합물 14.02를 필수적으로 중간체 13.01에 대해, 단계 1 내지 3에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 물질 14.03으로 전환시켰다.

단계 2



화합물 14.03을 필수적으로 중간체 10.12에 대해, 단계 11에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 중간체 14.01로 전환시켰다.

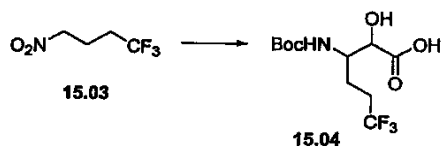
중간체 15.01의 제조

단계 1



0℃에서 디에틸 에테르(25mL)중 아질산은(9 g, 58.5 mmol)의 현탁액에 디에틸 에테르(25mL)중 4-요오도-1,1,1-트리플루오로부탄, 화합물 15.02(10 g, 42.0 mmol)의 용액을 첨가 깔대기를 통해 서서히 가하였다(대략 15분). 수득되는 혼합물을 0℃에서 격렬하게 교반하고 실온으로 가온시켰다. 50 시간 후, 고체 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 수득되는 디에틸 에테르 용액을 진공하에 농축시켜 무색 오일로서 화합물 15.03을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0394] 단계 2



[0395]

[0396] 화합물 15.03을 필수적으로 중간체 13.01에 대해, 단계 1 내지 3에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 물질 15.04로 전환시켰다.

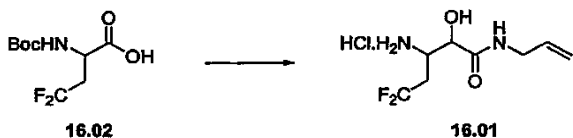
[0397] 단계 3



[0398]

[0399] 화합물 15.04를 필수적으로 중간체 10.12에 대해, 단계 11에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 중간체 15.01로 전환시켰다.

[0400] 중간체 16.01의 제조

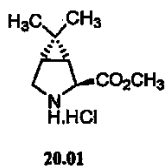


[0401]

[0402] 산 16.02(참조: Winkler, D.; Burger, K., Synthesis, 1996, 1419)를 상기 기술한 바와 같이(중간체 10.12의 제조) 가공하여 예측되는 중간체 16.01을 수득하였다.

[0403] P2/P3-P2 잔사의 제조

[0404] 중간체 20.01의 제조

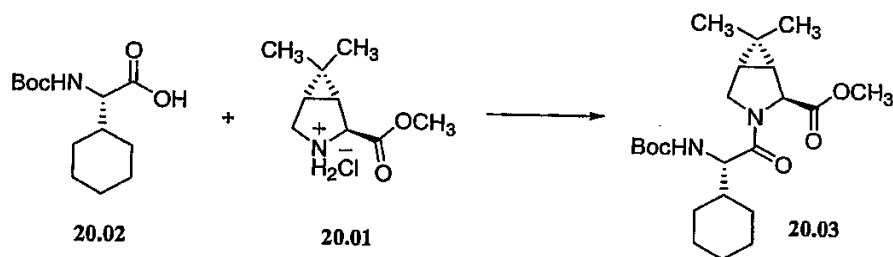


[0405]

[0406] Boc-보호된 아미노산을 메탄올성 HCl과 반응시켜 Boc 그룹을 제거하는 것을 제외하고는, 아미노 에스테르 20.01을 문헌[참조: R. Zhang and J. S. Madalengoitia (J. Org. Chem. 1999, 64, 330)]의 방법으로 제조하였다(주목: 보고된 합성의 변형에서, 설폰염 일라이드(ylide)는 상응하는 포스포늄 일라이드로 교체하였다).

[0407] 중간체 20.04의 제조

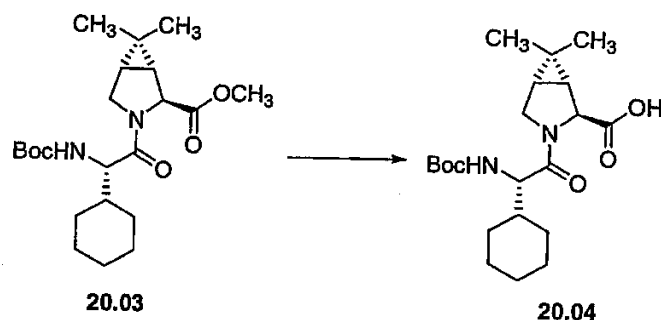
[0408] 단계 1



[0409]

[0410] 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 mL)중 시판되는 아미노산 Boc-Chg-OH, 20.02(센 케미칼스(Senn chemicals) 제조원, 6.64 g, 24.1 mmol) 및 아민 하이드로클로라이드 20.01(4.5 g, 22 mmol)의 용액을 BOP 시약으로 처리하고 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공속에서 농축시킨 후, 이를 수성 1M HCl로 희석시키고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(200 mL)로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키며, 여과하고 진공하에 농축시키고 크로마토그래피((SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hex 3:7)하여 무색 고체로서의 화합물 20.03 (6.0 g)을 수득하였다.

[0411] 단계 2

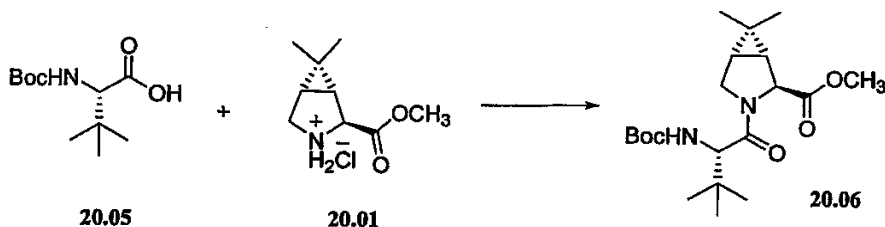


[0412]

[0413] THF/H<sub>2</sub>O(1:1)중 메틸 에스테르 20.03 (4.0 g, 9.79 mmol)의 용액을 LiOH·H<sub>2</sub>O (401 mg, 9.79 mmol)로 처리하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl로 산성화하고 진공하에 농축시켜 요구되는 중간체, 유리 산 20.04를 수득하였다.

[0414] 중간체 20.07의 제조

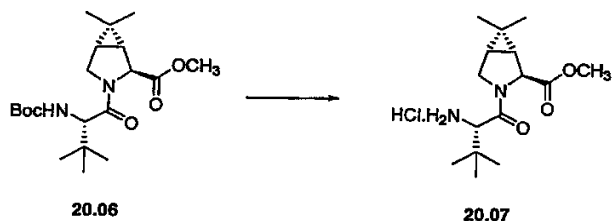
[0415] 단계 1



[0416]

[0417] 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF (50 mL, 1:1)중 Boc-3급-Leu 20.05(플루카(Fluka) 제조원, 5.0 g 21.6 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 아민 염 20.01(5.3 g, 25.7 mmol), NMM (6.5 g, 64.8 mmol) 및 BOP 시약(11.6 g, 25.7 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 수성 HCl(1 M)로 희석시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기 층을 HCl(수성, 1 M), 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키며, 여과하고 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 아세톤/헥산 1:5)로 정제하여 무색 고체로서의 생성물 20.06을 수득하였다.

[0418] 단계 2

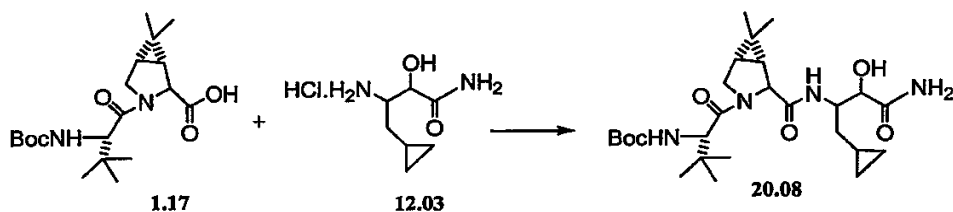


[0419]

[0420] 메틸 에스테르 20.06(4.0 g, 10.46 mmol)의 용액을 디옥산중 4M HCl속에 용해시키고 실온에서 3시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 아민 하이드로클로라이드 염, 20.07을 수득하고 이를 정제없이 사용 하였다.

[0421] 중간체 20.10의 제조

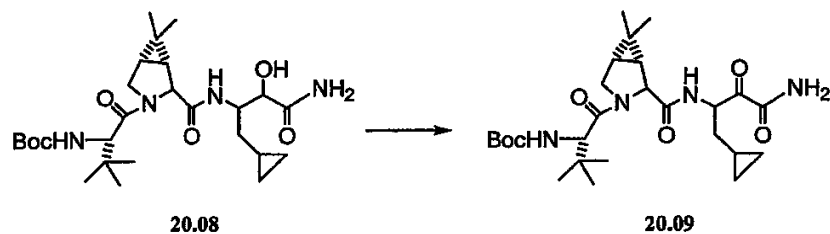
[0422] 단계 1



[0423]

[0424] DCM(300mL)중 화합물 1.17(10.4g, 28mmol)의 -20℃ 용액에 HATU(1.05 당량, 29.4mmol, 11.2g), 아민 염, 중간 체 12.03(1.0 당량, 28mmol, 5.48g)을 가하였다. -20℃에서 10분 후, DIPEA(3.6 당량, 100mmol, 17.4mL)를 가 하였다. 반응물을 당해 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 반응물을 EtOAc로 희석시키고 NaHCO<sub>3</sub>, 시트르산(10% w/w) 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 14g의 목적 중간체 20.08을 수득하였다.

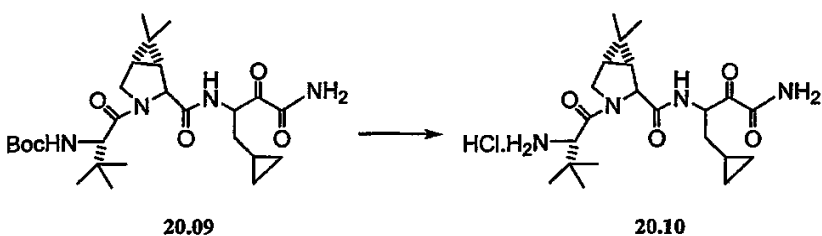
[0425] 단계 2



[0426]

[0427] 하이드록시아미드 20.08을 실시예 198(단계 8)에 대해 기술된 방식으로 목적 케노아미드 20.09로 산화시켰다. LC-MS = 507(M+H)<sup>+</sup>.

[0428] 단계 3

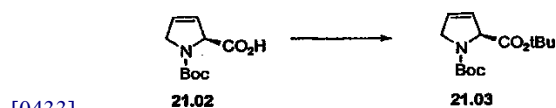


[0429]

[0430] 화합물 20.09의 t-Boc 작용성을 탈보호시켜 목적 물질 20.10을 수득하고 이를 화합물 20.06의 화합물 20.07로의 전환에 대해 기술된 바와 같이 수행하였다.

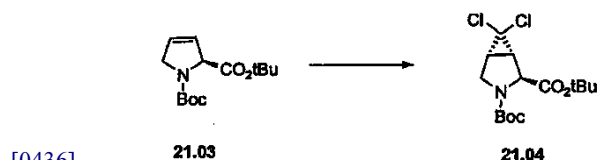
[0431] 중간체 21.01의 제조:

[0432] 단계 1:



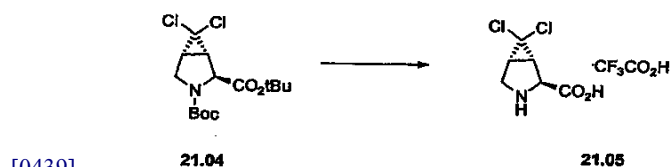
[0434] 실온에서 아세트니트릴(100mL)중 N-Boc-3,4-데하이드로프로린 21.02(5.0 g, 23.5 mmol), 디-3급-디카보네이트(7.5 g, 34.4 mmol), 및 4-N,N-디메틸아미노피리딘(0.40 g, 3.33 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(5.0 mL, 35.6 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 당해 온도에서 18시간 동안 교반한 후 이를 진공속에서 농축시켰다. 암갈색 잔사를 10 내지 25% EtOAc/헥산으로 용출시키는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서의 생성물 21.03(5.29 g, 84%)을 수득하였다.

[0435] \*단계 2:



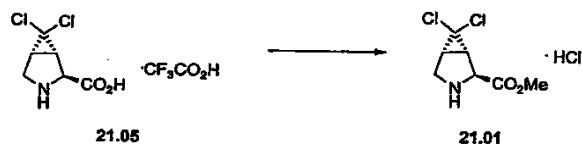
[0437] 실온에서 클로로포름(120mL)중 데하이드로프로린 유도체 21.03(10.1 g, 37.4 mmol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(1.60 g, 7.02 mmol)의 교반 용액에 50% 수성 수산화나트륨(120 g)을 가하였다. 당해 온도에서 24시간 동안 격렬하게 교반한 후, 암색 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200 mL) 및 디에틸 에테르(600 mL)로 희석시켰다. 층을 분리한 후, 수용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (1:2, 3x600 mL)로 추출하였다. 유기 용액을 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 농축하였다. 잔사를 5 내지 20% EtOAc/헥산을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 희백색 고체로서의 화합물 21.04를 9.34 g(71%) 수득하였다.

[0438] 단계 3:



[0440]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL) 및  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (50 mL)중 화합물 21.04(9.34 g, 26.5 mmol)의 용액을 실온에서 4.5시간 동안 교반한 후 이를 진공하에 농축시켜 갈색 잔사, 21.05를 수득한 후 이를 추가의 정제없이 단계 4에서 사용하였다.

[0441] 단계 4:

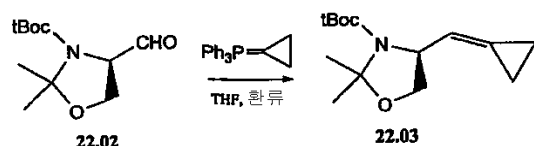


[0442]

[0443] 농 염산(4.5 mL)을 메탄올(70mL)중 단계 3으로부터의 잔사 21.0-5의 용액에 가하고 수득되는 혼합물을 오일 욕속에서 65℃로 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 갈색 오일 21.01을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0444] 중간체 22.01의 제조

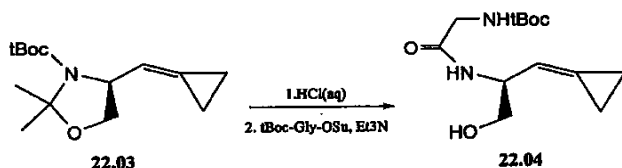
[0445] 단계 1



[0446]

[0447] 톨루엔(79mL)중 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드(158mL의 톨루엔중 0.5M 용액; 79mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(130mL)중 사이클로프로필트리페닐포스포늄 브로마이드(33.12g; 86.4mmol)의 교반 현탁액에 가하고 수득되는 오렌지색 혼합물을 주위 온도에서 질소 대기하에 1시간의 기간 동안 교반한 후, THF(8mL)중 알데하이드 22.02(9.68g; 42.2mmol)를 첨가하였다. 이후에 반응물을 질소 대기하에 2시간의 기간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 메탄올, 디에틸 에테르 및 로첼스 염(Rocelles salt)을 가하였다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키며 감압하에 농축시켰다. 조 반응 생성물을 EtOAc-헥산(1:99) 내지 EtOAc-헥산(5:95)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서의 알켄 22.03(8.47 g)을 수득하였다.

[0448] 단계 2



[0449]

[0450] MeOH/MeOAc중 1M HCl의 용액을, 14.2mL의 아세틸 클로라이드를 냉 메탄올에 적가하고 수득되는 용액을 실온에서 200mL로 희석시켜 제조하였다.

[0451] 카바메이트 22.03(9.49g; 37.5mmol)를 메탄올(12mL)속에 용해하고 빙욕 속에서 냉각시키면서 MeOH/MeOAc(150mL)중 1M HCl을 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 유지시킨 후, 빙욕을 제거하고 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하여 황색 오일을 수득하고 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.

[0452] 황색 오일을 THF(30mL) 및 MeOH(20mL)의 혼합물속에 용해시키고 용액이 pH = 9 내지 10이 될 때까지 트리에틸아민(15mL; 108mmol)으로 처리하였다. 빙욕 속에 둔 후, 혼합물을 N-Boc-Gly-OSu(11.22g; 41mmol)로 처리하였다. 빙욕을 제거하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 디클로로메탄중 메탄올(1 내지 3%)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 아미드 22.04(9.09g)를 수득하였다.

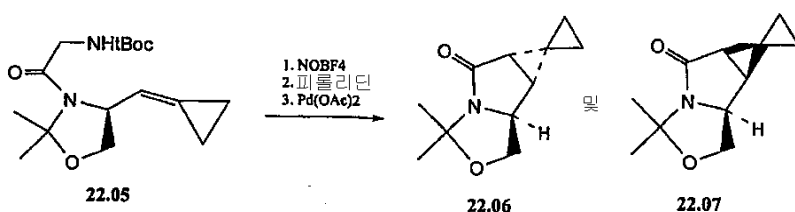
[0453] 단계 3



[0454]

[0455] 알콜 22.04(9.09g; 33.6mmol)을 아세톤(118.5ml)속에 용해시키고 2,2-디메톡시프로판(37.4ml; 304 mmol) 및  $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.32ml; 2.6mmol)로 처리하고 수득되는 혼합물을 실온에서 5.5시간의 기간 동안 교반하였다. 반응 용액을 트리에틸아민 몇 방울로 처리하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 헥산중 5 내지 25% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N,O-아세탈 22.05(8.85g)을 수득하였다.

[0456] 단계 4

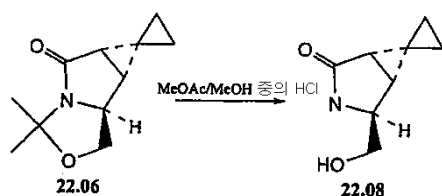


[0457]

[0458] 카바메이트 22.05(8.81g; 28.4mmol)를 아세토니트릴(45ml)속에 용해하고 당해 용액을 질소 대기하에  $-40^\circ C$ 로 냉각시켰다. 피리딘(6.9ml; 85.3mmol)에 이어 니트로슈 테트라플루오로보레이트(6.63g; 56.8mmol)를 가하고 수득되는 반응 혼합물을, TLC가 출발 물질이 잔류하지 않음을 나타낼 때까지(대략 2.25시간)  $-0^\circ C$ 이하에서 유지시켰다. 피롤리딘(20ml; 240mmol)을 가하고 냉각욕을 제거하고 실온에서 1시간 동안 계속 교반한 다음, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 실리카 겔의 패드를 통해 신속하게 통과시켜 황색 오일을 수득하였다.

[0459] 황색 오일을 무수 벤젠(220ml)속에 용해하고 팔라듐 아세테이트(0.317g; 1.41mmol)를 가한 후 수득되는 혼합물을 질소 대기하에 1.5시간의 기간동안 가열하여 환원시켰다. 냉각시킨 후, 휘발물을 감압하에 제거하고 암색 잔사를 EtOAc-헥산(1:4)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 i) 트랜스-피롤리딘은 22.06(1.94g)에 이어 ii) 시스-피롤리딘은 22.07 (1.97g)을 수득하였다.

[0460] 단계 5

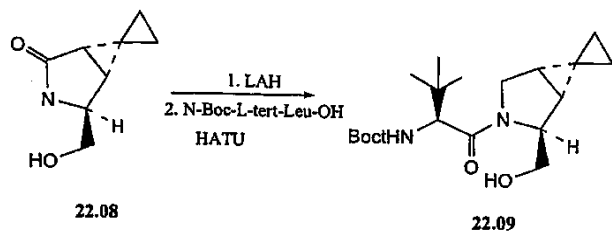


[0461]

[0462] 새로이 제조한 MeOAc/MeOH(10ml; 상기 기술한 바와 같음)중 1M HCl을 N,O-아세탈 22.06에 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 용출제로서 디클로로메탄중 0 내지 4% MeOH를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서의 목적 알콜 22.08(1.42g)을 수득하였다.



[0463] 단계 6

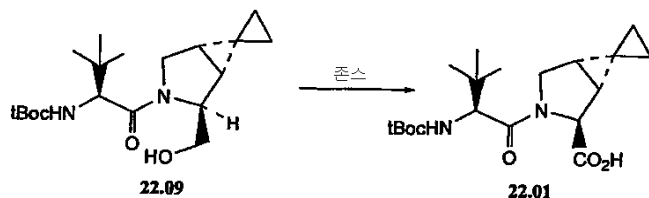


[0464]

[0465] 무수 테트라하이드로푸란(55ml)중 락탐 22.08(1.29g; 8.44mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(2.40g; 63.2mmol)를 가하고 수득되는 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 물에 이어 15% 수성 NaOH를 가하고 수득되는 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 고체를 THF 및 MeOH로 골고루 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 디클로로메탄속에 재용해하고, 건조시키며, 감압하에 농축시켜 피롤리딘을 수득하고, 이를 정제없이 사용하였다.

[0466] 휴니그 염기(Hunigs base)(4.5ml; 25.8mmol)을 -60℃에서 무수 디클로로메탄(50ml)중 N-Boc-L-3급-Leu-OH(1.76g; 7.6mmol), 조 피롤리딘 및 HATU(2.89g; 7.6mmol)의 혼합물에 질소 대기하에 가하였다. 수득되는 반응물을 밤새 서서히 실온으로 되도록 한다. EtOAc를 가하고 황색 용액을 희석된 수성 HCl, 포화된 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc:헥산(1:3)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 아미드 22.09(2.00g)를 수득하였다.

[0467] 단계 7

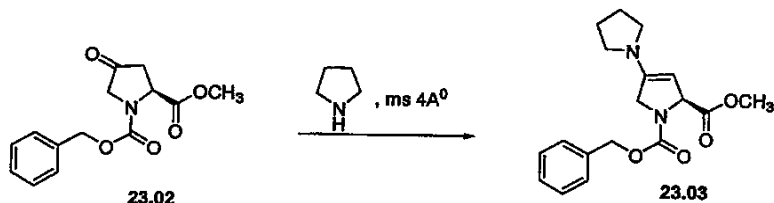


[0468]

[0469] 알콜 22.09(2.00g; 5.67mmol)을 아세톤(116ml)속에 용해하고 빙욕 속에서 10분 동안 냉각시켰다. 이후에 당해 용액을 냉각시킨 존슨 시약(Jones reagent)(14.2ml; 약 2mmol/ml)에 가하고 수득되는 혼합물을 5℃에서 0.5시간 동안 교반하고 냉각욕을 제거하였다. 반응물을 추가로 2시간 동안 실온에서 교반한 후 EtOAc(100ml)중 셀라이트(15g), 황산나트륨(28.54g)에 가하였다. 이소프로판올(15ml)을 1분 후에 가한 후 추가로 10분 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하고, 이를 EtOAc속에 용해하였다. 당해 용액을 물, 3% 수성 시트르산 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜 백색 고체로서의 목적 카복실산 22.01(1.64g)을 수득하였다.

[0470] 중간체 23.01의 제조

[0471] 단계 1:

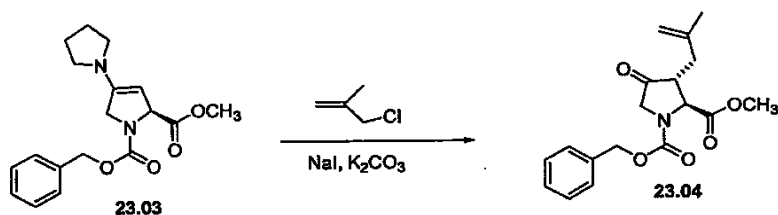


[0472]

[0473] 무수 메틸렌 클로라이드(35mL)중 에스테르 23.02(6.0g) 및 분자체(5.2g)의 혼합물에 피롤리딘(5.7 mL, 66.36 mmol)을 가하였다. 수득되는 갈색 슬러리를 실온에서 N<sub>2</sub>하에 24시간 동안 교반하고, 여과하며, 무수 CH<sub>3</sub>CN으로

세척하였다. 합한 여액을 농축시켜 목적 생성물, 23.03을 수득하였다.

단계 2:



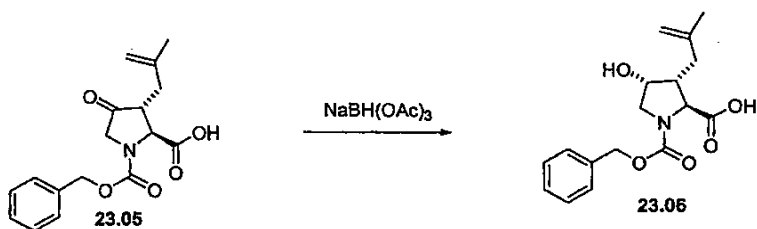
CH<sub>3</sub>CN(35mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.03의 용액에 무수 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 메트알릴 클로라이드(2.77g, 30.5 mmol) 및 NaI(1.07g, 6.7 mmol)를 가하였다. 수득되는 슬러리를 주위 온도에서 N<sub>2</sub>하에 24시간 동안 교반하였다. 50 mL의 빙냉수를 가한 후 2N KHSO<sub>4</sub> 용액을 pH 1이 될 때까지 가하였다. EtOAc(100 mL)를 가하고 혼합물을 0.75시간 동안 교반하였다. 합한 유기 층을 수집하고 염수로 세척하며, MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 증발시켜 목적 생성물, 23.04을 수득하였다.

단계 3:



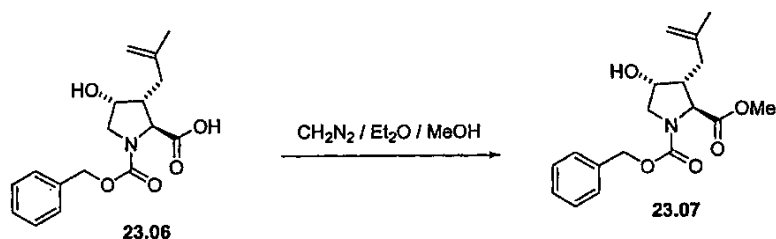
앞서의 단계로부터의 생성물 23.04(2.7 g, 8.16 mmol)를 디옥산(20mL)속에 용해하고 새로이 제조한 1N LiOH(9 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 N<sub>2</sub>하에 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc속에 용해시키고 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 합한 유기 상을 0℃로 냉각시키고 1N HCl을 사용하여 pH 1.65로 산성화하였다. 혼합한 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 산, 23.05(3.40 g)을 수득하였다.

단계 4:



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(55mL)중 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(3.93g, 18.5 mmol)의 현탁액에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL) 및 아세트산(2 mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.05의 용액에 가하였다. 당해 슬러리를 주위 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 빙 냉수 (100mL)를 당해 슬러리에 가하고 1/2시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 여과하고, 건조시키고 증발시켜 목적 생성물, 23.06을 수득하였다.

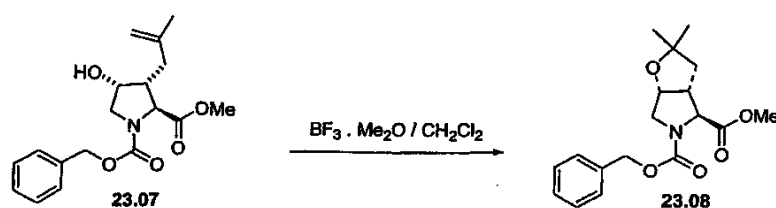
[0483] 단계 5:



[0484]

[0485] MeOH(40mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.06(1.9g)의 용액에 과량의  $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$  용액으로 처리하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜 조 잔사를 수득하였다. 잔사를 EtOAc/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 순수한 목적 생성물, 23.07을 수득하였다.

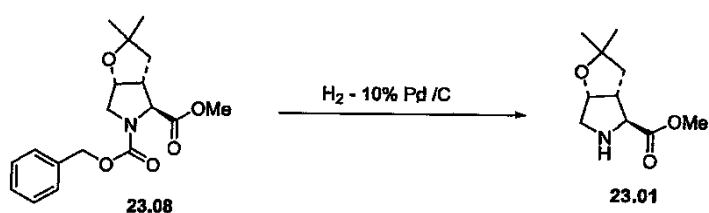
[0486] 단계 6:



[0487]

[0488] 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.07(1.36 g)의 용액에  $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O}$ (0.7 mL)를 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하고 포화된  $\text{NaHCO}_3$ (30 mL)로 퀀칭시키고 1/2 시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 위에서 건조시키고, 농축시켜 조 잔사를 수득하였다. 잔사를 EtOAc/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 0.88g의 목적 화합물, 23.08을 수득하였다.

[0489] 단계 7:



[0490]

[0491] MeOH(30mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.08(0.92 g)의 용액에 실온에서 10% Pd/C(0.16g)을 가하고 주위 온도에서 1atm하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고 농축 건조시켜 목적 화합물, 23.01을 수득하였다.

[0492] P3 잔사의 제조

[0493] 중간체 50.01의 제조

[0494] 단계 1



[0495]

[0496] MeOH(150mL)중 화합물 50.02(15 g)의 용액에 농 HCl(3 내지 4 mL)을 가하고 당해 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르(250 mL)속에 취하고 냉각된 중탄산나트륨 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고 농축시켜 메틸 에스테르 50.03(12.98 g)를 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0497] 단계 2:



[0498]

[0499] 상기로부터의 메틸 에스테르 50.03을 메틸렌 클로라이드(100 mL)속에 용해하고  $-78^\circ\text{C}$ 로 질소 대기하에 냉각시켰다. DIBAL(메틸렌 클로라이드중 1.0M 용액, 200 mL)을 2시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 16시간에 걸쳐 가온시켰다. 반응 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 MeOH(5 내지 8 mL)를 적가하였다. 수성 10% 나트륨 칼륨 타르타레이트(200 mL)의 용액을 교반하면서 서서히 가하였다. 메틸렌 클로라이드(100mL)로 희석시키고 유기 층을 (일부 백색 침전물과 함께) 분리하였다. 유기 층을 1N HCl(250 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고 농축시켜 선명한 오일로서의 알콜 50.04(11.00 g)을 수득하였다.

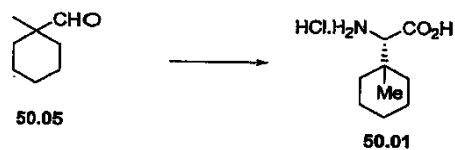
[0500] 단계 3:



[0501]

[0502] 상기로부터 알콜 50.04를 메틸렌 클로라이드(400 mL)속에 용해시키고 질소 대기하에  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. PCC(22.2 g)를 일부씩 가하고 반응 혼합물을 16시간에 걸쳐 실온으로 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(500 mL)로 희석시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고 잔사를 디에틸 에테르(500 mL)속에 용해시켰다. 이를 실리카 겔의 패드를 통과시키고 여액을 농축시켜 알데하이드 50.05를 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0503] 단계 4:



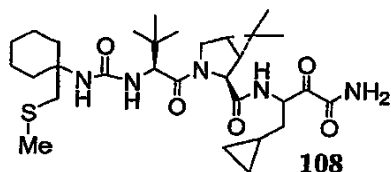
[0504]

[0505] 상기로부터의 알데하이드 50.05를 필수적으로 문헌[참조: Chakraborty et. al., Tetrahedron, 1995,51 (33), 9179-90]의 방법을 사용하여 목적 물질 50.01로 전환시켰다.

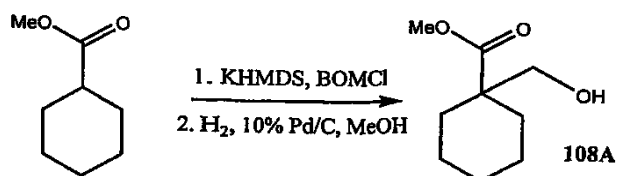
# 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

구체적인 예들의 제조

실시예 108:



단계 1 및 2:



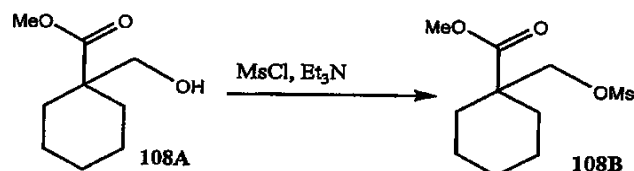
단계 1:

KHMDS(톨루엔중 0.5M 용액 200ml)를 -78℃에서 질소 대기하에 무수 THF(200ml)중 메틸 사이클로헥산카복실레이트(11.1g; 78mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 첨가가 완료되면 반응을 당해 온도에서 추가로 0.5시간 동안 유지시킨 후 벤질 클로로메틸 에테르(18.6ml; 134mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온되도록 하고 물(100ml)을 가하였다. 수성 후처리하여 잔사를 수득하고 이를 EtOAc:헥산(1:10)을 용출제로서 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일로서의 목적인 순수하지 않은 중간체 에테르(14.98g)을 수득하였다.

단계 2:

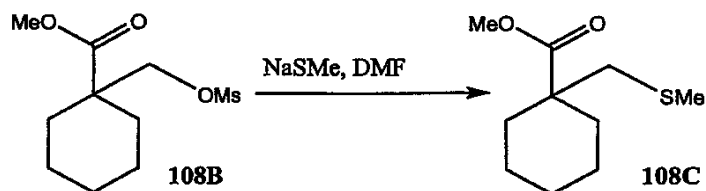
MeOH(80ml)중 10% Pd/C(0.5g) 및 상술한 조 에테르(4.1g)의 흑색 현탁액을 실온에서 밤새 질소 대기(풍선)에 노출시켰다. 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 고체를 메탄올로 철저히 세척하였다. 합한 여액을 감압하에 농축시키고 조 생성물을 EtOAc:헥산(1:5)를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서의 1급 알콜(108A; 0.62g)을 수득하였다.

단계 3:



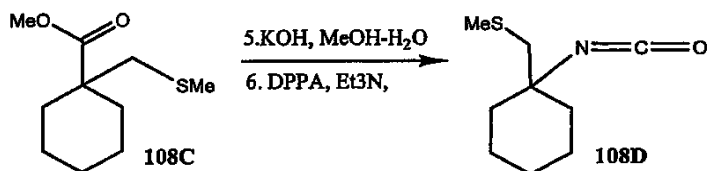
메탄설포닐 클로라이드(0.31ml)에 이어 트리에틸아민(0.75ml)을 0℃에서 질소 대기하에 1급 알콜(108A; 0.62g)의 교반 용액에 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 수성 1M HCl, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 및 물로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사(메틸레이트 108B; 0.74g)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

단계 4:



나트륨 메탄에티올레이트(0.236g; 2 당량)을 메실레이트(108B; 0.42g)의 DMF(2ml) 용액에 가하고 혼합물을 100 °C로 1시간 동안 가열하였다. 수성 후처리하고 조 반응 생성물을 EtOAc:헥산(1:20)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 설파이드(108C; 0.089g)를 수득하였다.

단계 5 및 6:



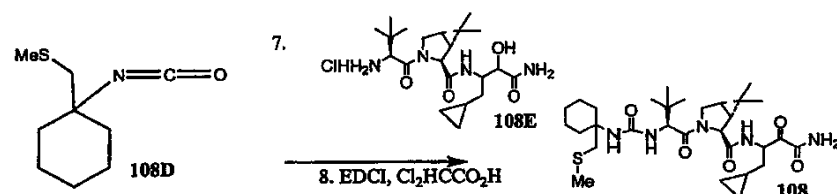
단계 5:

수산화칼륨(0.25g)을 물(1ml) 및 에탄올(5ml)의 혼합물속에 용해하고 메틸 에스테르(108C; 0.089g)에 가하고 수득되는 혼합물을 질소 대기하에 주말에 걸쳐(약 72 시간) 가열하여 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc와 희석된 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 조 중간체 카복실산을 수득하고 이를 정제없이 사용하였다.

단계 6:

트리에틸아민(61 $\mu$ l)에 이어 DPPA(95 $\mu$ l)를 앞서의 단계로부터의 카복실산의 톨루엔 용액에 가하고 반응물을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화된 수성 중탄산나트륨사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고 농축시켜 이소시아네이트(108D; 50mgs)를 수득하고 이를 정제없이 사용하였다.

단계 7 및 8:



단계 7:

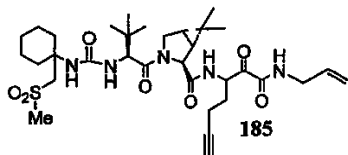
디클로로메탄(1ml)중 이소시아네이트(108D; 50mg)를 디클로로메탄(2ml)중 하이드로클로라이드 염(108E; 화합물 20.06을 화합물 20.07로 전환시키는 것에 대해 기술한 방식으로 화합물 20.08로부터 제조; 100mg) 및 트리ethyl아민(111 $\mu$ l)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조(황산마그네슘)시키고 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 정제없이 단계 8에서 사용하였다.

단계 8:

앞서의 단계에서의 잔사를 톨루엔(3ml) 및 디메틸설폭사이드(3ml)의 혼합물 속에 용해하고 EDCI(647mg)에 이어 디클로로아세트산(140 $\mu$ l)를 가하고 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 4시간의 기간동안 교반하였다. 반응 혼합

물을 EtOAc와 5% 수성 아황산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 10% 수성 HCl, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고 건조(황산나트륨)시키며 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 아세톤:헥산(40:60)을 용출제로서 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적한 케토-아미드(화합물 108; 11.5mg)를 수득하였다. MS:  $MH^+$ , 592.1.

실시예 185:

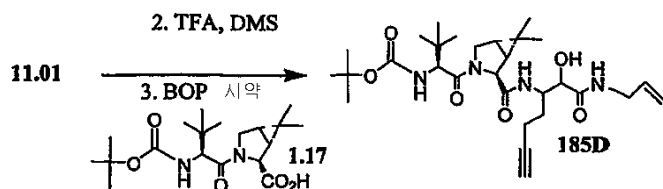


단계 1:



옥손(5.68g)을 물(5ml)속에 용해하고 메탄올(5ml)중 카복실산 185A(1.25g)에 가하면서 빙욕 속에서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리하고 메틸렌 클로라이드(2회)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 농축시켜 설펜(185B; 1.10g)을 백색 고체로서 수득하고 이를 정제없이 후속 과정에서 사용하였다.

단계 2 및 3:



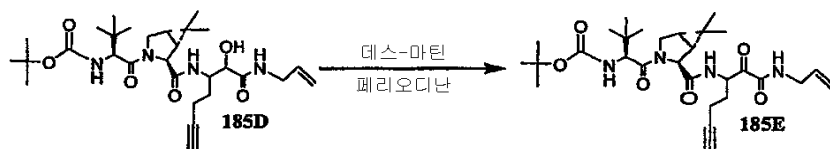
단계 2:

벤질 카바메이트(11.01; 0.16g)을 TFA(7ml)속에 용해하고 디메틸 설펜(1.78ml)를 가하고 수득되는 혼합물을 3시간의 기간동안 실온에서 정치시킨 후 감압하에 휘발물을 제거하였다. 이로서 하기 단계 3에서 사용되는 잔사를 수득하였다.

단계 3:

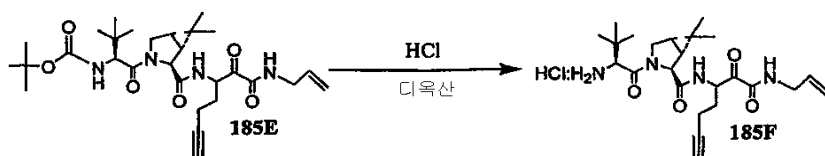
트리에틸아민(111 $\mu$ l)을 디클로로메탄(5ml)중 단계 2로부터의 잔사, 카복실산(1.17; 0.180g) 및 BOP 시약(0.236g)의 혼합물에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 수성 10% HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조(황산마그네슘)시키며 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc:헥산(70:30)을 용출제로서 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 목적 하이드록시-아미드(화합물 185D; 0.165g)를 수득하였다.

단계 4:



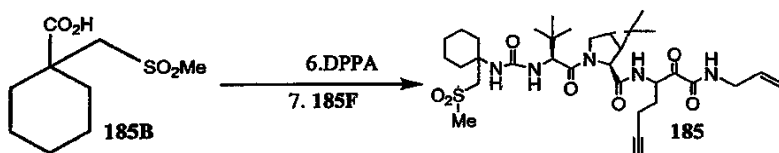
퍼요오디난(0.236g)을 디클로로메탄(5ml)중 알콜(185D; 0.152g)의 교반 용액에 가하고 수득되는 백색 현탁액을 2시간의 기간 동안 교반한 후 이를 EtOAc 및 5% 수성 아황산나트륨의 혼합물에 가하였다. 유기 상을 분리하고 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키며 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc:헥산(40:60)을 용출제로서 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 목적인 케토-아미드(185E; 0.147g)를 수득하였다. MS:  $MH^+$ , 545.5.

단계 5:



디옥산(4M; 5ml; 알드리히 제조원)중 HCl의 용액을 카바메이트(185E; 0.14g)에 가하고 실온에서 3시간의 기간동안 정치시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하여 하이드로클로라이드 염(185F; 0.126g; 소량의 디옥산 함유)을 수득하였다.

단계 6 및 7:



단계 6:

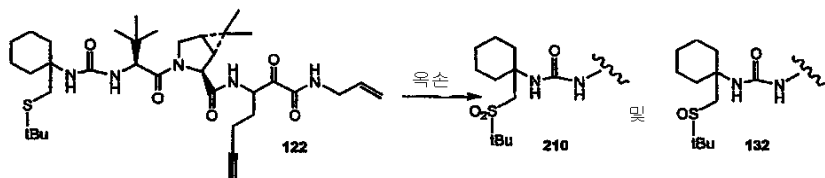
DPPA(19 $\mu$ l)를 톨루엔(1ml)중 카복실산(185B; 20mgs) 및 트리에틸아민(13 $\mu$ l)의 혼합물에 가하고 수득되는 반응 혼합물을 1시간의 기간 동안 가열하여 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc 및 포화된 수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며 휘발물을 감압하에 제거하였다. 조 중간체 이소시아네이트를 수득하고 이를 정제없이 하기 단계 7에서 사용하였다.

단계 7:

단계 6으로부터의 생성물을 디클로로메탄(1mL)속에 용해하고 디클로로메탄(1ml)중 하이드로클로라이드 염(185F; 20mgs) 및 트리에틸아민(60 $\mu$ l)의 혼합물에 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간의 기간동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키며 휘발물을 감압하에 제거하였다. 수득되는 잔사를 EtOAc:헥산(1:1)을 용출제로서 사용하는 실리카 겔 플레이트 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 케토-아미드(185; 16.3mgs)를 수득하였다. MS:  $MH^+$ , 662.5.



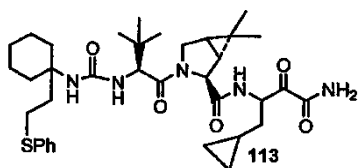
[0556] 식 122의 화합물로부터 직접 식 132 및 210의 화합물의 제조



[0557]

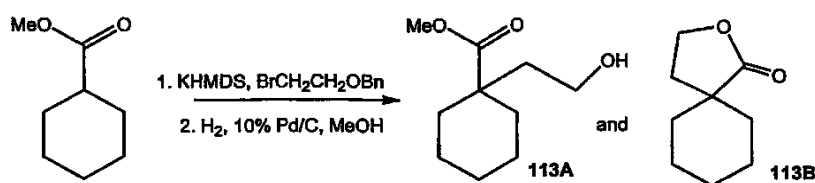
[0558] 설파이드 122(화합물 108C 대신 메틸 에스테르 210A를 사용하여 화합물 108과 유사한 방식으로 제조; 20mg), 옥손(27mg; 1.5 당량), 물(1ml) 및 메탄올(1ml)을 사용하고 앞서(185A 내지 185B) 설정된 과정을 사용하여 조 반응 생성물을 수득하고 이를 용출제로서 EtOAc를 사용하는 실리카 겔 플레이트 크로마토그래피로 정제하였다. 백색 고체로서 설폰(210;  $MH^+$ =704.4; 5.6mg)에 이어 백색 고체로서 설폭사이드(132;  $MH^+$ =688.5; 6.3mg)의 혼합물을 수득하였다.

[0559] 화합물 113의 제조



[0560]

[0561] 단계 1 및 2:



[0562]

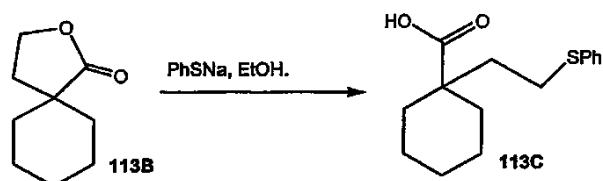
[0563] 단계 1:

[0564] 메틸 사이클로헥산카복실레이트(5.55g), KHMDS(톨루엔중 0.5M 용액 100ml), 무수 THF(100ml) 및 벤질 2-브로모에틸 에테르(10.09g) 및 앞서(실시에 108, 단계 1) 설정된 과정을 사용하여 목적 중간체 벤질 에테르(6.83g)를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산:15:85)한 후 수득하였다.

[0565] 단계 2:

[0566] 앞서 언급한 벤질 에테르(5.00g), 10% Pd/C(1.00g), 메탄올(20ml) 및 앞서(실시에 108; 단계 2)에 설정된 과정을 사용하여 락톤(113B; 0.87g)에 이어 알콜(113A; 2.01g)을 실리카 겔(EtOAc:헥산: 1:10) 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 수득하였다.

[0567] \*단계 3:



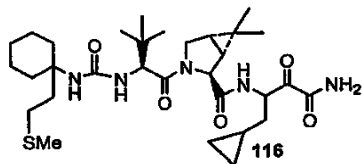
[0568]

[0569] 단계 3:

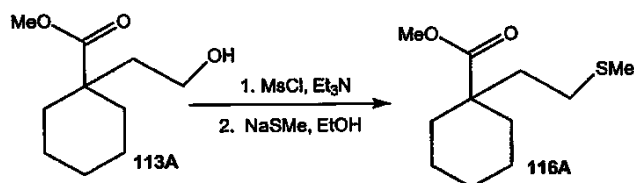
[0570] 나트륨 티오펜사이드(0.68g)를 에탄올(15ml)중 락톤(113B; 0.84g)의 용액에 가하고 수득되는 혼합물을 질소

대기하에 밤새 가열하여 환류시켰다. 냉각시킨 후, 수성 후처리하고 조 반응 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc-헥산; 30:70)로 정제하여 황색 고체로서의 카복실산(113C; 0.32g)을 수득하였다. 화합물 108C를 화합물 108로 전환시키기 위한 앞서 기술한 화학을 사용하여, 화합물 113C를 유사한 방식으로 화합물 113으로 전환시켰다. MS;  $MH^+$ , 668.3.

[0571] 화합물 116의 제조:



[0572] 단계 1 및 2



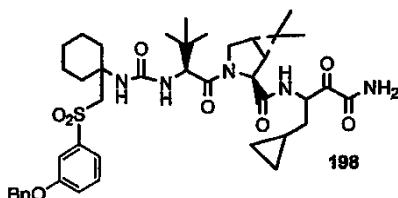
[0573] 단계 1:

[0574] 알콜(113A; 1.00g), 메탄 설포닐클로라이드(1.12g), 트리에틸아민(0.82g), 메틸렌 클로라이드(10ml) 및 앞서 (108A 내지 108B) 설정된 과정을 사용하여, 목적 중간체 메실레이트를 수득하고 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

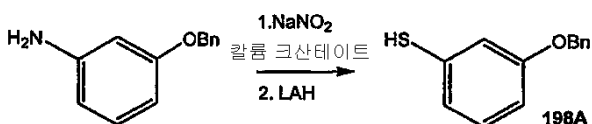
[0575] 단계 2:

[0576] 실온에서 앞서 기술한 메실레이트, 나트륨 메탄티올레이트(0.75g), 에탄올(10ml) 및 앞서(108B 내지 108C) 설정된 과정을 사용하여, 목적 설파이드(116A; 0.78g)를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc-헥산; 1:10)한 후 수득하였다. 앞서(108C 내지 108D) 및 (108D 내지 108) 설정된 과정을 사용하여, 중간체 116A를 화합물 116으로 전환시켰다.  $MH^+$ , 606.1.

[0577] 화합물 198의 제조



[0578] 단계 1 및 2"



[0579] 단계 1 및 2:

[0580] 단계 1:

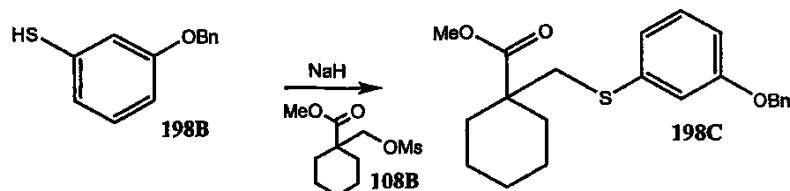
[0581] 3-벤질옥시아닐린(5.00g; 알드리히 제조원)을 농 HCl(10ml)의 혼합물에 용해하고 얼음(10.00g)을 가하였다. 수 (10ml)중 나트륨 니트라이트(1.85g)을 가하면서 빙욕속에 냉각시켰다. 첨가가 완료되면, 칼륨 0-에틸크산테이트를 가하고 질소 가스의 증발이 중지될 때까지 당해 온도에서 교반한 후 1.5시간 동안 40 내지 45℃로 가열하였다. 냉각시킨 후, 수성 후처리하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산중 2 내지 5% EtOAc)로 정제하여 중

간체 크산테이트(3.60g)을 수득하였다.

단계 2:

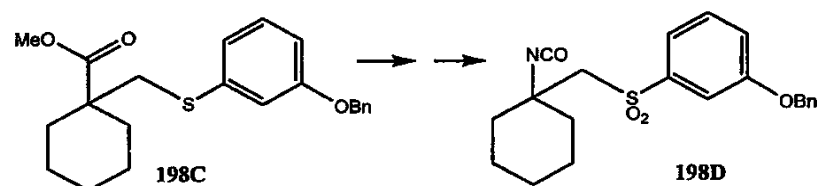
리튬 알루미늄 하이드라이드(THF중 1M 용액 6.4ml)를 THF(10ml)중 앞서의 크산테이트(1.49g)의 교반 용액에 적가하고 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 과량의 아세톤으로 킁칭시키고 EtOAc 및 수성 1M HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고 농축시켰다. 조 반응 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산중 1 내지 2% EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서의 티오펜올(198A; 0.84g)을 수득하였다.

단계 3:



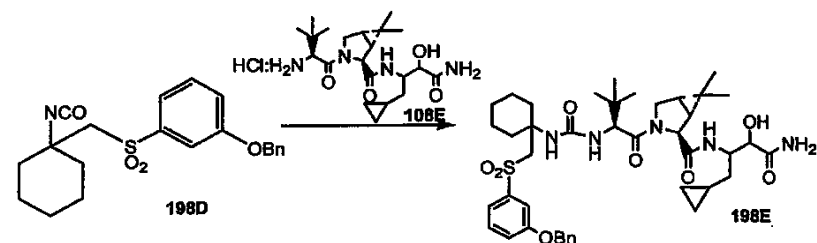
머캅탄(198B; 0.72g)을 무수 DMF중 NaH(광 오일중 60% 현탁액 0.08g)의 현탁액에 가하는 동안 질소 대기하에 빙욕 속에서 냉각시켰다. 수득되는 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 메틸레이트(108B; 0.417g)을 가하고 반응물을 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 수성 후처리하고 조 반응 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산중 3% EtOAc)로 정제하여 설파이드(198C; 0.313g)를 수득하였다.

단계 4 내지 6:



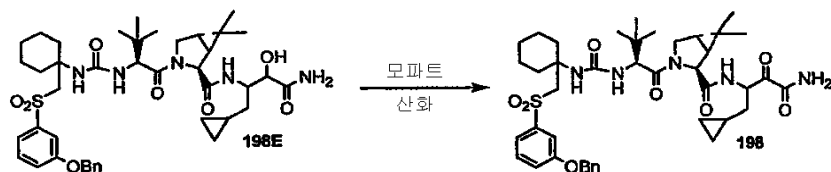
앞서의 단계에서 생성된 설파이드(198C)를 사용하여, 이소시아네이트(198D)를 (108C 내지 108D 및 185A 내지 185D)에 설정된 과정을 사용하여 생성시킨다. 이소시아네이트(198D)를 정제없이 후속 과정에서 사용한다.

단계 7:



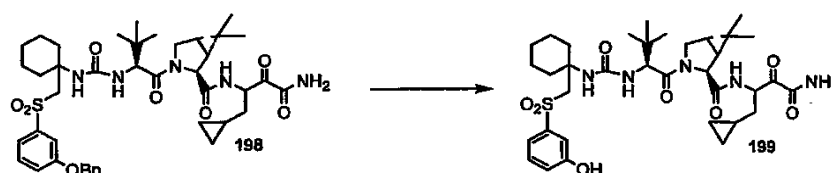
소량의 디클로로메탄(대략 1ml)중 이소시아네이트(198D; 0.139g)를 하이드로클로라이드 염(108E; 0.080g) 및 트리에틸아민(0.126ml)의 혼합물에 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키며 농축시켰다. 조 반응 생성물(198E)을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

단계 8:



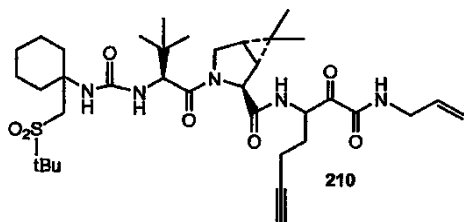
앞서의 단계(198E)로부터의 조 생성물을 DMSO(3ml) 및 톨루엔(3ml) 속에 용해하고 EDCI(0.346g)에 이어 디클로로아세트산(0.074ml)을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 5% 수성 아황산나트륨 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키며 농축시켰다. 조 반응 생성물을 용출제로서 아세톤:헥산(30:70)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 케토-아미드(198;  $MH^+ = 792.2$ ; 55mg)를 수득하였다.

벤질 에테르 198로부터 페놀 199의 제조:

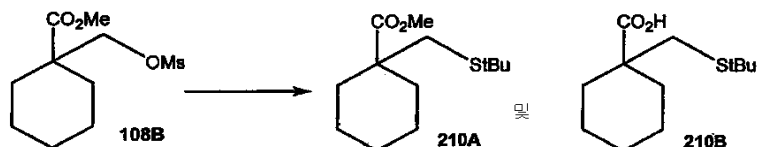


10% Pd-C(25mg)에 이어 포름산(0.125ml)를 에탄올(4ml)중 벤질 에테르(198; 50mg)의 용액에 가하고 수득되는 흑색 현탁액을 1시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 고체를 메탄올로 세척하였다. 합한 여액을 감압하에 농축시켜 목적 페놀(199;  $MH^+ = 702.2$ ; 23mg)을 수득하였다.

식 210의 화합물의 다른 제조 방법:



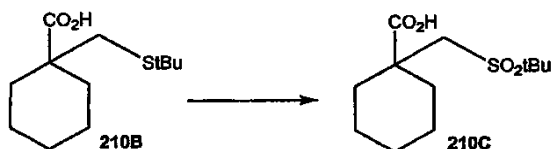
단계 1:



디메틸포름아미드(20ml; 무수; 알드리히 제조원)를 수소화나트륨(0.56g; 알드리히 제조원)에 가하고 3급-부틸머캅탄을 당해 현탁액에 가하면서 질소 대기하에 빙욕 속에서 냉각시켰다. 첨가가 완료되면, 메틸레이트(108B; 2.00g)의 알콜로부터 상기와 같이 제조; 108A)를 가하고 수득되는 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고 유기 상을 분리하고, 건조( $MgSO_4$ )시키며 EtOAc-헥산(2:98)을 사용하는 실리카 겔상에서 컬럼 크로마토그래피하여 메틸 에스테르-설파이트(210A; 1.75g)를 수득하였다.

EtOAc를 수성 상에 가하고 수 층의 pH가 1이 될 때까지 10% 수성 HCl를 가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세척하며, 건조시키고 감압하에 농축시켜 백색 고체로서 설파이드-카복실산(210B; 0.747g)을 수득하였다.

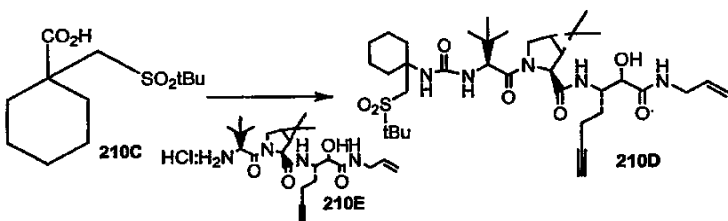
[0609] 단계 2:



[0610]

[0611] 메탄올(75ml)중 설파이드(210B; 2.287g)에 옥손(18.00g; 알드리히 제조회)의 용액을 가하고 수득되는 백색 현탁액을 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 백색 고체를 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고 농축시켜 설폰(210C; 2.52g; 일부 용매 함유)을 수득하였다.

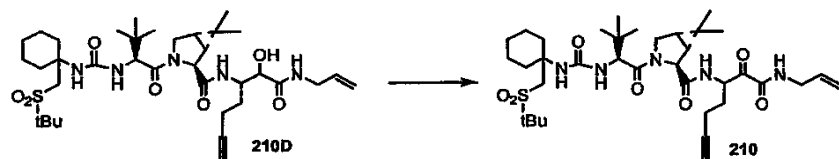
[0612] 단계 3:



[0613]

[0614] 트리에틸아민(0.173ml)에 이어 DPPA(0.268ml)를 톨루엔(3ml)중 카복실산(210E; 0.325g)의 용액에 가하고 수득되는 혼합물을 1시간 동안  $110^\circ\text{C}$ (오일 욕)로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화된 수성 중탄산나트륨사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄(1ml)속에 용해하고 디클로로메탄(3ml)중 하이드로클로라이드 염(185F; 0.300g) 및 트리에틸아민(0.044ml)의 혼합물에 가하고 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키며 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

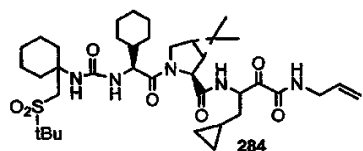
[0615] 단계 4:



[0616]

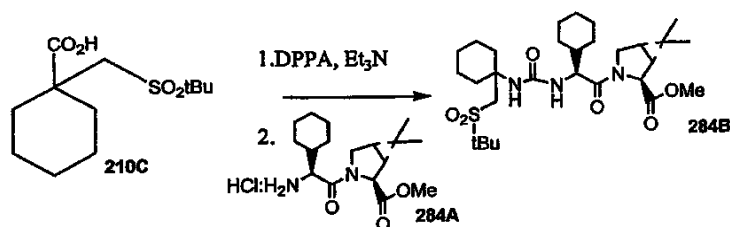
[0617] 앞서의 단계(210D)로부터의 잔사를 디클로로메탄(5ml) 속에 용해시키고 데쓰-마틴 퍼요오디난(0.527g)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 5% 수성 아황산나트륨사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 용출제로서 EtOAc-헥산(70:30)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 케토-아미드(210; 0.310g)을 수득하였다.

[0618] 식 284의 화합물의 제조:



[0619]

[0620] 단계 1 및 2:



[0621]

[0622] 단계 1:

[0623] 톨루엔(10ml)중 카복실산 (210C; 2.52g), DPPA(2.07ml), 트리에틸아민(1.34ml) 및 상기 설정된 과정을 사용하여 조 이소시아네이트를 형성시켰다.

[0624] 단계 2:

[0625] 중간체 이소시아네이트를 디클로로메탄(2ml) 속에 용해시키고 하이드로클로라이드 염 284A(화합물 20.06을 화합물 20.07로 전환하는 것에 대해 기술한 전환 방법을 사용하는 화합물 20.04로부터 제조; 1.66g) 및 트리에틸아민(3.4ml)의 혼합물에 가하고 당해 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수성 후처리하고 잔사를 EtOAc-헥산(3:97)을 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 목적한 우레아(284B)를 수득하였다.

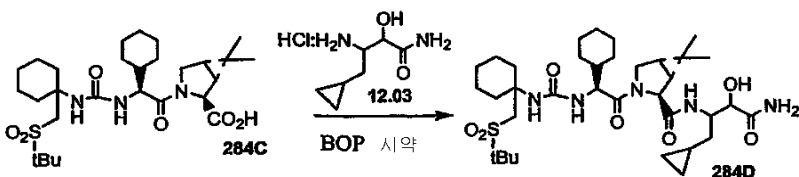
[0626] 단계 3:



[0627]

[0628] 메틸 에스테르(284B)를 디옥산(90ml) 및 물(30ml)의 혼합물 속에 용해하고 수산화리튬:일수화물(0.402g; 2당량)을 가하고 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며, 농축시켜 카복실산(284C; 2.65g)을 수득하였다.

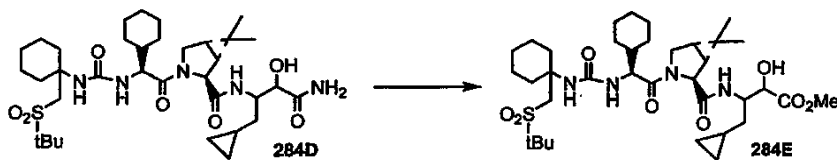
[0629] 단계 4:



[0630]

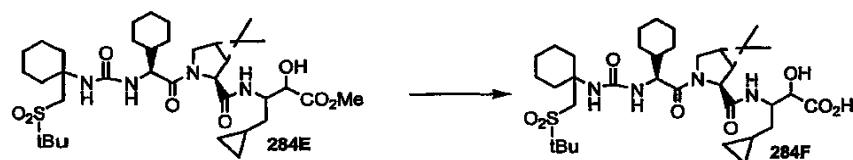
[0631] BOP 시약(2.54g)에 이어 트리에틸아민(2.4ml)를 디클로로메탄(20ml)중 카복실산(284C; 2.65g) 및 하이드로클로라이드 염(12.03; 0.933g)의 용액에 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키며 농축시켰다. 잔사를 용출제로서 디클로로메탄중 2 내지 10% MeOH를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 아마이드(284D; 2.92g)를 수득하였다.

단계 5:



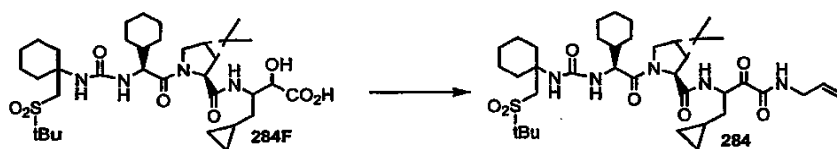
메탄올(30ml)중 카복시아미드(284D; 2.92g)의 용액에 DMF-DMA(1.12ml)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, T.L.C.가, 출발 물질이 잔류하지 않음을 나타낼 때까지 1.5시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응물을 디에틸 에테르 및 1N 수성 HCl 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하여 메틸 에스테르(284E)를 수득하고, 이를 하기 단계 6에 나타낸 바와 같이 처리하였다.

단계 6:



메틸 에스테르(284E)를 디옥산(30ml) 및 물(10ml)의 혼합물 속에 용해시키고 수산화리튬:일수화물(0.354g)을 가하고 수득되는 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며 농축시켜 카복실산(284F; 2.80g)을 수득하였다.

단계 7 및 8:



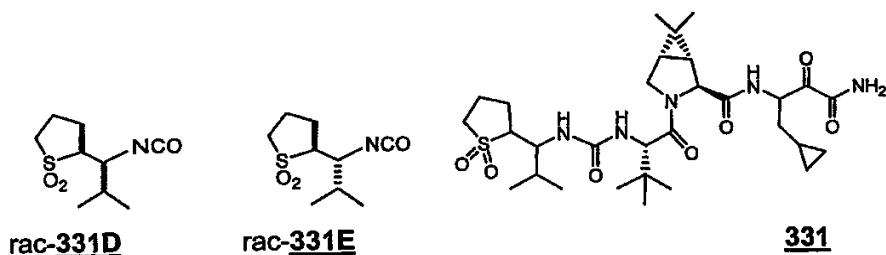
단계 7:

알릴 아민(0.045ml), BOP 시약(0.266g) 및 트리에틸아민(0.25mL)을 디클로로메탄(5ml)중 하이드록시-산(284F; 0.348g)의 용액의 혼합물에 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키며 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 하기 단계 8에서 정제없이 사용하였다.

단계 8:

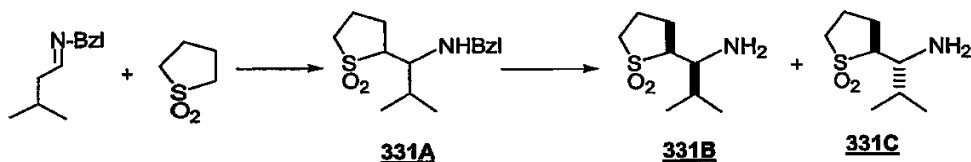
잔사를 디클로로메탄(5ml) 속에 용해하고 데쓰-마틴 퍼요오디난(0.424g)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 5% 수성 아황산나트륨사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조시키며 농축시켰다. 조 반응 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적인 케토-아미드(284; 0.296g)을 수득하였다.  $MH^+$ , 732.2.

[0644] 제조 실시예 331. 식 331의 화합물을 위한 식 331D 및 식 331E의 중간체의 제조:



[0645]

[0646] 단계 1: 식 331B 및 식 331C의 화합물의 제조:

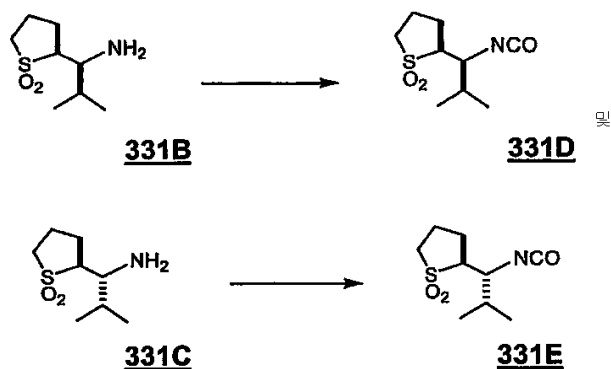


[0647]

[0648] N-벤질-4-메틸부탄아민(문헌: Synthesis, 1985, 679에 기술된 바와 같이 제조) 및 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드를, -78℃에서 수행하는 것 외에는, 실시예 336에 기술된 방식으로 반응시켜 화합물 331A를 수득하고, 이를, 1atm의 압력을 사용하는 것 외에는 실시예 336에 기술된 방식으로 가수소분해하였다. 조 생성물을 EtOAc 내지 1:1 아세톤-EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 제1의 하나의 라세미 부분입체이성체를 수득하였다:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.2(m, 1H), 3.1-2.9(m, 3H), 2.3-2.1(m, 2H), 2.1-1.9(m, 1H), 1.9-1.7(m, 2H), 1.02(d, 3H), 0.85(d, 3H).

[0649] 추가로 용출시켜 다른 라세미 부분입체이성체를 수득하였다:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.2(m, 1H), 3.2-2.9(m, 4H), 2.3-2.1(m, 3H), 2.1-2.0(m, 1H), 1.78(sex., 1H), 0.96(m, 6H).

[0650] 단계 2: 식 331D 및 식 331E의 화합물의 제조



[0651]

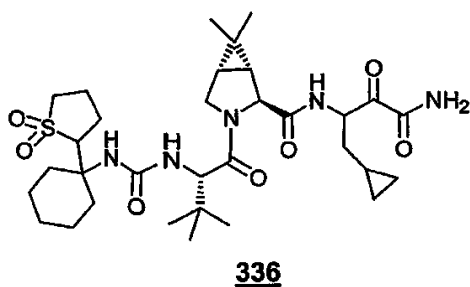
[0652] 식 331B 및 331C의 화합물을 실시예 336에 기술된 방식으로 포스겐과 별도 반응시켜 2개의 부분입체이성체 이소시아네이트를 수득하였다:

[0653] 보다 높은  $R_f$  아민으로부터의 것:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.79(dd,  $J_1 = 9.9\text{Hz}$ ,  $J_2 = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 3.25(m, 1H), 3.1-3.0(m, 2H), 2.25(m, 2H), 2.2-2.0(m, 1H), 2.0-1.7(m, 2H), 1.09(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.93(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H).

[0654] 보다 낮은  $R_f$  아민으로부터의 기타의 것:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.92(dd,  $J_1 = 6.6\text{Hz}$ ,  $J_2 = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 3.3-2.9(m, 3H), 2.4(m, 1H), 2.3(m, 1H), 2.2-2.0(m, 3H), 1.03(t,  $\Delta v = 6.3$ , 6H).

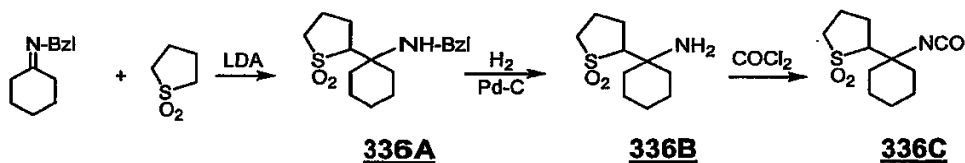


[0655] 제조 실시예 336. 식 336의 화합물의 제조



[0656]

[0657] 반응식 336-1



[0658]

[0659] 단계 1. 식 336A의 화합물의 제조



[0660]

[0661] 헥산-THF중 2N LDA의 20ml의 용액을 THF 60mL에 가하고 당해 용액을 -30℃로 냉각시켰다. 이후에, 4.80g의 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드(알드리히 케미칼 코포레이션 제조원)을 -30℃ 내지 -10℃ 사이에서 서서히 가하고 -10℃에서 추가로 10분 동안 교반하였다. -10℃에서 7.5g의 N-벤질사이클로헥실아민(문헌: Synthesis, 1998, 1609에 기술된 바와 같이 제조)을 한번에 가하였다. 주위 온도에서 0.5시간 후, 혼합물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 원청시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 추출물을 무수 Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하며 여액을 증발시켰다. 잔사를 EtOAc-헥산(3:7)로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 1.3g의 화합물 336A를 수득하였다:

[0662] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.5-7.2(m, 5H), 3.76(ABq, Δν = 230 Hz, J = 12, 2H), 3.41(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.94(m, 1H), 2.4-1.3(m, 14H).

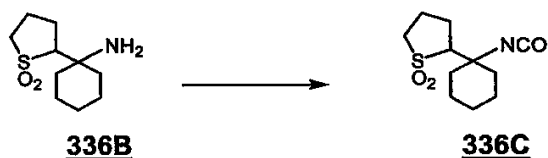
[0663] 단계 2. 식 336B의 화합물의 제조



[0664]

[0665] 1.3g의 화합물 336A, 30mL의 EtOH, 1.2mL의 4N HCl/디옥산 용액 및 0.35g의 10% Pd-C의 용액을 3atm에서 1.5시간 동안 수소화시켰다. 당해 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 2N NaOH로 처리하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 추출물을 건조시키고 증발시켜 0.51g의 화합물 336B를 수득하고, 이를 정제시켜 고화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.2-2.9(m, 3H), 2.4-1.8(m, 6H), 1.7-1.2(m, 8H).

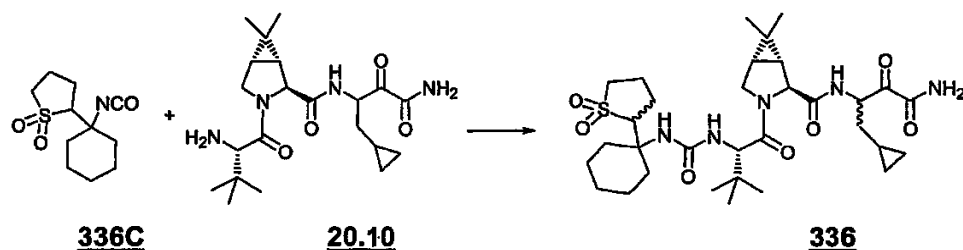
[0666] 단계 3. 식 336C의 화합물의 제조



[0667]

[0668] 0℃에서 30mL의 톨루엔중 0.75g의 포스겐의 용액에 10mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 0.5g의 화합물 336B 및 0.80mL의 디이소프로필에틸아민을 서서히 가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 15mL로 농축시키고, 여과하며, 새로이 제조한 톨루엔으로 18mL까지 희석시켜 화합물 336C의 0.12M의 용액을 수득하고 이를 후속 반응에서 사용하였다.

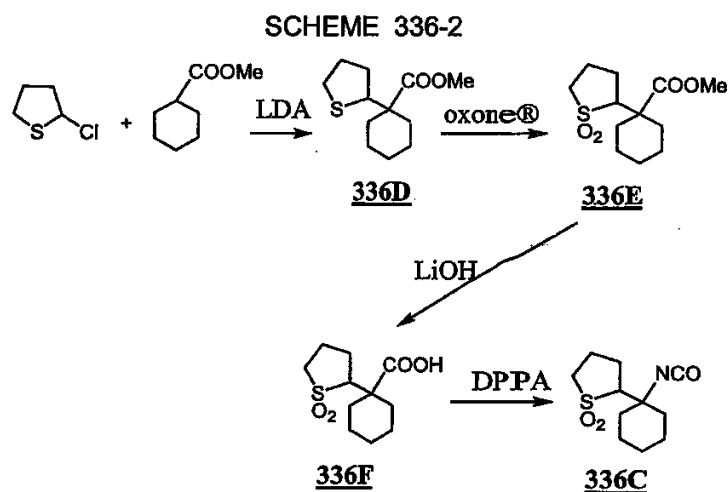
[0669] 단계 4. 식 336의 화합물의 제조



[0670]

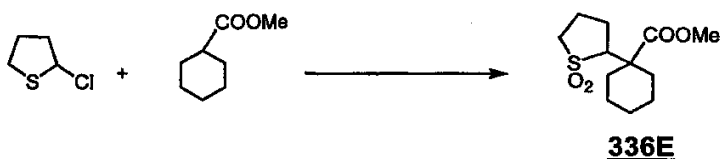
[0671] 화합물 336C를 제조 실시예 108에 기술된 방식으로 화합물 20.10과 반응시켜 부분입체이성체의 혼합물로서 화합물 336을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40(m), 8.33(m), 8.00(d), 7.75(s), 6.25(m), 6.10(s), 6.01(s), 4.18(m), 3.92(m), 3.83(m), 3.78(m), 3.13(m), 2.90(m), 2.47(m), 2.1-0.8(m; Me<sub>A</sub>: 1.01; Me<sub>B</sub>: 0.82; Bu<sup>t</sup>: 0.91), 0.40(m), 0.19(m).

[0672] 실시예 336C. 화합물 336C의 다른 합성 방법.



[0673]

[0674] 단계 1. 식 336E의 화합물의 제조.



[0675]

[0676] 2-클로로테트라하이드로티오펜[문헌: Chem. Pharm. Bull., 1986, 34(9), 3644에 기술된 바와 같이 제조]을 α-리티오사이클로헥산카복실산과 앞서의 실시예에 기술된 방식으로 반응시켜 설파이드 에스테르 화합물 336D를

39% 수율로 수득하였다. 화합물 336D를 옥손(oxone®

)으로 앞서의 실시예에 기술된 방식으로 산화시켜 설폰 에스테르 화합물 336E를 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73(s, 3H) 3.3-3.0(m, 2H), 3.0-2.9(m, 1H), 2.6-2.4(m, 1H), 2.4-1.3(m, 13H).

[0677] 단계 2. 식 336C의 화합물의 제조

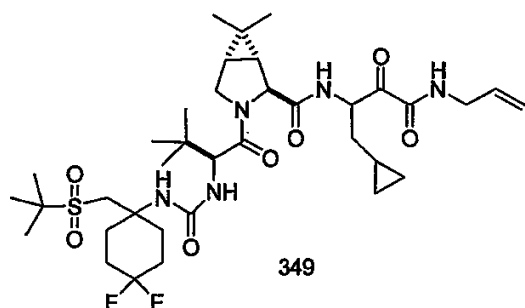


[0678]

[0679] 화합물 336E를 물-디옥산중 LiOH로 100℃에서 앞서의 실시예에 기술된 방식으로 가수분해시켜 설폰 카복실산 화합물 336F를 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.4-3.2(m, 1H), 3.2-3.1(m, 1H), 3.1-2.9(m, 1H), 2.3-2.1(m, 3H), 2.1-1.8(m, 3H), 1.8-1.3(m, 7H), 화합물 336E를 앞서의 실시예에 기술된 방식으로 디페닐포스포릴아이드와 반응시켜 무색 고체로서의 화합물 336C를 수득하였다:

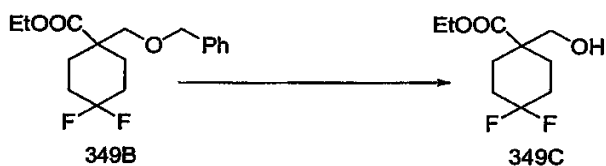
[0680]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.2(m, 1H), 3.1-2.9(m, 2H), 2.45(d, 1H), 2.4-1.9(m, 4H), 1.85-1.5(m, 7H), 1.5-1.2(m, 2H).

[0681] 화합물 349의 합성:



[0682]

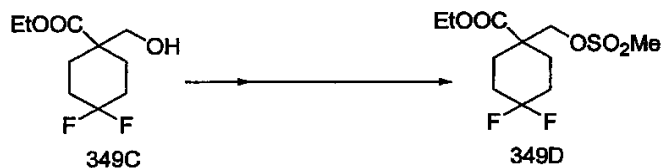
[0683] -78℃(육 온도)에서 디에틸 에테르(50ml)중 에틸 에스테르(349A; 10g; 0.052mol)의 용액에 KHMDs(톨루엔중 0.5M; 156.087ml; 1.5 당량)을 가하였다. 수득되는 용액을 30분 동안 교반한 후, 벤질 클로로메틸 에테르(11.89ml; 밀도 1.13; 1.65 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 실온으로 24시간 동안 교반하였다. 반응을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 첨가하여 정지시켰다. 이후에 이를 에틸 아세테이트로 희석시키고 합한 유기 상을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고 진공하에 증발 건조시켜 담갈색 오일(24.2g)을 수득하였다. 컬럼을 n-헥산중 1% 내지 4% 에틸 아세테이트로 용출시켜 순수한 349B(6.54g)을 분획중 일부로 수득하였다.



[0684]

[0685]  $\text{CHCl}_3$ (49.5ml)중 벤질 에테르(239B; 2.8316g; 0.0091mol)의 용액을 메탄 설폰산(22.65ml)으로 처리하고 반응 혼합물을 실온에서 약 70분 동안 교반하였다. 열음을 반응 혼합물에 가하고 이를 에틸 아세테이트로 희석시켰다.

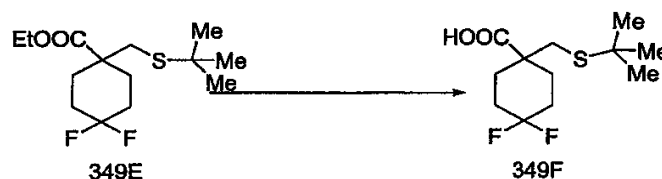
유기 상을 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키며, 진공하에 증발 건조시켜 황색 오일(2.86g)을 수득하였다. 이를  $\text{SiO}_2$ (65g) 위에서 크로마토그래피하였다. 컬럼을 n-헥산중 15% 내지 25% 에틸 아세테이트로 용출시켜 순수한 349C(1.5913g) 분획중 일부를 수득하였다.



염화메틸렌(6.4ml)중 알콜(349C; 1.14g; 0.0051mol)의 교반 용액을 빙 욕속에서 냉각시키고  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.7857ml; 밀도 0.726; 1.1 당량) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.4168ml; 밀도 1.48; 1.05 당량)으로 처리하였다. 약 2시간 후, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고 이를 6N HCl에 이어 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였다. 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고 진공하에 증발 건조시켜 담황색 오일로서의 메실레이트 349D(1.5447g)을 수득하였다.



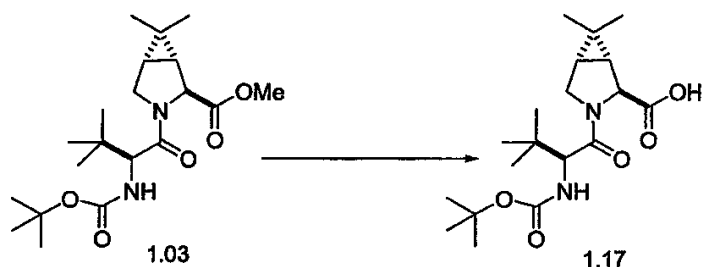
무수 DMF중  $\text{NaH}$ (0.4114g; 광 오일중 60% 분산액; 2 당량)의 교반 현탁액을 빙욕 냉각하면서 3급-부틸 티올(1.16ml; 밀도 0.8; 2 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후 메실레이트(349D; 1.5447g; 1 당량)를 무수 DMF(8+2ml)속에 가하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 6N HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고 진공하에 증발 건조시켜 조 화합물 349D(2.87g)을 수득하고 이를  $\text{SiO}_2$ (60g) 위에서 크로마토그래피하였다. 컬럼을 3% 에틸 아세테이트로 용출시켜 무색 오일로서의 순수한 화합물 349E(1.38g) 분획 일부를 수득하였다.



에탄올(16ml) 및 물(4.13ml)중 에틸 에스테르(349E; 1.38g; 0.00468mol)의 용액을 KOH 펠렛(2.63g; 10 당량)으로 처리하였다. 수득되는 용액을 7시간 동안 환류시킨 후 실온으로 밤새 냉각되도록 하였다. 에탄올을 진공하에 증발시키고 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /물 사이에 분배하고, 6N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화하였다. 유기 상을 분리하고 수성 상을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고 진공하에 증발 건조시켜 회백색 고체로서의 화합물 349F(1.19g)를 수득하였다. 융점 93 내지 95℃.



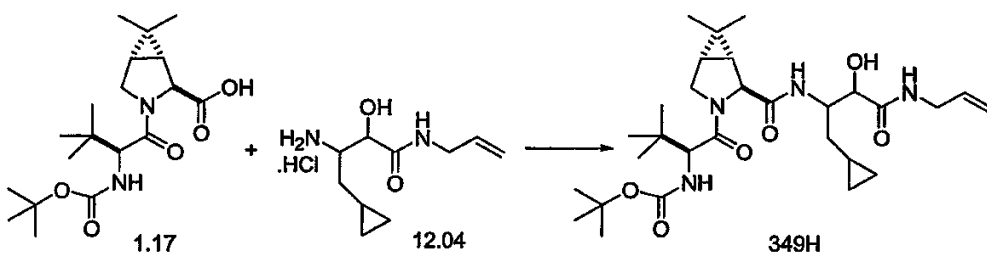
물(31ml) 속에 용해된 옥손(8.24g; 3 당량)을 메탄올(31ml)중 설파이드(349F; 1.19g; 1 당량)의 교반 용액에 0℃(욕 온도)에서 가하였다. 반응물을 0℃ 내지 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고 진공하에 증발 건조시켜 결정성 고체로서의 화합물 349G(1.29g)를 수득하였다, 융점 212℃.



[0694]

[0695]

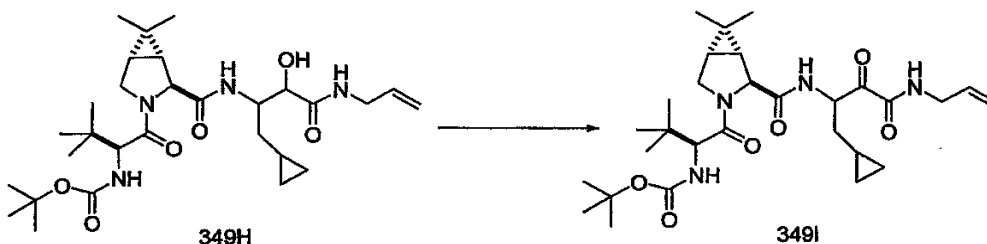
디옥산(18.23ml)중 에스테르(1.03; 4.56g; 0.0119mol)의 냉각(빙 욕)된 용액에 1.0N LiOH(18.23ml)를 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. TLC는 일부 출발 물질이 여전히 잔류함을 나타내므로 2+1ml 1.0N LiOH를 가하고 밤새 교반하였다. 반응 완료를 TLC로 확인하였다. 6N HCl을 가하여 반응 혼합물을 pH 1로 산성화하고 에틸 아세테이트(150ml)를 가하였다. 진탕시킨 후, 에틸 아세테이트 상을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 상을 염수로 1회 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고 진공하에 증발 건조시켜 무정형 고체로서의 화합물 1.17(4.7805g; 불투명한 용매)을 수득하였다.



[0696]

[0697]

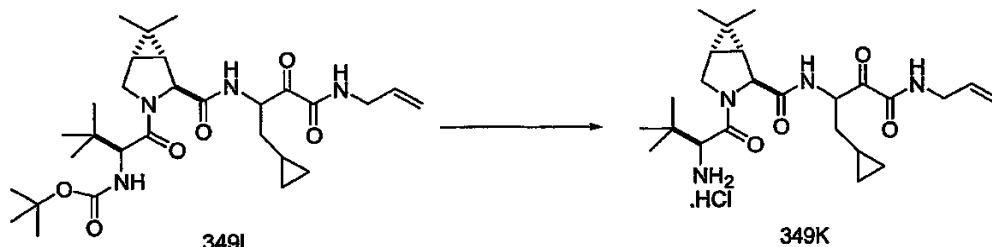
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml)중 산 1.17(0.7079g; 0.00192mol) 및 아민 염(12.04; 0.5231g; 1.16 당량)의  $-20^\circ\text{C}$  용액에 HATU(0.77g; 1.05 당량)에 이어 디이소프로필에틸아민(0.8913g; 1.2ml; 3.59 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을  $-20^\circ\text{C}$ 에서 약 16시간 동안 교반하였다. 이후에, EtOAc(약 150ml)로 희석시키고 포화된  $\text{NaHCO}_3$  및 10% 시트르산으로 연속하여 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시켰다. 진공하에 용매를 증발시켜 무정형 고체를 수득하고 이를  $\text{SiO}_2$ (42g) 위에서 크로마토그래프하였다. 컬럼을 n-헥산중 50% 내지 60% EtOAc로 컬럼을 용출시켜 순수한 화합물 349H(0.7835g) 분획중 일부를 수득하였다.



[0698]

[0699]

무수 메틸렌 클로라이드(32ml)중 하이드록시아미드 349H(0.7835g; 0.00142mol)의 용액을 교반 및 냉각(빙 욕)하면서 데쓰-마틴 시약(1.5134g; 2.5 당량)으로 처리하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 교반되도록 하였다. 포화된  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (32ml)를 가하여 과량의 산화제를 파괴시키고 혼합한 용액이 선명한 2상 시스템이 될 때까지 계속 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (약 100ml)로 희석시키고, 유기 상을 분리하고 포화된  $\text{NaHCO}_3$  및 물로 1회 세척한 후 건조시켰다. 진공하에 증발 건조시켜 무정형 고체로서의 화합물 349I(0.7466g)을 수득하였다.



[0700]

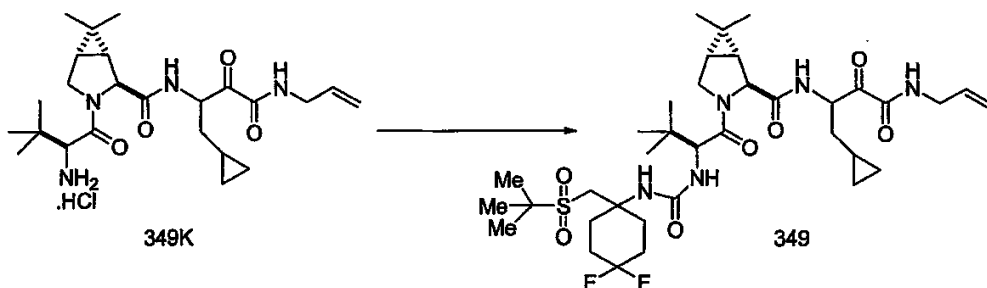
[0701]

3급-부틸카바메이트 349I(0.7466g)을 4M HCl/디옥산으로 처리하고 마개로 막은 플라스크속에 45분 동안 두었다. 대부분의 디옥산을 진공하에 증발시키고 잔사를 n-헥산을 사용하여 2회 증발시키며; 나머지 잔사를 에테르로 연마하여 자유 유동 고체로서의 화합물 349K(0.6341g)을 남겼다.

[0702]

[0703]

산 349G(0.1g; 0.0003351mol)의 톨루엔 용액(7.5ml)에 Et<sub>3</sub>N(0.0467ml; 46.7 $\mu$ l; 1 당량)에 이어 디페닐포스포릴 아지드(0.072; 72 $\mu$ l; 1 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 이를 에틸 아세테이트(약 50ml)로 처리하고 유기 상을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고 진공하에 농축시켜 화합물 349J(0.1g)을 수득하였다.



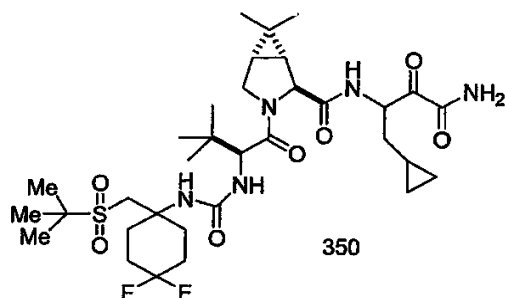
[0704]

[0705]

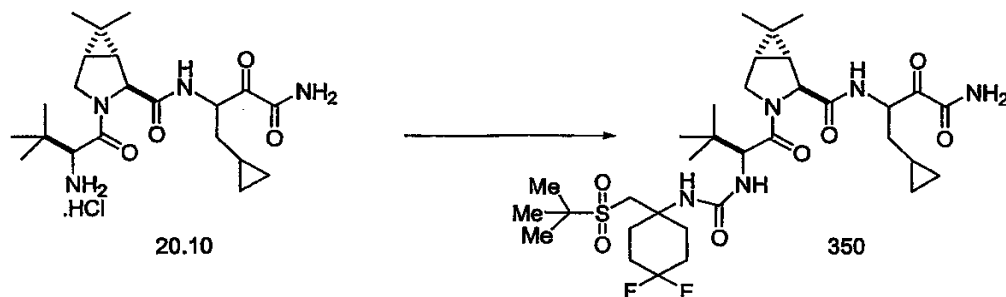
메틸렌 클로라이드(5ml)중 아민 하이드로클로라이드 349K(0.1g; 0.000207mol)의 교반된 현탁액에 디이소프로필 에틸아민(0.135g; 5 당량)을 가하였다. 1분 후에 이소시아네이트 349J(0.1g; 0.0003385mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, EtOAc로 희석시키고 1N HCl 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 최종적으로 진공하에 증발 건조시켜 무정형 고체를 수득하였다. 이를 용출제로서 n-헥산중 40% 에탄올을 사용하여 실리카 겔 플레이트 상에서 제조 TLC에 적용시켰다. uv 양성 밴드를 메틸렌 클로라이드중 60% 아세톤으로 추출하여 무정형 고체로서의 화합물 349(0.122g)을 수득하였다.

[0706]

화합물 350의 합성:



[0707]



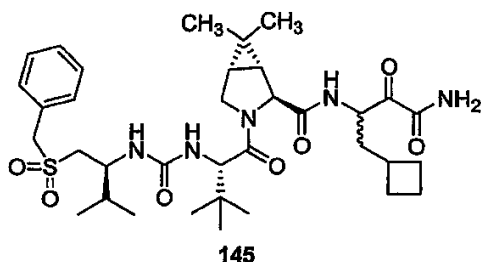
[0708]

[0709]

메틸렌 클로라이드(5ml)중 아민 하이드로클로라이드 20.10(0.0966g; 0.000223mol)의 교반 현탁액에 디이소프로필에틸아민(0.144g; 5 당량)을 가하였다. 1분 후, 이소시아네이트 349H(0.1g; 0.0003385mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, 이를 EtOAc(약 100ml)로 희석시킨 후, 1N HCl 및 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 최종적으로 진공하에 증발 건조시켜 무정형 백색 고체(0.1731g)를 수득하였다. 이를 용출제로서 n-헥산중 40% 아세톤을 사용하는 실리카 겔상에서 제조 TLC에 적용시켰다. uv 양성 밴드(positive band)를 메틸렌 클로라이드중 60% 아세톤으로 추출하여 무정형 고체로서의 화합물 350(0.0671g)을 수득하였다.

[0710]

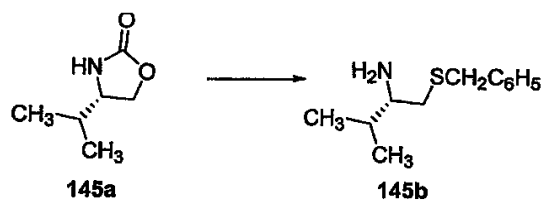
실시예 145 식 145의 화합물의 제조:



[0711]

[0712]

단계 1



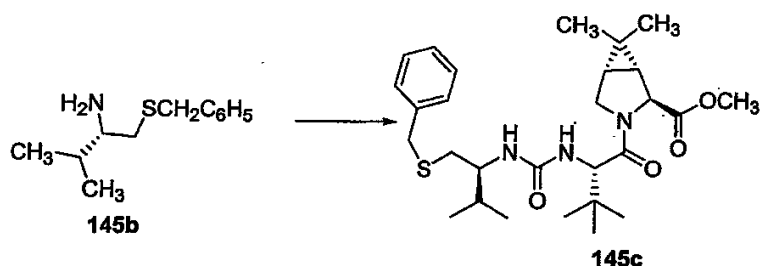
[0713]

[0714]

1-프로판올을 금속성 나트륨(361mg, 15.7mmol)으로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 나트륨을 완전 용해시킨 후, 벤질티올(2.74mL, 23.2mmol)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. (S)-4-이소프로필-옥사졸리디논(알드리히 제조원, 1g, 7.74mmol)을 가하고 반응 혼합물을 환류하에 16시간 동안 가열 하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 조 혼합물을 냉수로 희석시키며 에테르(3x150mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 아민 145b를 수득하였다. 이를 4M HCl을 사용하여 하이드로클로라이드 염으로 전환시키고 고 진공하에 건조시켜 145b. HCl(1.9g)을 수득하였다.

[0715]

단계 2



[0716]

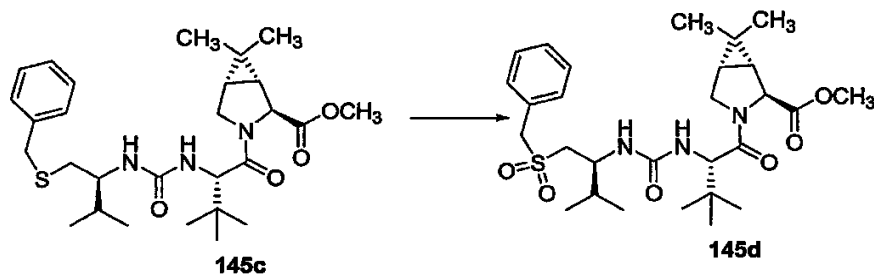
[0717]

0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml) 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(70ml)중 화합물 145b.HCl(1g, 4.07mmol)의 용액을 포스겐(톨루엔 10mL

중 15%)으로 처리하고 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분리 깔대기내로 붓고 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 냉  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세척하고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시켰다. 이를 농축시키고 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0718] 아민 하이드로클로라이드 염(1.04; 865mg; 2.7mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$  1:1 속에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. 혼합물을  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (682mg, 6.75mmol)으로 처리하고 이소시아네이트(950mg, 4.07mmol)를 상기와 같이 제조하여 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를  $\text{EtOAc}$  속에 용해하였다. 유기 층을 수성  $\text{HCl}$ , 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세척하였다. 반응 혼합물을 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /헥산 1:3)로 정제하여 화합물 145c(880mg)을 수득하였다.

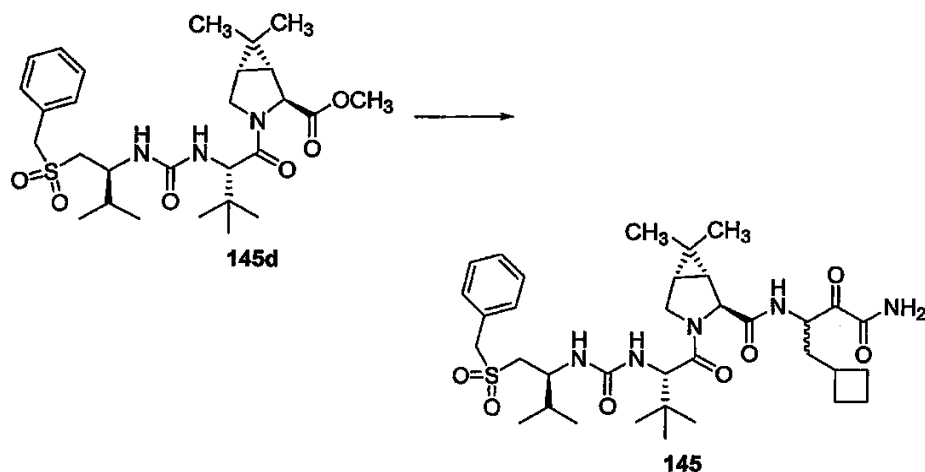
[0719] 단계 3



[0720]

[0721] 1,2-디클로로에탄(10mL)중 화합물 145c(500mg, 0.9mmol)의 용액을 MCPBA(70%, 500mg)으로 0℃에서 처리하고 에테르 및  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$ 의 수용액으로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고 수성의 포화된  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 철저히 세척하였다. 반응 혼합물을 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 여과하며 진공하에 농축시키고 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /헥산 2:3)로 정제하여 화합물 145d(530mg)을 수득하였다. MS(ESI) 550 $[(\text{M}+1)^+$ , 100], 381(95), 353(20).

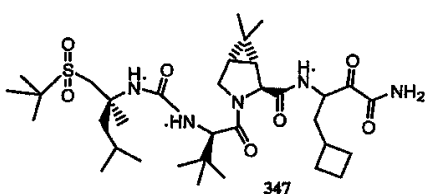
[0722] 단계 4



[0723]

[0724] 화합물 145d의 화합물 145로의 전환은 화합물 284B의 화합물 284D로의 전환 및 화합물 108D의 화합물 108로의 전환에서 기술된 과정과 동일하였다. MS(ESI) 690 $[(\text{M}+1)^+$ , 100], 381(30).

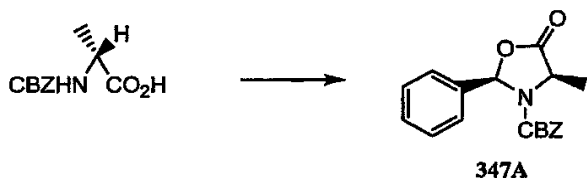
[0725] 식 347의 중간체의 제조:



[0726]

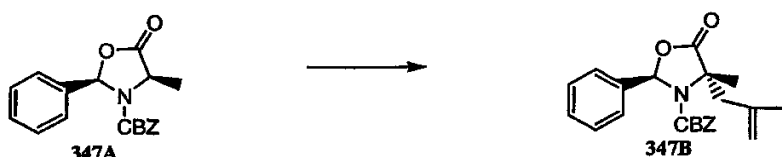


단계 1:



디메틸 벤즈알데하이드 아세탈(10.0mL, 67.2mmol)을 Et<sub>2</sub>O(180mL)중 CBZ-D-알라닌(15.0g, 67.2mmol)의 냉각된 용액에 가한 후 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(50.6mL, 403.2mmol)을 15분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 4일 동안 교반하고 빙냉의 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(350.0mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 유기 층을 Et<sub>2</sub>O(500mL)로 희석시키고, 분리하며, NaHCO<sub>3</sub>(5% 수용액) 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 조 물질을 Et<sub>2</sub>O/헥산을 사용하여 재결정화함으로써 화합물 347A(13.6g, 65%)을 수득하였다.

단계 2



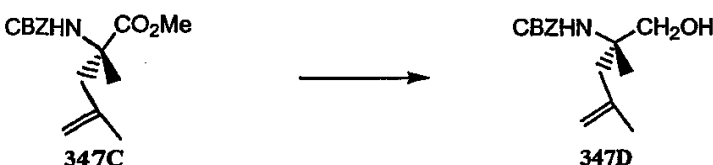
THF(48.0mL)을 화염 건조시킨 플라스크에 가하고 -35℃로 냉각시켰다. KHDMS(PhMe중 0.5M 용액, 42.0mL, 21mmol)를 여기에 가한 후 화합물 347A(6.22g, 20.0mmol) 및 3-브로모-2-프로펜(2.02mL, 20mmol)의 혼합물을, 내부 온도를 30 내지 -35℃로 유지시키면서 적가하였다. 반응 혼합물을 -35℃에서 2시간 동안 교반한 후 2.5시간에 걸쳐서 가온되도록 하고, 빙냉의 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(400.0mL)를 첨가하여 퀀칭시켰다. 유기 층을 Et<sub>2</sub>O(600mL)로 희석시키고, 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하는 SiO<sub>2</sub> 위에서 정제하여 화합물 347B(14.2g, 90%)를 수득하였다.

단계 3



MeOH(200mL)중 화합물 347B(10.7g, 29.4mmol)의 용액에 LiOH(4N, 15mL)를 가하고 실온에서 30분 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(500mL)로 희석시키고, EtOAc(4x400mL)로 추출하고, 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하는 SiO<sub>2</sub> 위에서 정제하여 화합물 347C(8.65g, 88%)를 수득하였다.

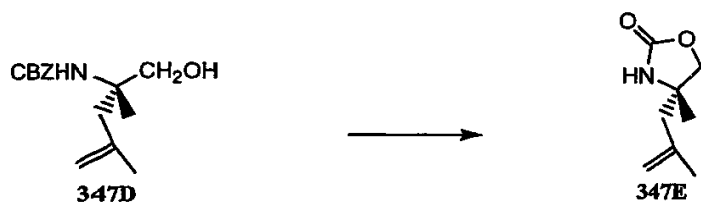
단계 4



EtOH(100mL)중 화합물 347C(8.56g, 29.4mmol)의 빙-냉 용액에 LiBH<sub>4</sub>(960mg, 44.1mmol)을 가하고 실온에서 12시간 동안 교반하고, LiBH<sub>4</sub>(960mg)중 다른 일부를 여기에 5℃에서 가하고 실온에서 4시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O(100mL) 및 MeOH(100mL)로 희석시키고, 증발 건조시키며, H<sub>2</sub>O(100mL)속에 용해시키고, EtOAc(500mL)로 추출

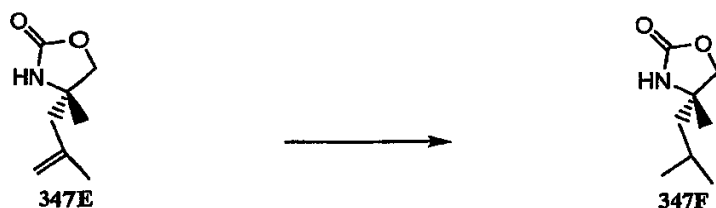
하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 조 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중  $\text{SiO}_2$  위에서 정제하여 화합물 347D(4.7g, 60%)를 수득하였다.

단계 5



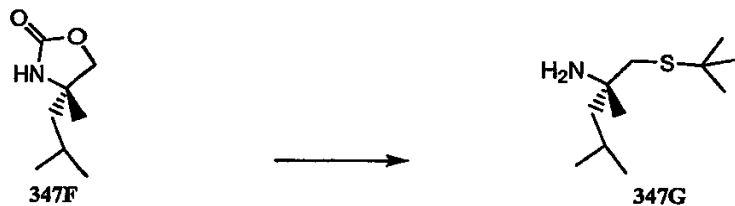
$t\text{-BuOK}$ (THF중 1M, 3.85mL)를 THF(20mL)중 화합물 347D(4.06g, 145.4mmol)의 냉각된( $-5^\circ\text{C}$ ) 용액에 가하고 당해 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc(250mL) 및 NaOH(2N, 50mL)속에 재용해하였다. 유기 층을 EtOAc(600mL)로 희석시키고, 분리하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_2$  위에서 건조시키며, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc중 10%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하여  $\text{SiO}_2$  위에서 정제하여 화합물 347E(1.4g)를 수득하였다.

단계 6



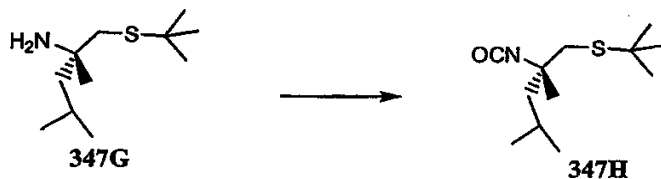
화합물 347E(1.37g, 8.82mmol)을 EtOH(25mL) 속에 용해시키고 Pd-C(10 중량%, 275.0mg)을 여기에 가하였다. 반응 혼합물을 수소 대기하에 12시간 동안 교반하고, 여과하며, 농축시키고 EtOAc중 10%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하여  $\text{SiO}_2$  위에서 정제하여 화합물 347F(1.04g, 75%)를 수득하였다.

단계 7



화합물 347F(2.58g, 16.4mmol)을 PrOH(40mL) 속에 용해시키고 NaSBu-t(10.2g, 82mmol)을 여기에 가하였다. 반응 혼합물을 136시간 동안 환류시키고, 냉각시키며, 증발시키고, EtOAc 속에 재용해하고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 조 물질을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중 30% 아세톤을 사용하여  $\text{SiO}_2$  위에서 정제하여 화합물 347G(0.6g, 19%) 및 화합물 347F(1.1g)을 수득하였다.

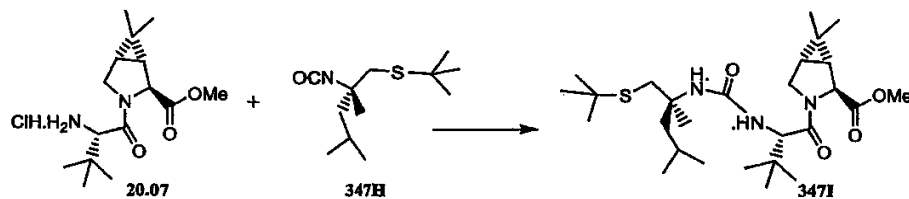
단계 8



포화된  $\text{NaHCO}_3$ 를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL)중 화합물 347G(0.6g, 3.0mmol)의 빙-냉 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반하고  $\text{COCl}_2$ (PhMe중 1.85M 용액, 4.51mL)를 여기에 가하고 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시키고, 여과하며 1/2 용적으로 농축시켜  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중 용액으로서 화합물 347H

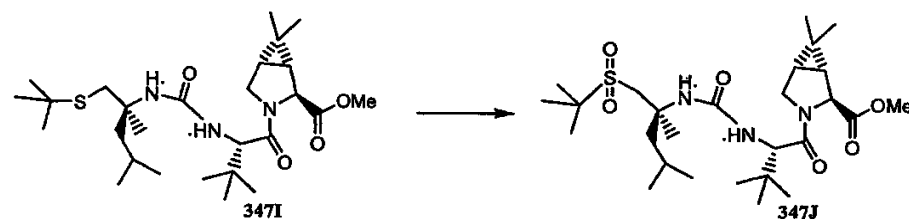
를 수득하였다.

단계 9



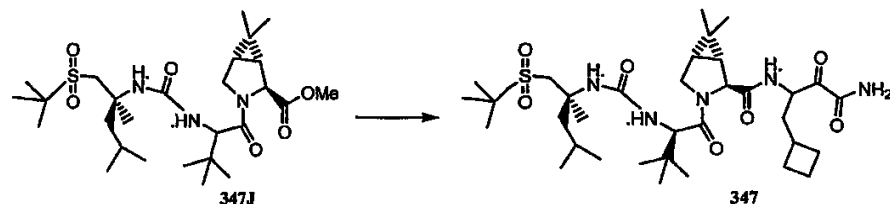
DMF(10.0mL)중 화합물 347H(685mg, 3.0mmol)의 냉각된 용액(0℃)에 화합물 20.07(1.05g, 3.34mmol)에 이어, DIPEA(1.45mL, 8.35mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 3% 시트르산 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시키고, 아세톤/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:9)를 사용하는 SiO<sub>2</sub> 위에서 정제하여 화합물 347I(1.57g)을 수득하였다.

단계 10



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100.0mL)중 화합물 347I(1.5g, 3.34mmol)의 냉각된 용액에 m-CPBA(2.51g, 10.02mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 12시간에 걸쳐 가온시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300.0mL)로 희석시키고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시키고, 아세톤/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:9)를 사용하는 SiO<sub>2</sub> 위에서 정제하여 화합물 347J(1.57g)을 수득하였다.

단계 11

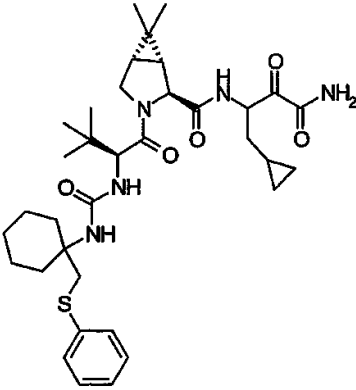
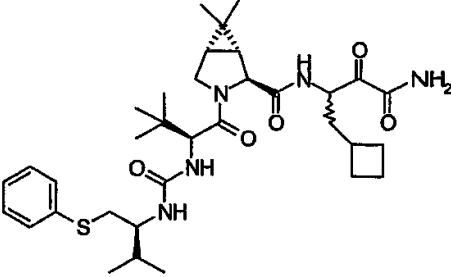


화합물 347J를 화합물 347로 전환시키는 것을 화합물 284B의 화합물 284D로의 전환 및 화합물 108D의 화합물 108로의 전환에서 기술한 바와 유사한 과정으로 진행하였다. MS(LCMS) 계산치 681.94, 실측치(MH<sup>+</sup>) 683.2

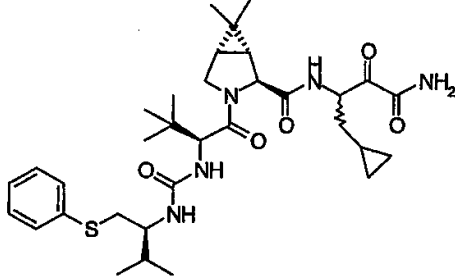
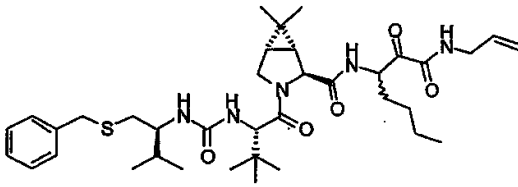
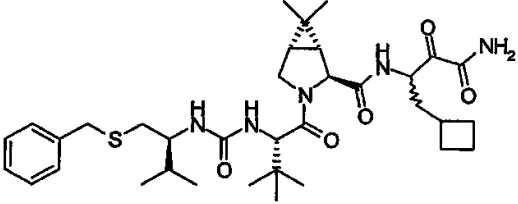
표 3은 본 발명의 화합물 중 일부 및 후에 기술된 분석으로 측정된 것으로서 이들의 HCV 세린 프로테아제 억제 활성 범위를 나열한다. 활성은 Ki<sup>\*</sup> 범위(나노 몰)로 나타내며, 이는 A = < 75nM; B = 75 내지 250nM; 및 C = > 250nM이다.

표 3

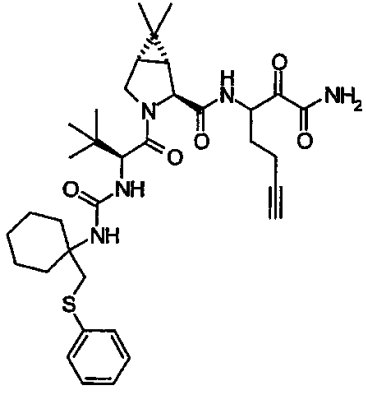
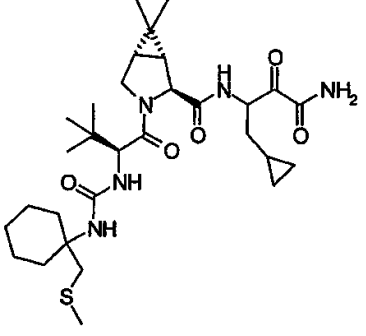
설파이드 화합물

제 조 실 시 예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
	[ Ki* 범위 : A = <75 nM; B = 75 - 250 nM; C = >250 nM ]		
102		LCMS; MH <sup>+</sup> , 654.1	A
103			B

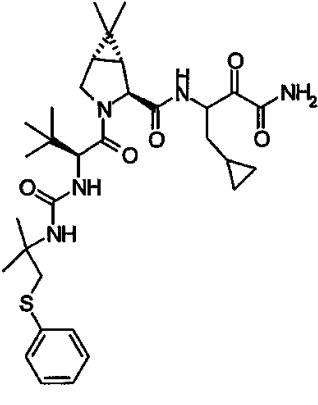
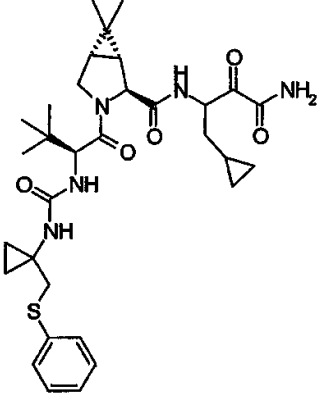
[0761]

제조 실시에	화합물		Ki* 범위
104			A
105			C
106			B

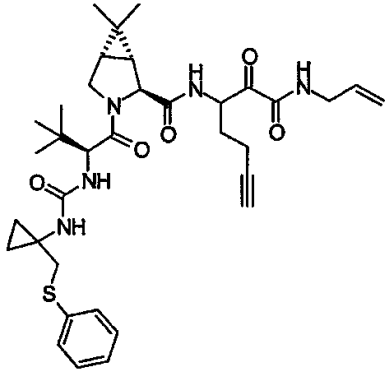
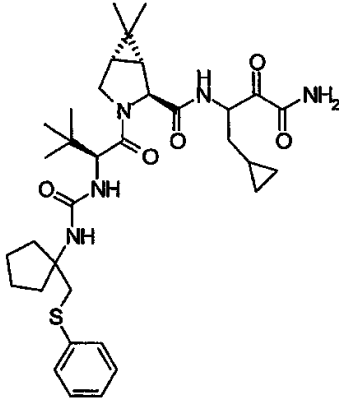
[0762]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
107		<p>FABMS, (M+TG)<sup>+</sup>, 760.5. TG= 티오글리세롤</p>	A
108			A

[0763]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
109			A
110			A

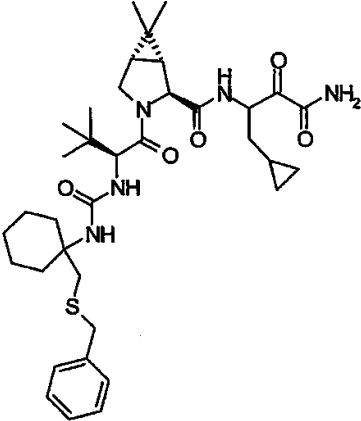
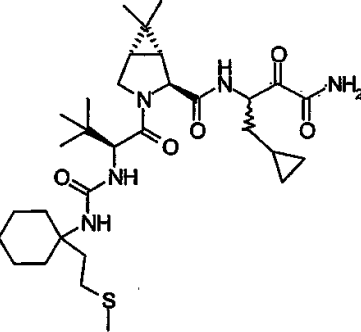
[0764]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki*  범위
111		<p><b>FABMS:</b> <b>(MH)<sup>+</sup>,</b> <b>650.3.</b></p>	B
112			A

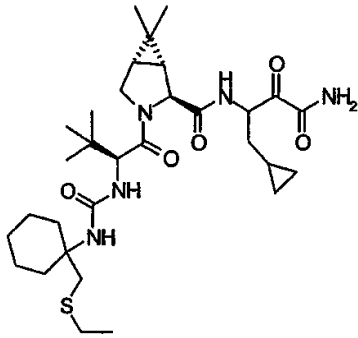
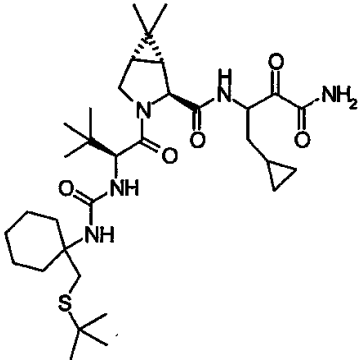
[0765]



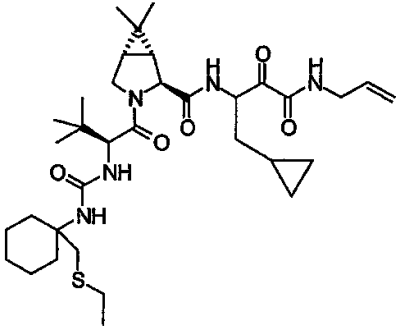
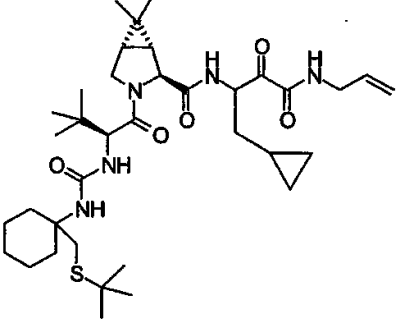


제조 실시에	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
115			A
116		LCMS; MH <sup>+</sup> , 606.1.	A

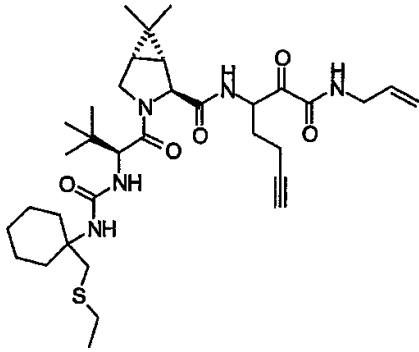
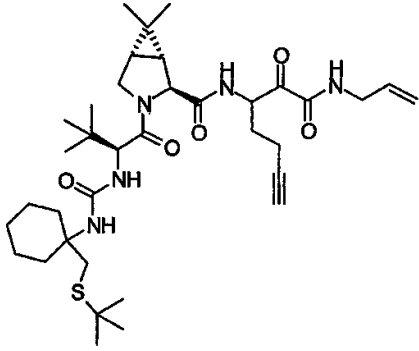
[0767]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K1* 범위
117			A
118			A

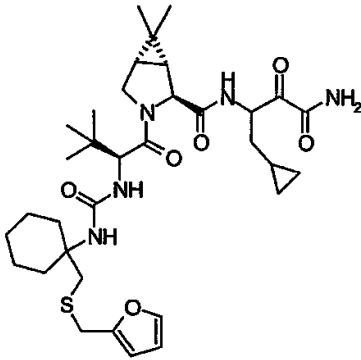
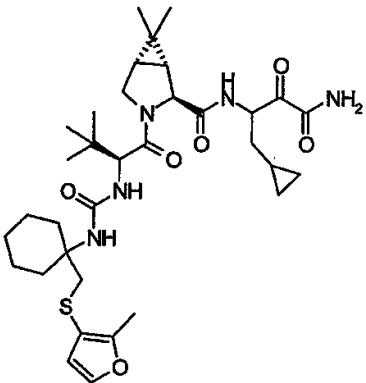
[0768]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
119			B
120			C

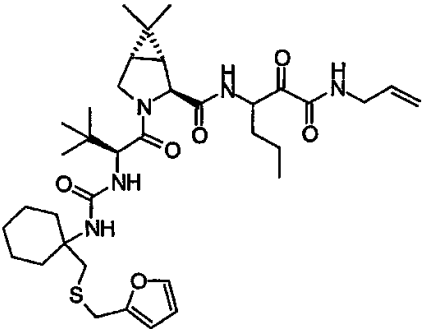
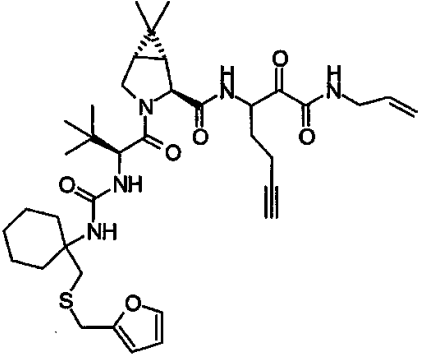
[0769]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
121		FABMS; MH <sup>+</sup> , 644.2	A
122		FABMS; MH <sup>+</sup> , 672.5.	A

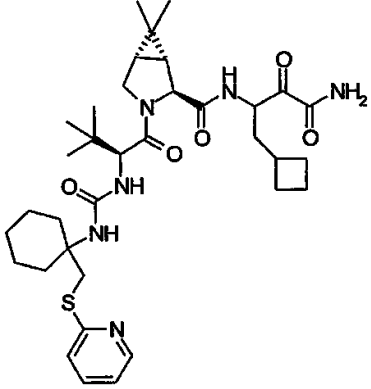
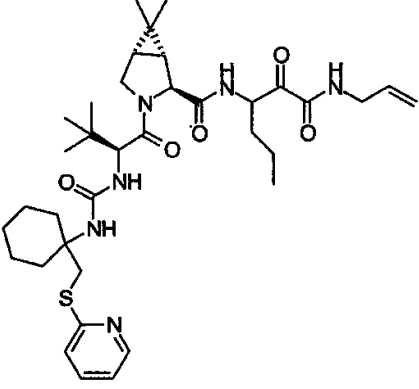
[0770]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
123			A
124			B

[0771]

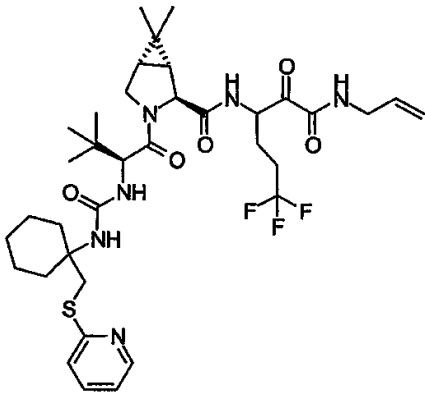
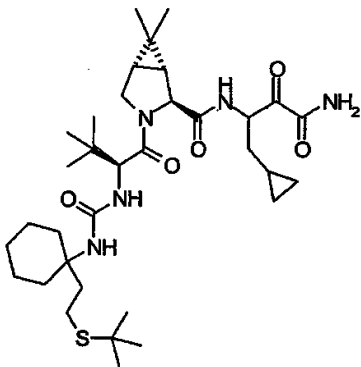
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
125			B
126			A

[0772]

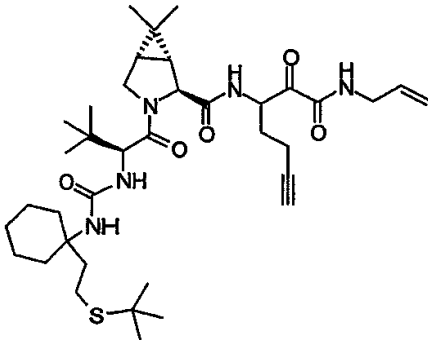
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K1* 범위
127			A
128			B

[0773]



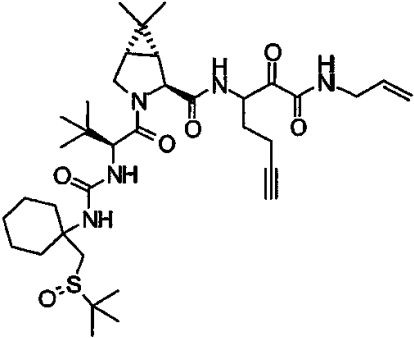
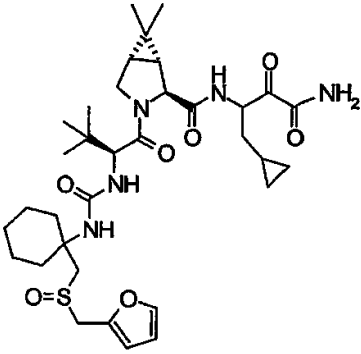
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	KI* 범위
129			C
130			B

[0774]

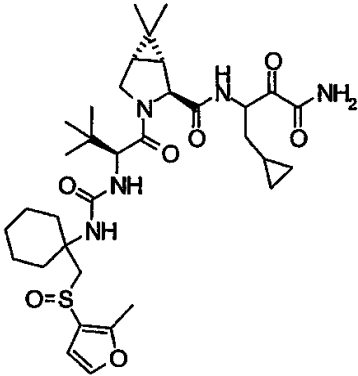
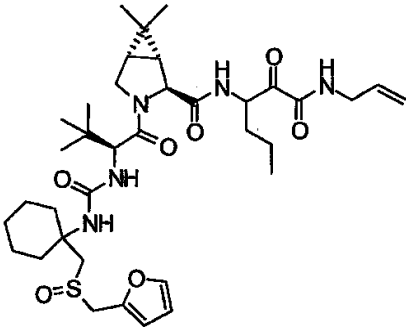
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	KI* 범위
131			B

[0775]

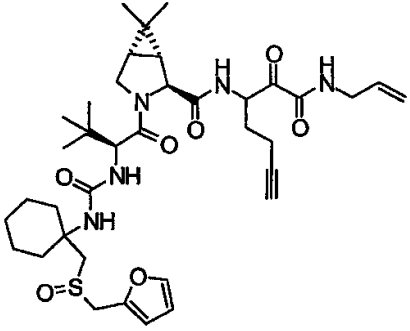
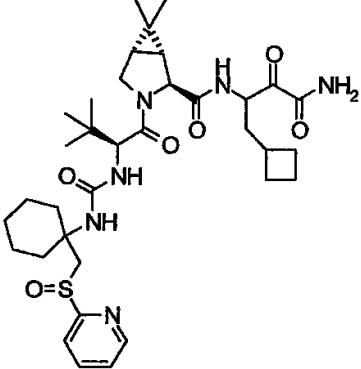
설폰사이드 화합물

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
	[ Ki*범위 : A = <75 nM; B = 75 - 250 nM; C = >250 nM ]		
132		FABMS; MH <sup>+</sup> , 688.5.	A
133			A

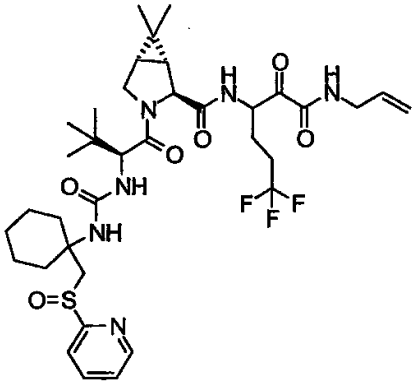
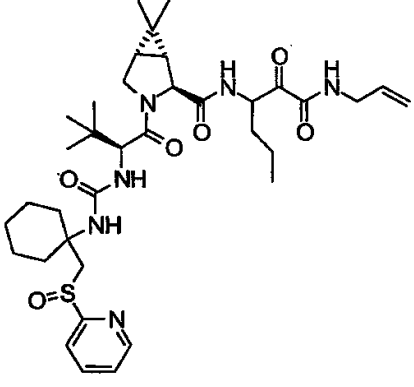
[0776]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
134			A
135			A

[0777]

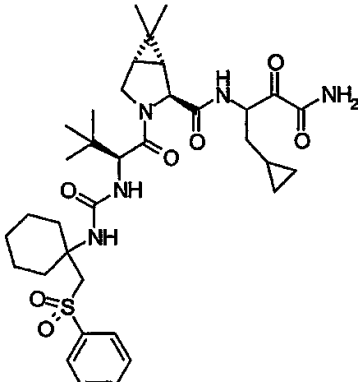
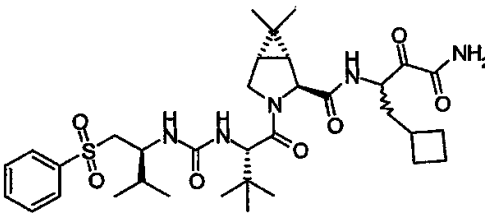
제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범 위
136			A
137			A

[0778]

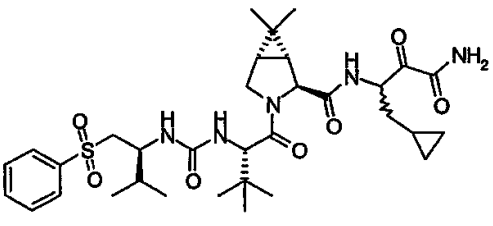
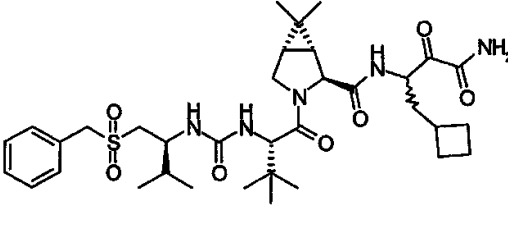
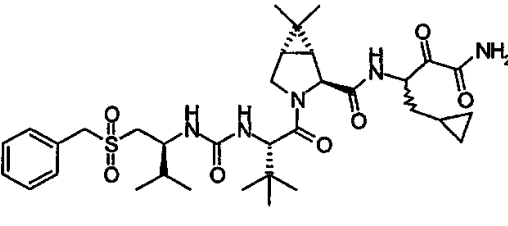
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
138			B
139			A

[0779]

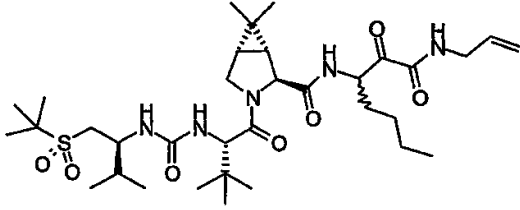
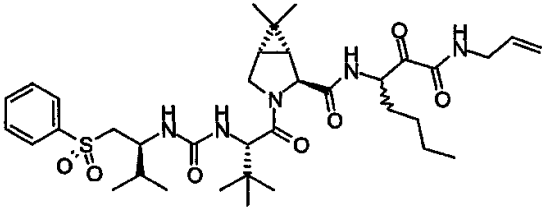
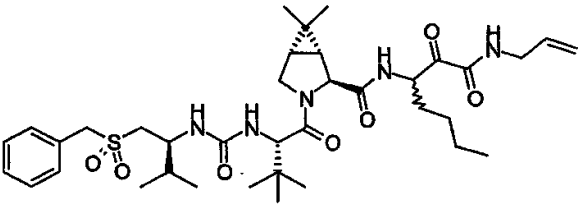
선향 화합물

제 조 실 시 예	화합물	선향적 질량 스펙트럼 데이타	Ki* 범위
	[ Ki* 범위 : A = <75 nM; B = 75 - 250 nM; C = >250 nM ]		
142		LCMS: MH <sup>+</sup> , 686.1.	A
143			A

[0780]

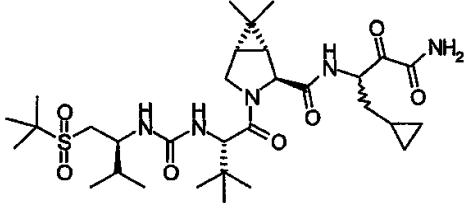
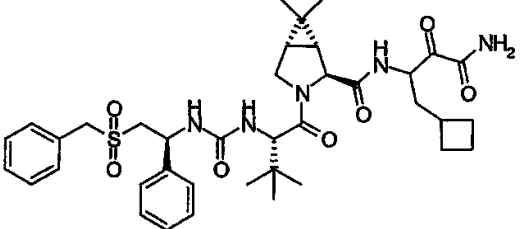
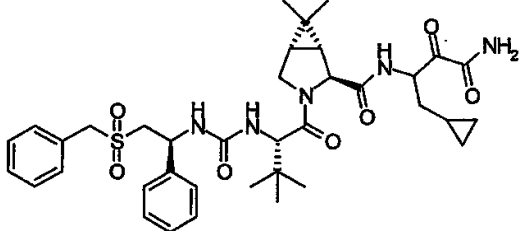
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
144			A
145			A
146			A

[0781]

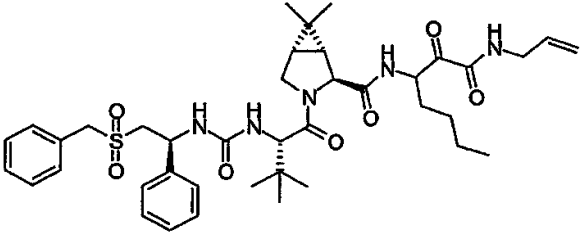
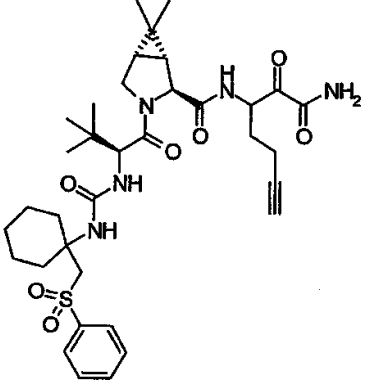
제 조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	KI* 범위
147			B
148			B
149			B

[0782]

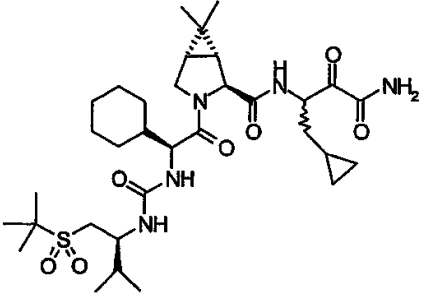
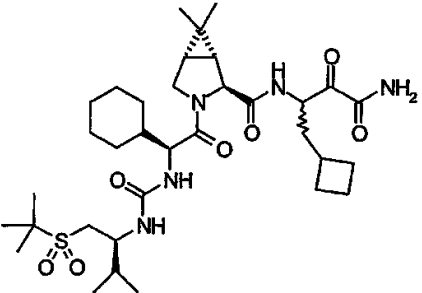


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
150			A
151			B
152			B

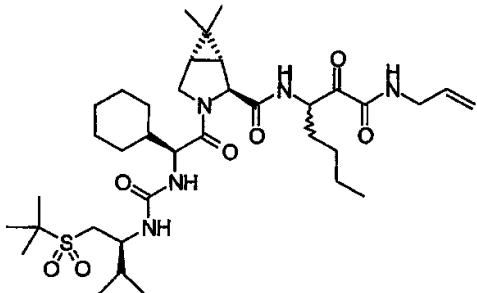
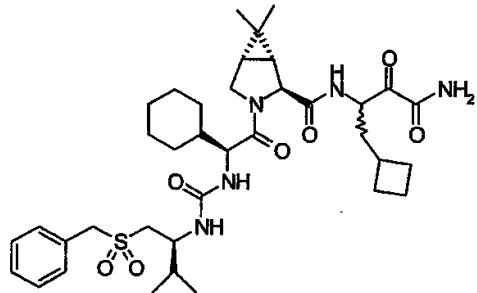
[0783]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
153			C
154		FABMS; MH <sup>+</sup> , 684.2.	A

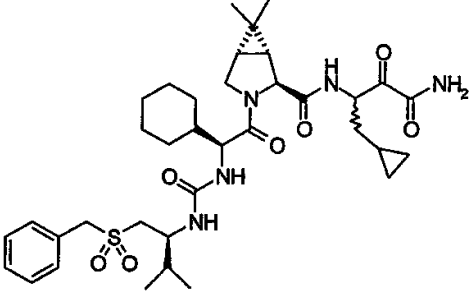
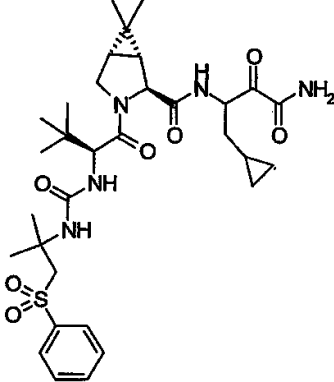
[0784]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
155			A
156			A

[0785]

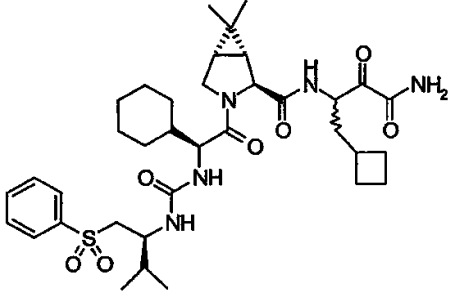
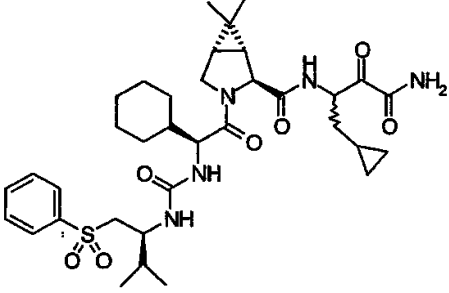
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	KI* 범위
157			A
158			A

[0786]

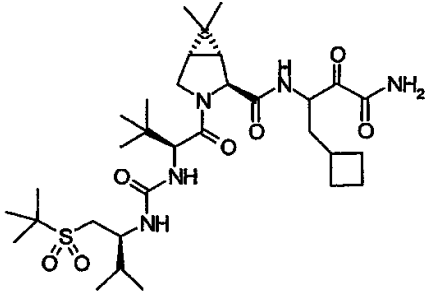
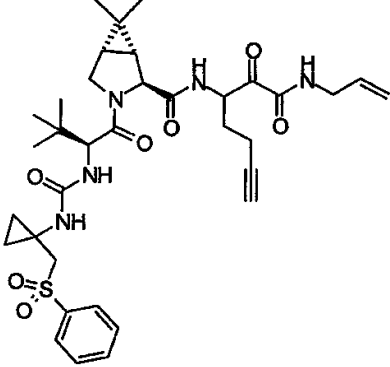
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
159			A
160			A

[0787]



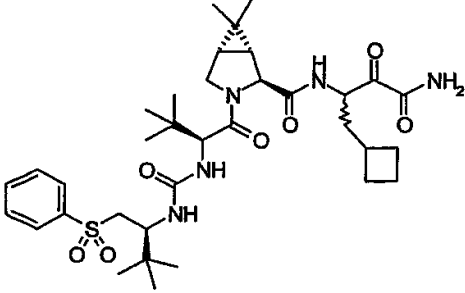
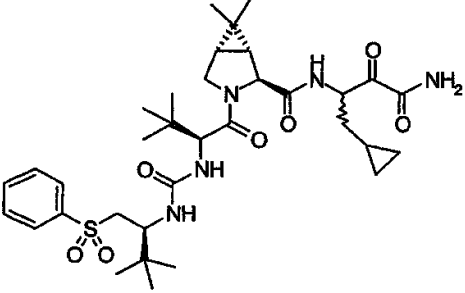
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
163			A
164			A

[0789]

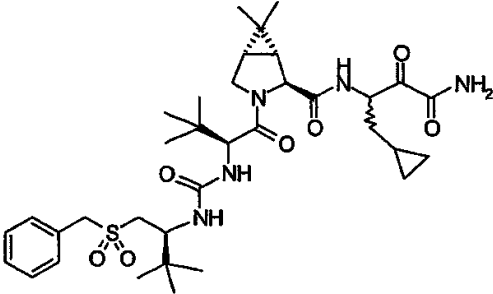
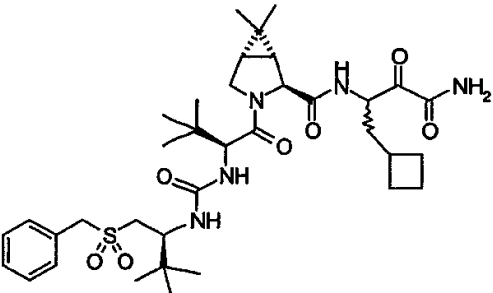
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
165			A
166		FABMS; MH <sup>+</sup> , 682.3.	B

[0790]

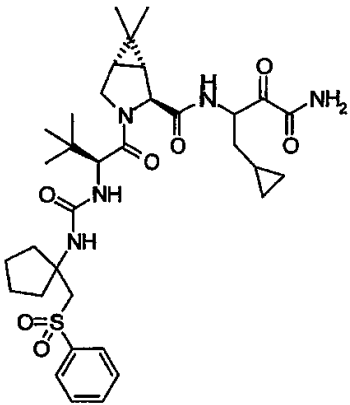
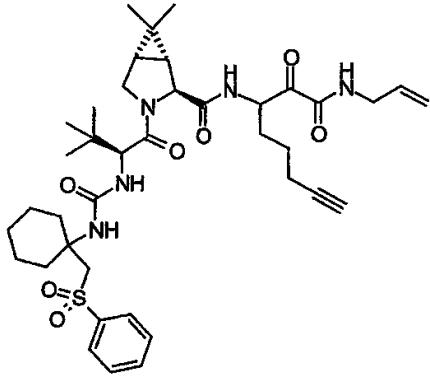


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
167			A
168			A

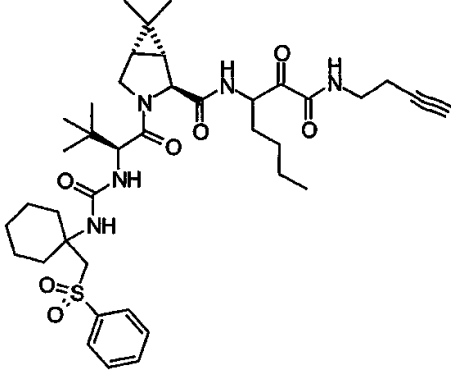
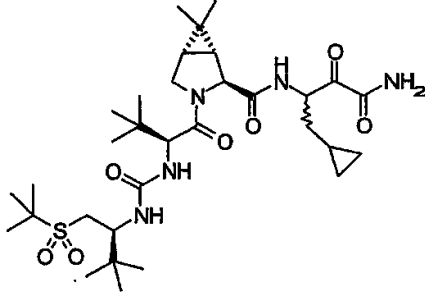
[0791]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
169			A
170			A

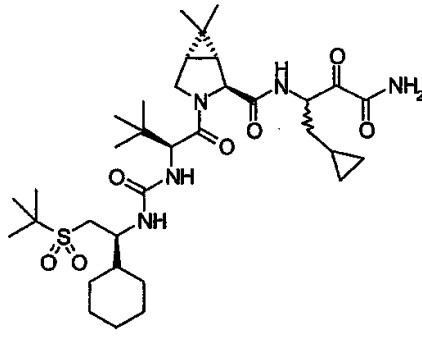
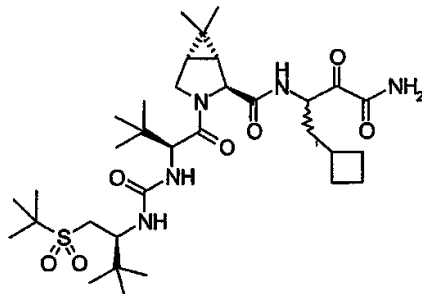
[0792]

제조 실시에	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
171			A
172		LCMS; MH <sup>+</sup> , 738.2.	B

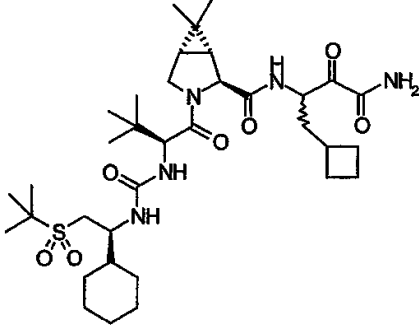
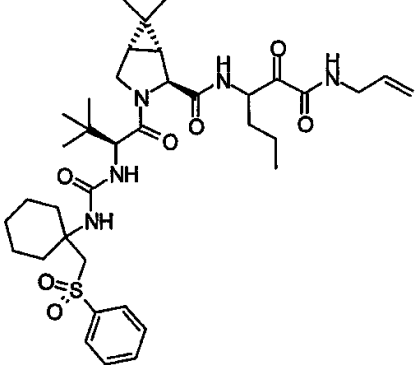
[0793]

제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범 위
173			A
174			A

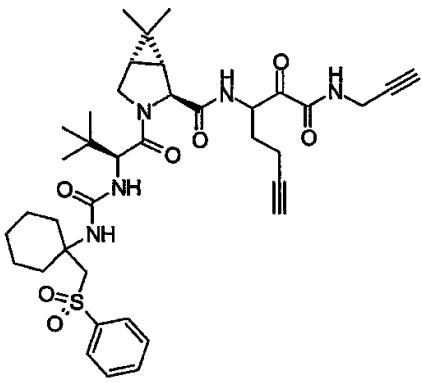
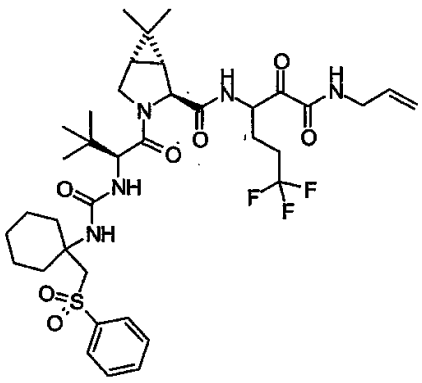
[0794]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
175			A
176			A

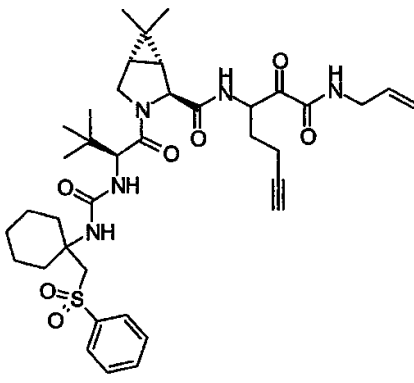
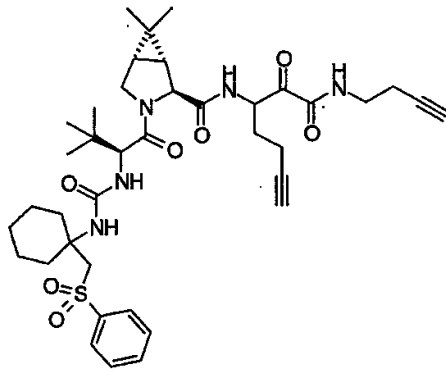
[0795]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
177			A
178		LCMS; MH <sup>+</sup> , 714.1.	A

[0796]

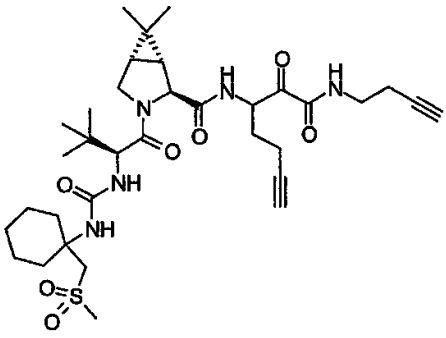
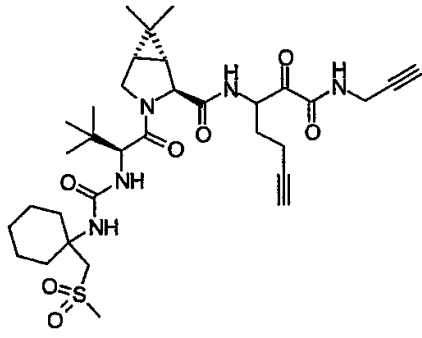
제 조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
179			A
180			A

[0797]

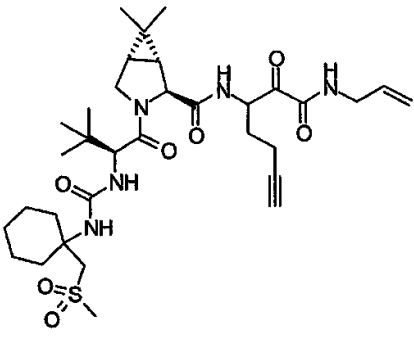
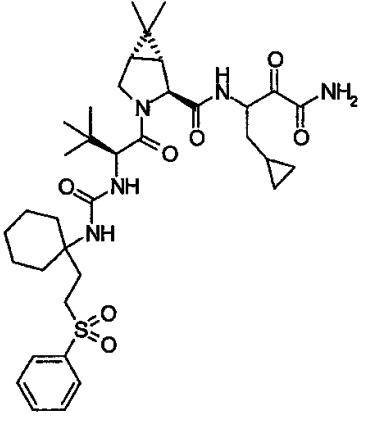
제 조 실 시 예	화 합 물	선 택 적 질 량 스 펙 트 럼 데 이 타	K <sup>+</sup> 범 위
181		FABMS; MH <sup>+</sup> , 724.6.	A
182		FABMS; MH <sup>+</sup> , 736.5.	A

[0798]

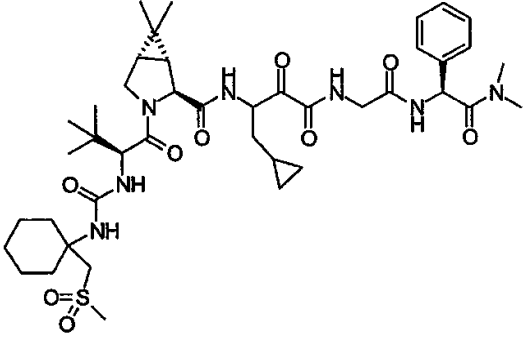
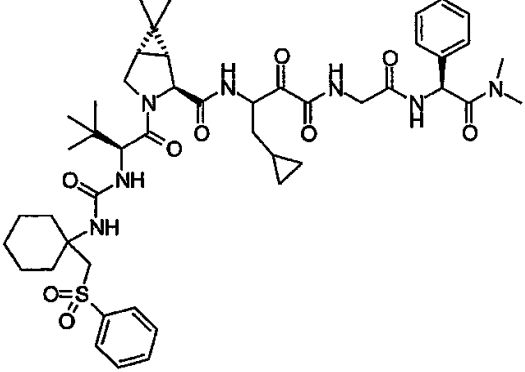


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
183			A
184			A

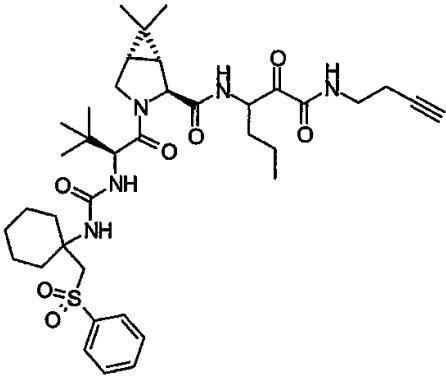
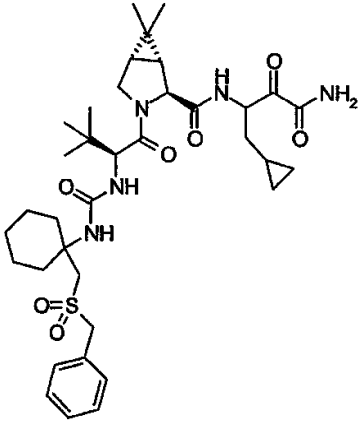
[0799]

제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범 위
185		FABMS; MH <sup>+</sup> , 662.5.	A
186		FABMS; MH <sup>+</sup> , 700.3.	A

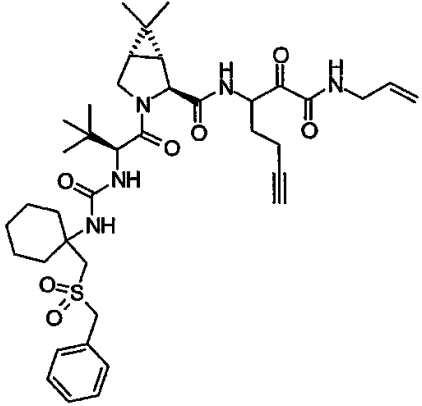
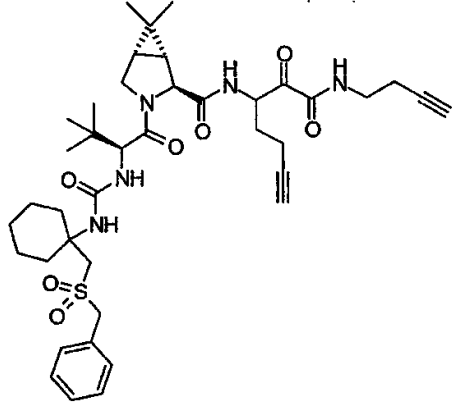
[0800]

제 조 실 시 예	화 합 물	선 택 적 질 량 스 펙 트 럼 데 이 타	K <sub>i</sub> * 범 위
187			A
188			A

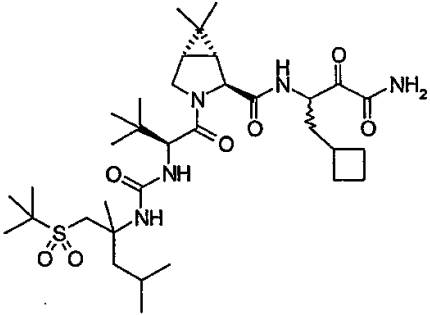
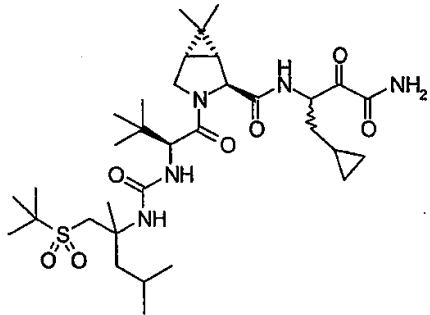
[0801]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
189			A
190			A

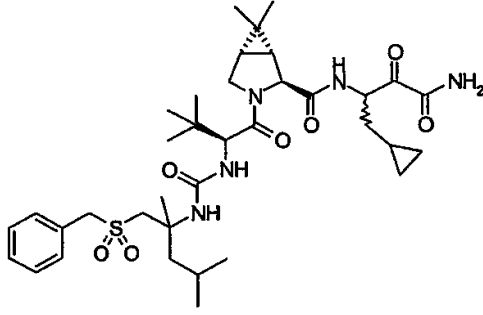
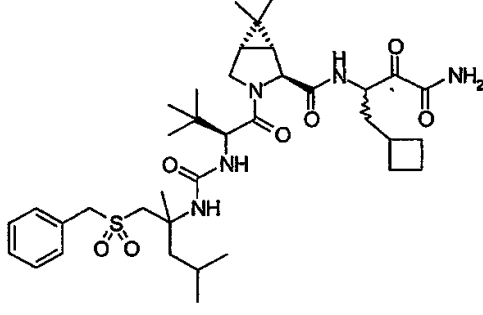
[0802]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
191		FABMS; MH <sup>+</sup> , 738.4.	A
192			A

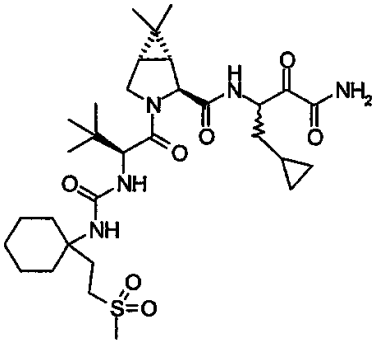
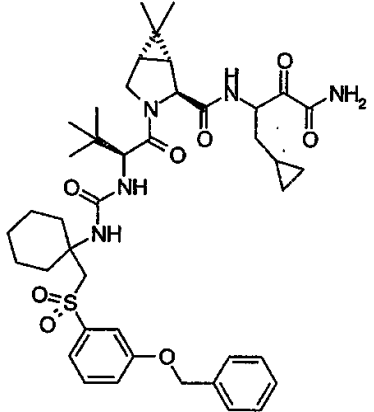
[0803]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
193			A
194			A

[0804]

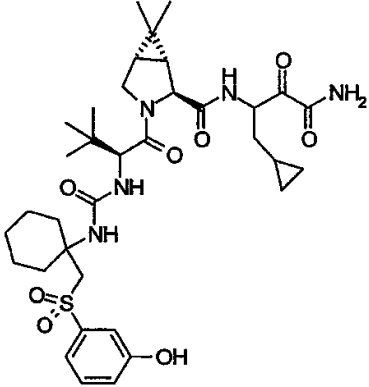
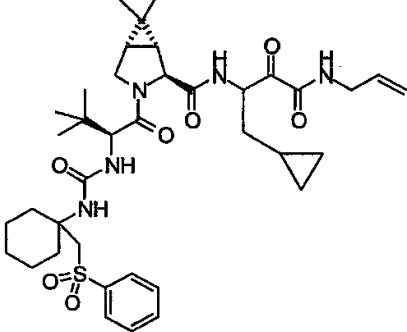
제 조 실 시 예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
195			A
196			A

[0805]

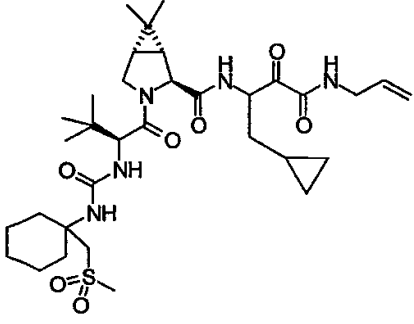
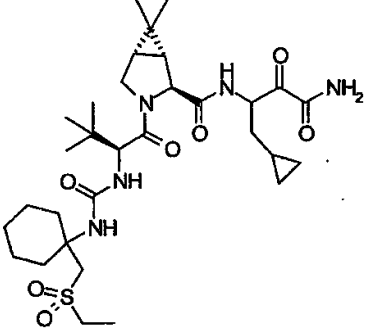
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
197		FABMS; MH <sup>+</sup> , 638.3.	A
198		LCMS; MH <sup>+</sup> , 792.2.	A

[0806]



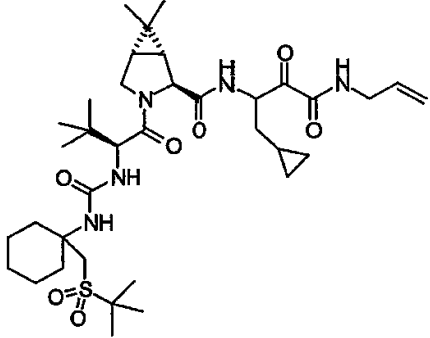
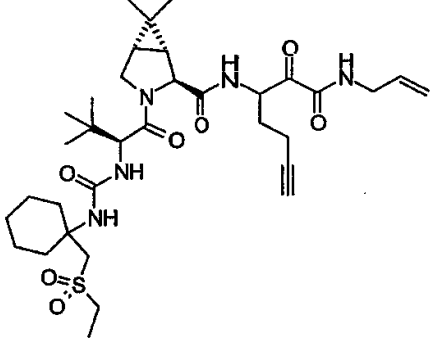
제 조 실 시 예	화 합 물	선 택 적 질 량 스 펙 트 럼 데 이 타	K <sup>i</sup> 범 위
199		LCMS: MH <sup>+</sup> , 702.2.	A
200		FABMS; MH <sup>+</sup> , 726.5.	A

[0807]

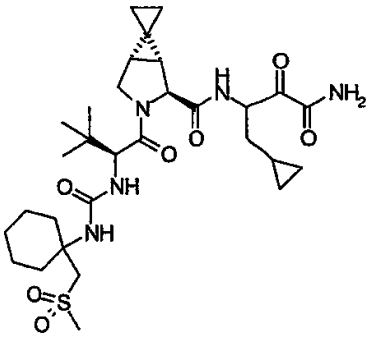
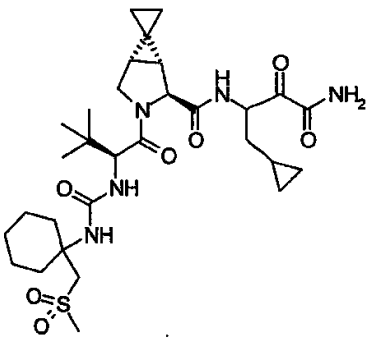
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
201			A
202			A

[0808]

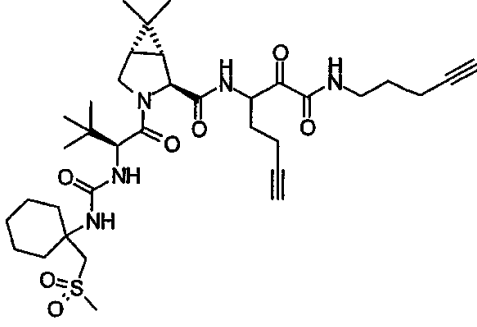
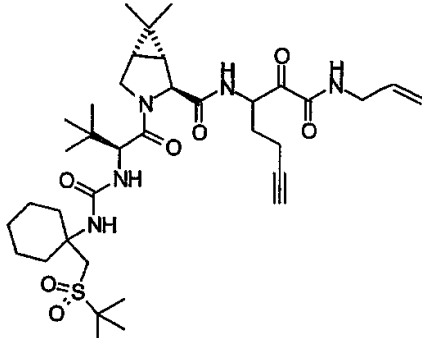


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
205			A
206		FABMS; MH <sup>+</sup> , 676.7.	A

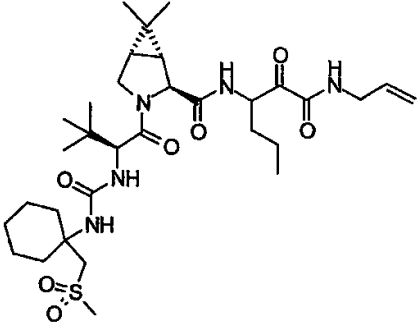
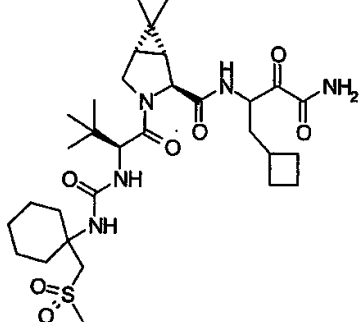
[0810]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
207			A
208			A

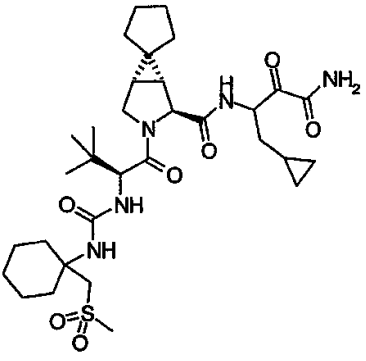
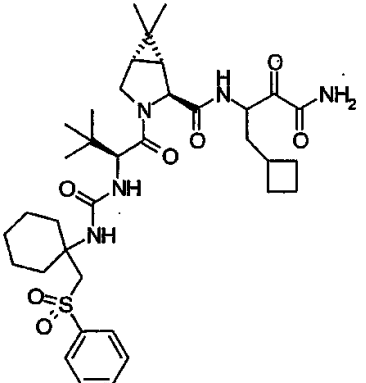
[0811]

제조 실시에	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
209		FABMS; MH <sup>+</sup> , 688.3.	A
210		FABMS; MH <sup>+</sup> , 704.4.	A

[0812]

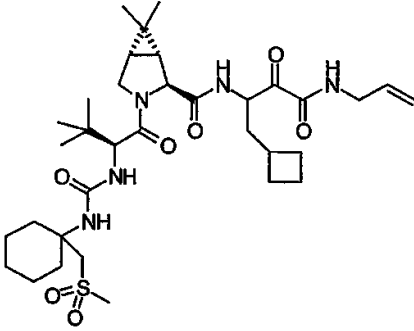
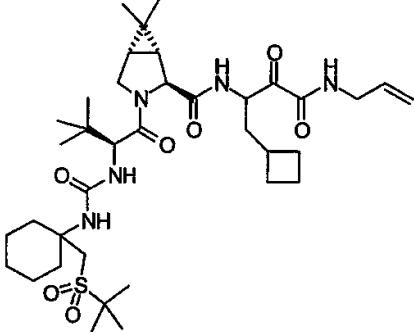
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
211			A
212			A

[0813]

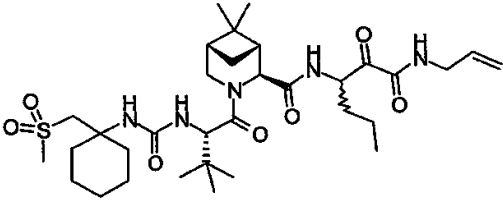
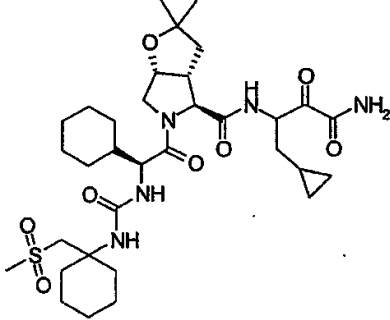
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
213			A
214			A

[0814]



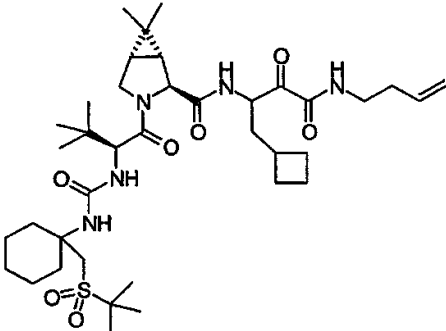
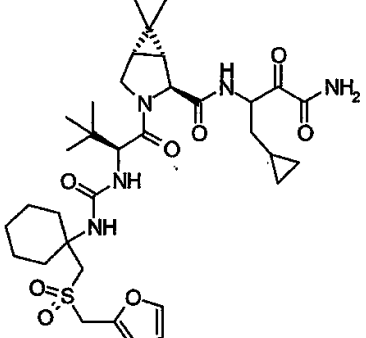
제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범 위
215		FABMS; MH <sup>+</sup> , 678.6.	A
216		FABMS; MH <sup>+</sup> , 720.6.	A

[0815]

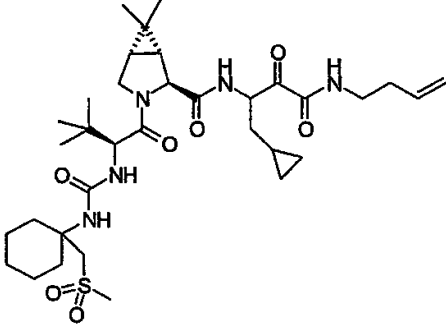
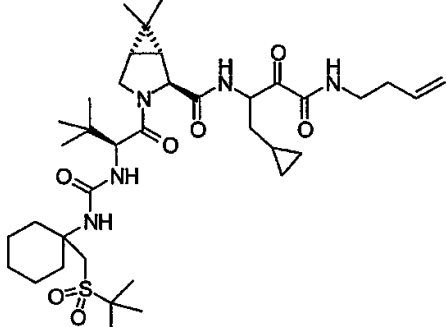
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
217			A
218			A

[0816]

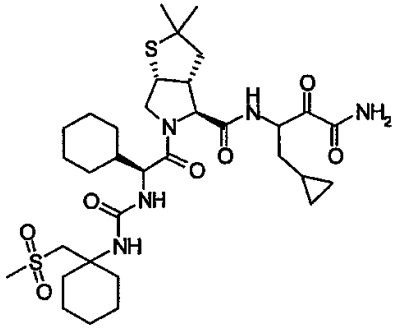
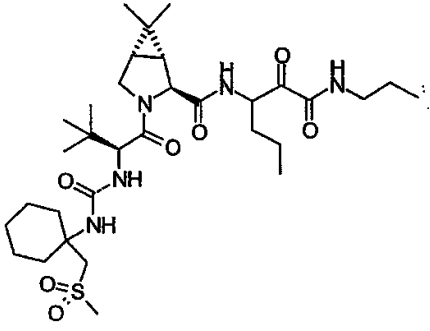


제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범 위
221		FABMS; MH <sup>+</sup> , 734.5.	A
222			A

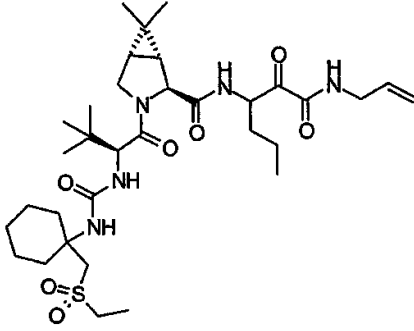
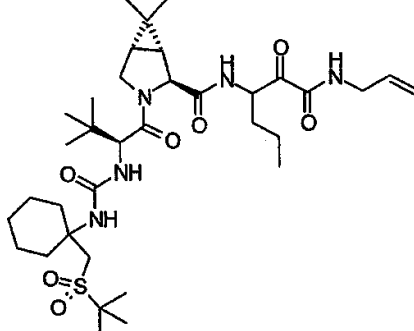
[0818]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
223		FABMS; MH <sup>+</sup> , 678.4.	A
224		FABMS; MH <sup>+</sup> , 720.8.	A

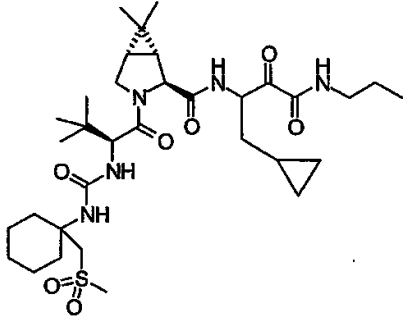
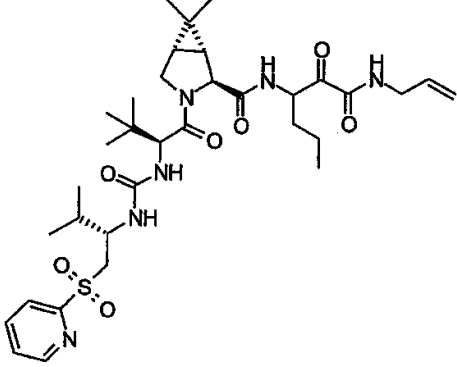
[0819]

제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범 위
225			B
226		LCMS; MH <sup>+</sup> , 654.1.	A

[0820]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>i</sup> 범위
227			A
228			A

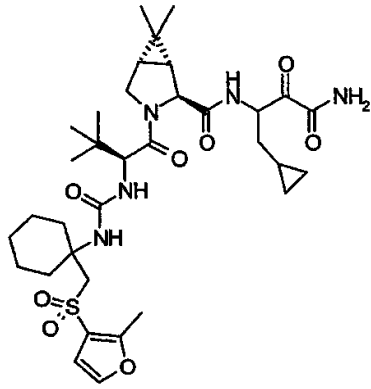
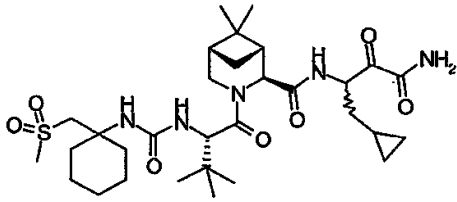
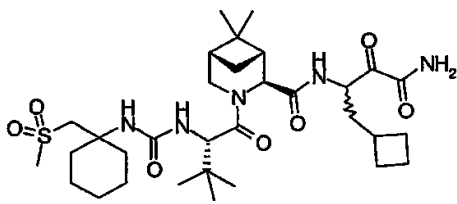
[0821]

제 조 실 시 예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
229		FABMS; MH <sup>+</sup> , 666.5.	A
230			C

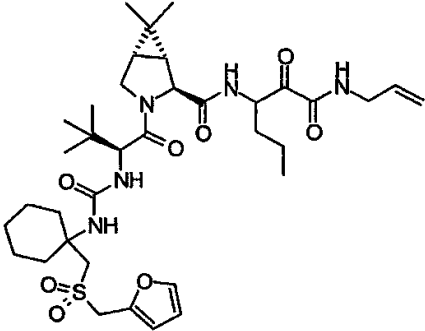
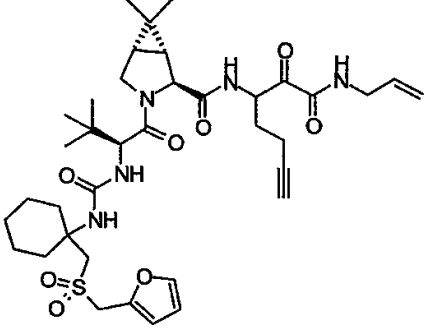
[0822]



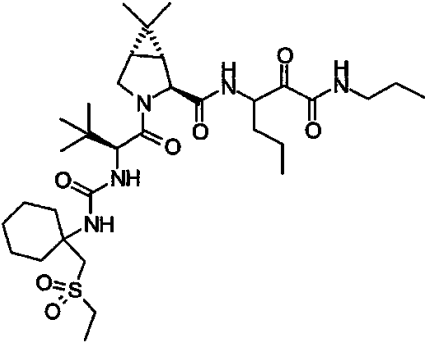
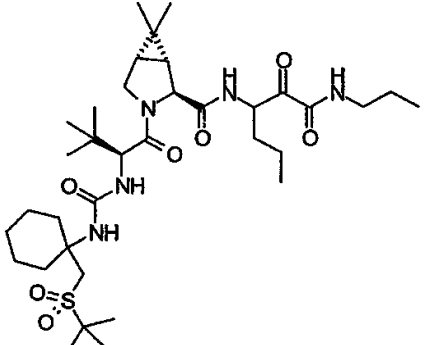


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
233			A
234			C
235			A

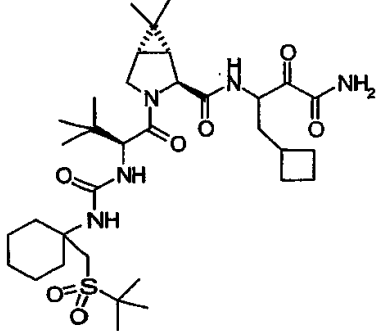
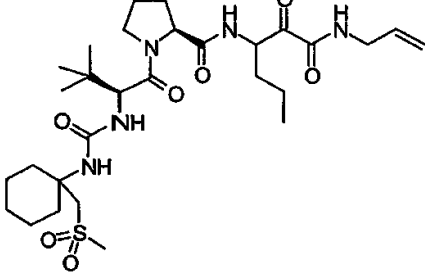
[0824]

제조 실시에	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
236			A
237			A

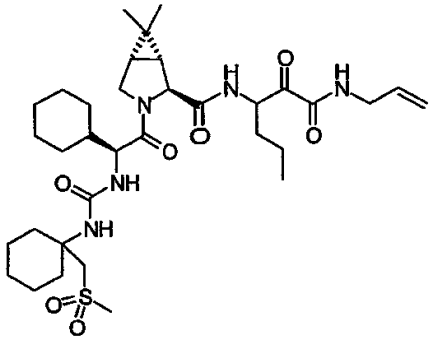
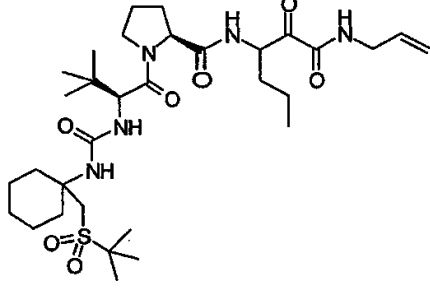
[0825]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
238			A
239			A

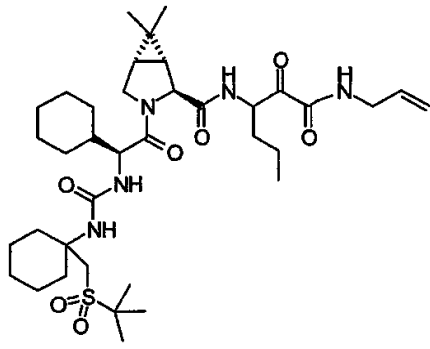
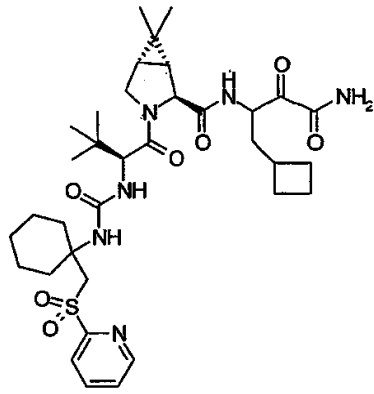
[0826]

제조 실시에	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
240			A
241			C

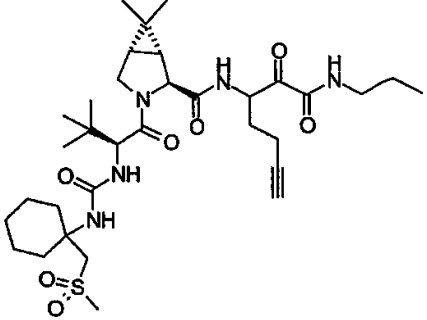
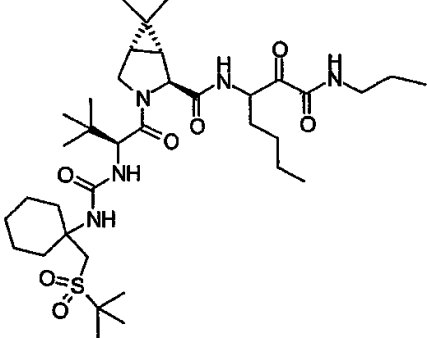
[0827]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
242			A
243			C

[0828]

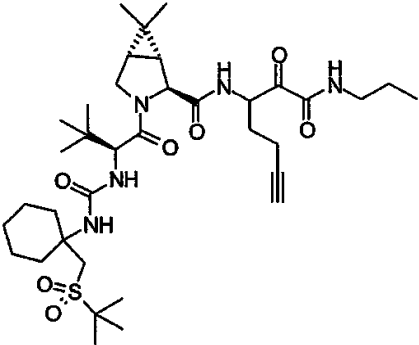
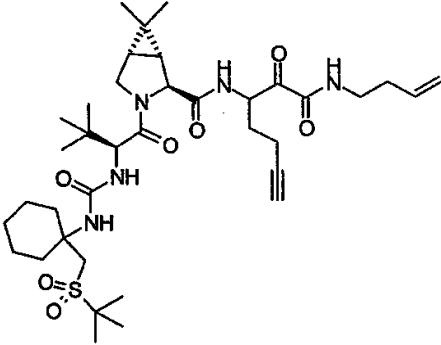
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
244			A
245			A

[0829]

제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범 위
246		FABMS; MH <sup>+</sup> , 664.2.	A
247		FABMS; MH <sup>+</sup> , 710.3.	A

[0830]

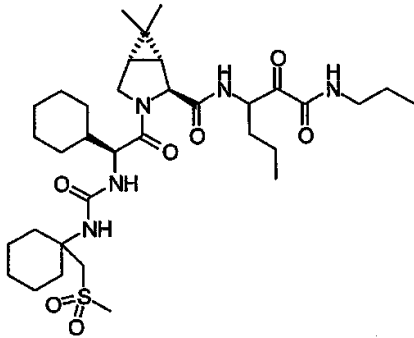
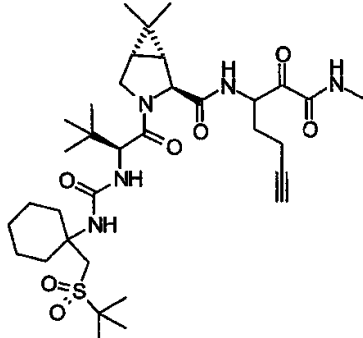


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
248		FABMS; MH <sup>+</sup> , 706.5.	A
249		FABMS; MH <sup>+</sup> , 718.2.	A

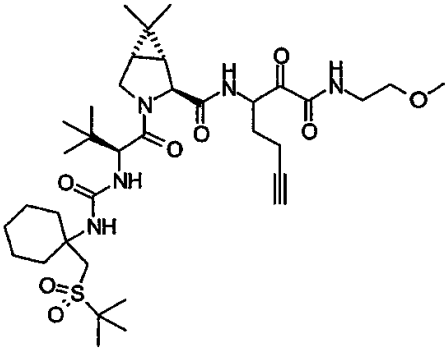
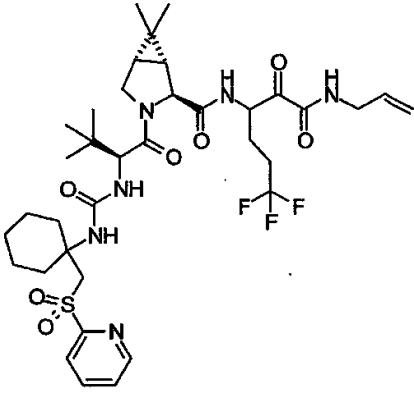
[0831]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
250			A
251		FABMS; MH <sup>+</sup> , 724.5.	A

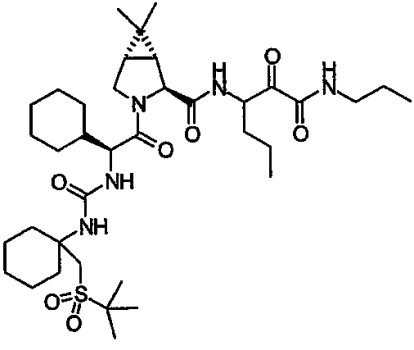
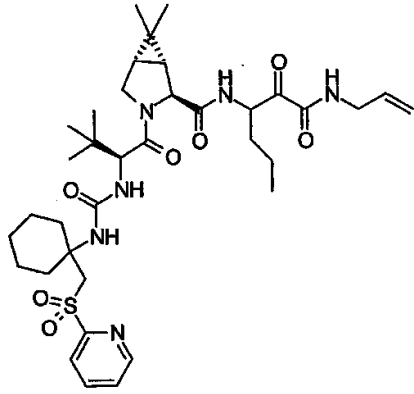
[0832]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
252		FABMS; MH <sup>+</sup> , 680.4.	A
253			A

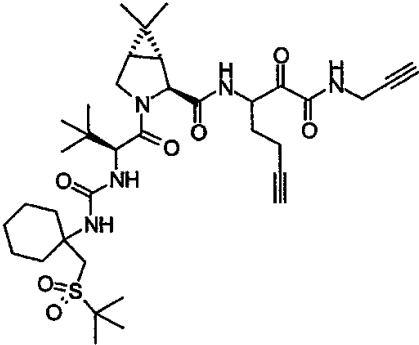
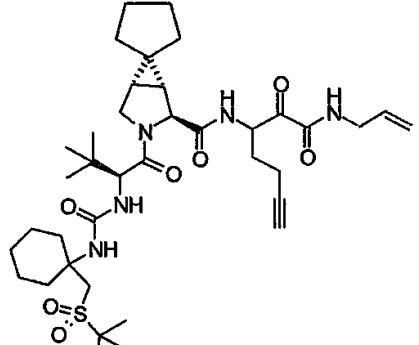
[0833]

제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범 위
254		FABMS; MH <sup>+</sup> , 722.1.	A
255			A

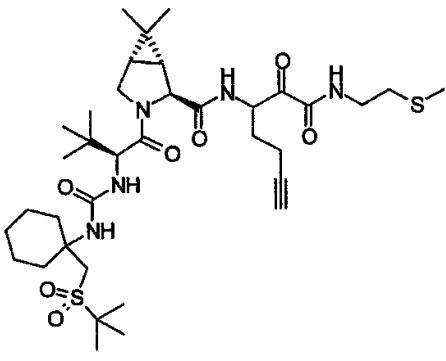
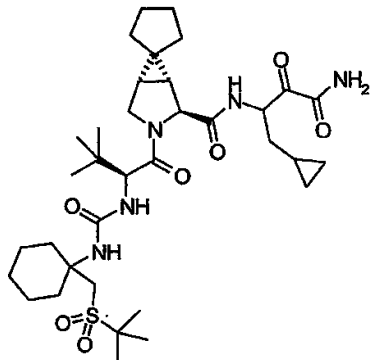
[0834]

제조 실시에	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
256			A
257			A

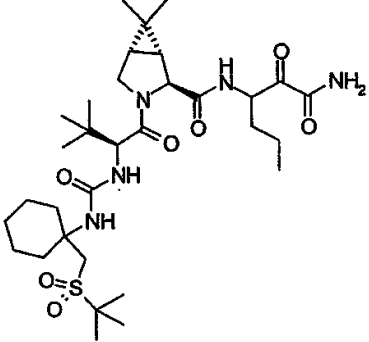
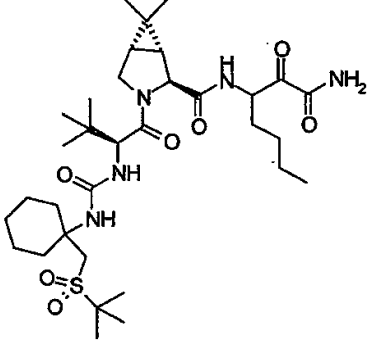
[0835]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
258		FABMS; MH <sup>+</sup> , 702.3.	A
259		FABMS; MH <sup>+</sup> , 730.5.	A

[0836]

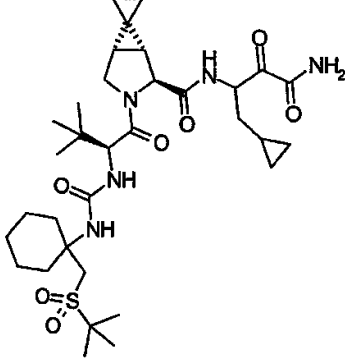
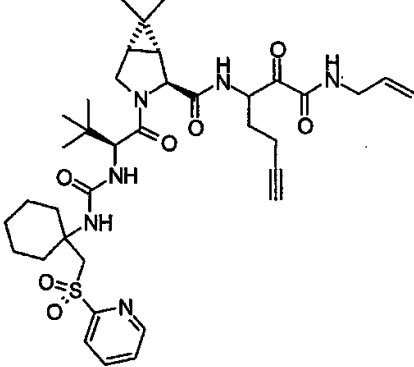
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
260		FABMS; MH <sup>+</sup> , 738.4.	A
261		FABMS; MH <sup>+</sup> , 692.5.	A

[0837]

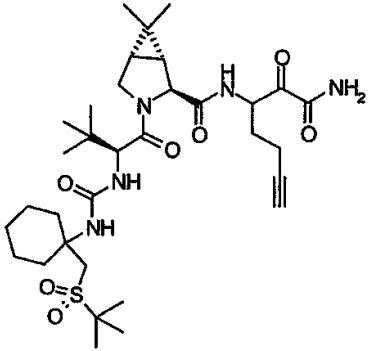
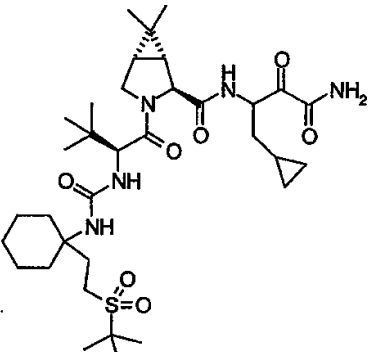
제 조 실 시 예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
262			A
263			A

[0838]

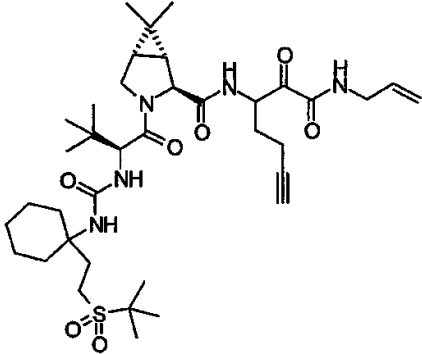
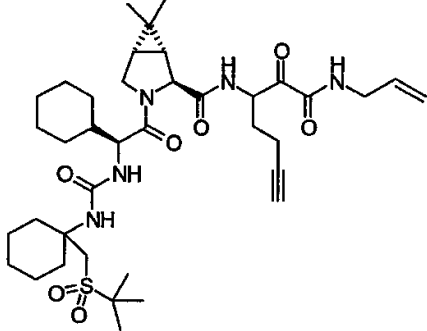


제 조 실 시 예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
264		FABMS; MH <sup>+</sup> , 664.4.	A
265			A

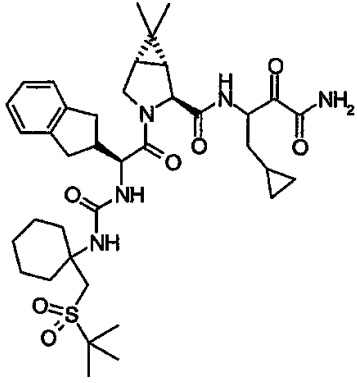
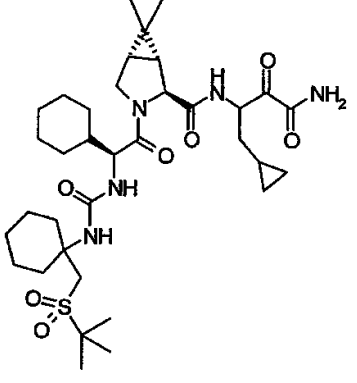
[0839]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
266		FABMS; MH <sup>+</sup> , 664.2.	A
267			B

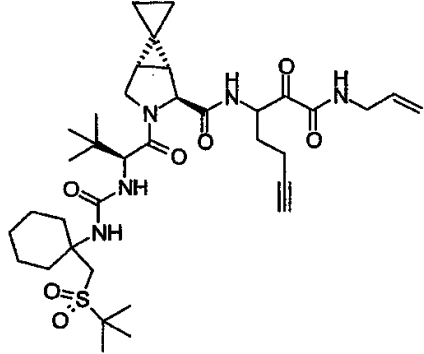
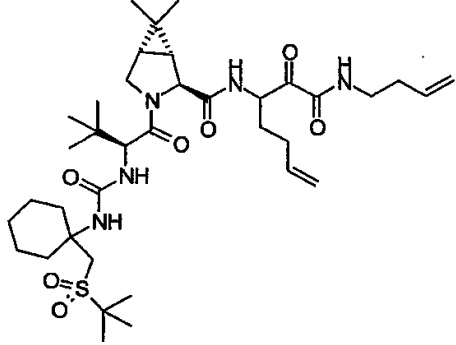
[0840]

제 조 실 시 예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
268			B
269			A

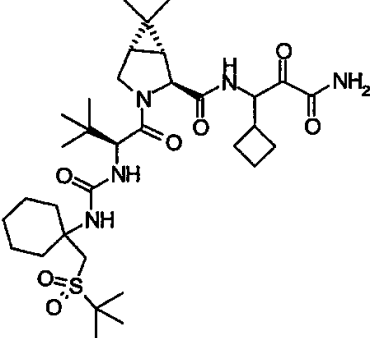
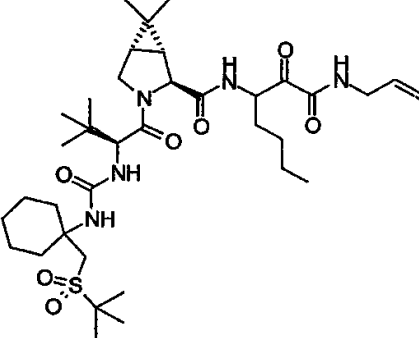
[0841]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
270			A
271			A

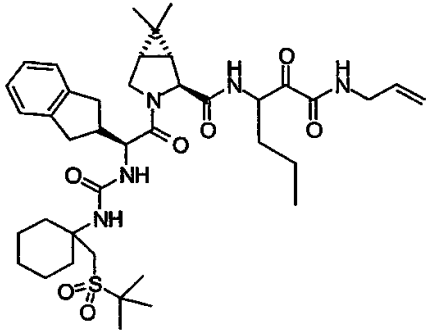
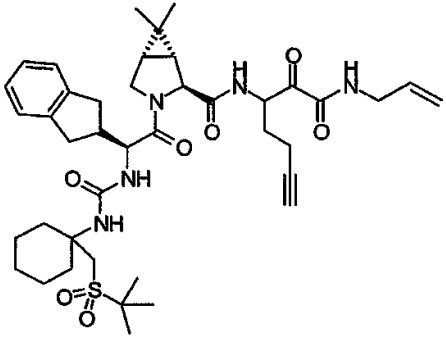
[0842]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>i</sup> 범위
272		FABMS; MH <sup>+</sup> , 702.3.	A
273		FABMS; MH <sup>+</sup> , 720.5.	A

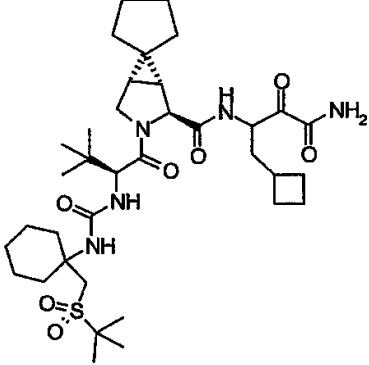
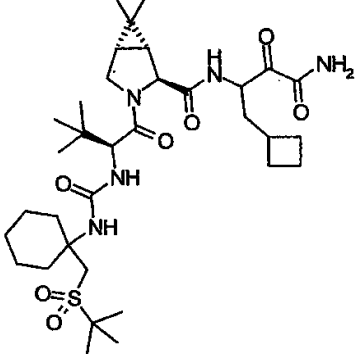
[0843]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
274			A
275			A

[0844]

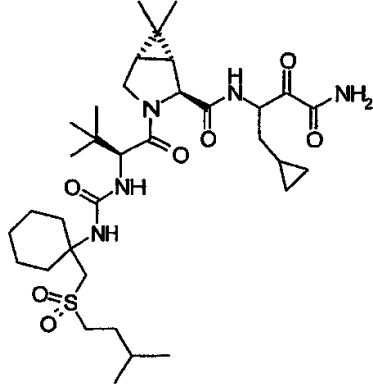
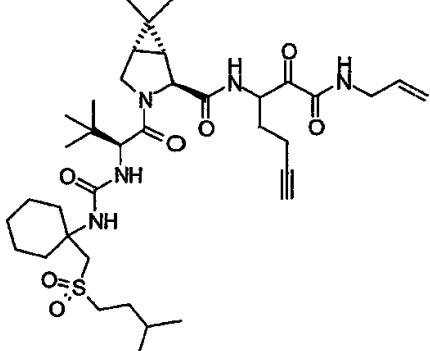
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
276			A
277		FABMS; MH <sup>+</sup> , 764.8.	A

[0845]

제 조 실 시 예	화 합 물	선 택 적 질 량 스 펙 트 럼 데 이 타	K <sup>+</sup> 범 위
278		LCMS; MH <sup>+</sup> , 706.2.	A
279		FABMS; MH <sup>+</sup> , 678.2.	A

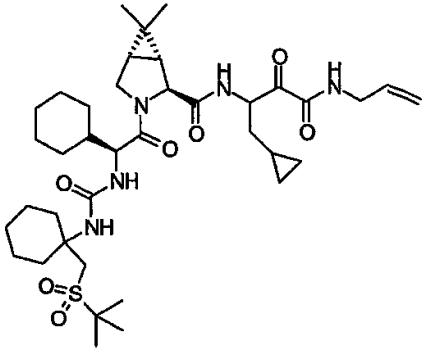
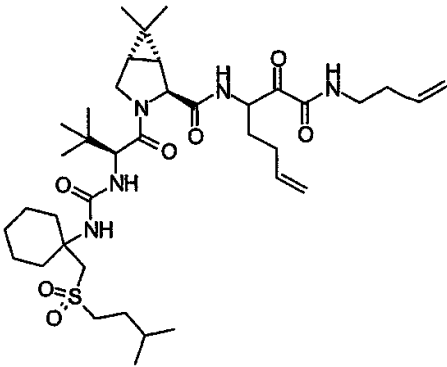
[0846]



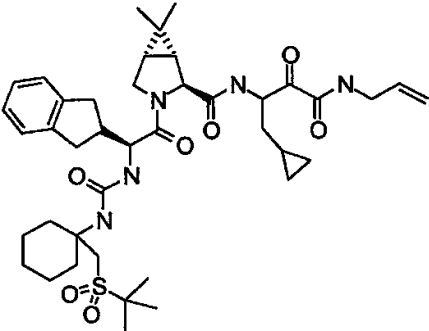
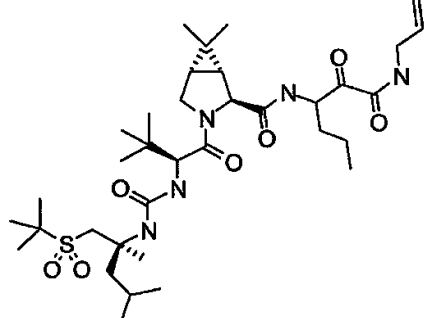
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
280			A
281			A

[0847]

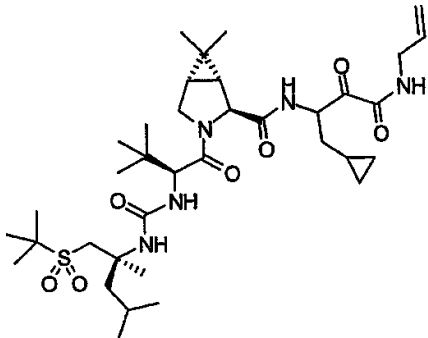
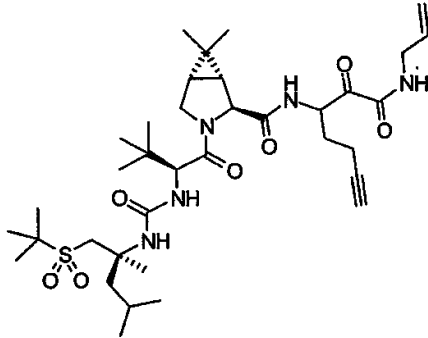


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
284			A
285			A

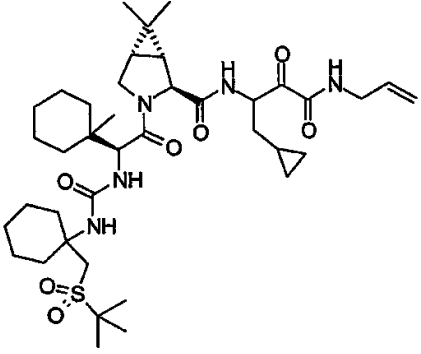
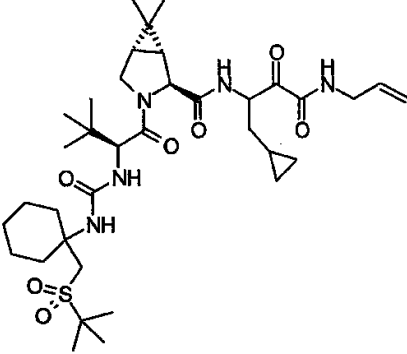
[0849]

제 조 실 시 예	화 합 물	선 택 적 질 량 스 펙 트 럼 데 이 타	K <sup>+</sup> 범 위
286		LCMS; MH <sup>+</sup> , 766.2.	A
287			C

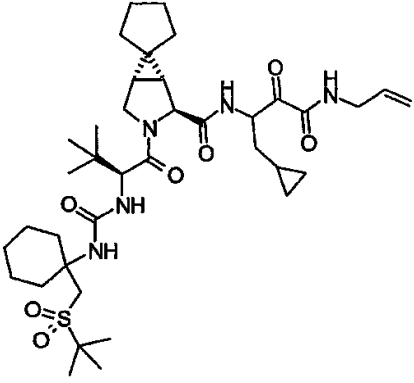
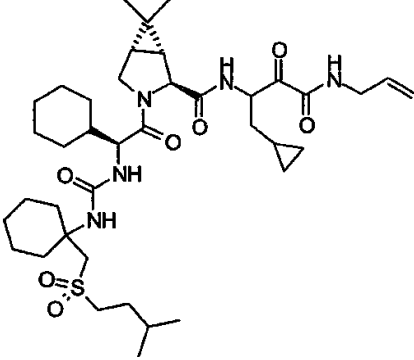
[0850]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>i</sup> * 범위
288			C
289			B

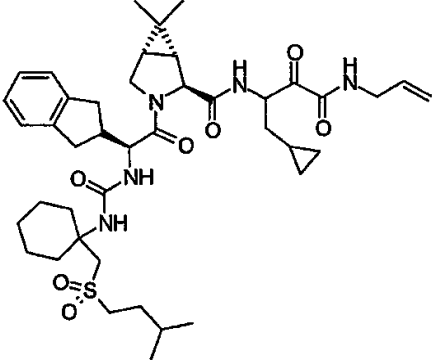
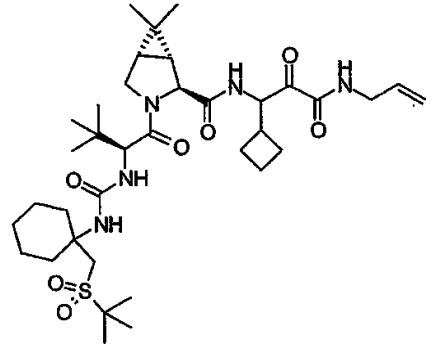
[0851]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
290			A
291			A

[0852]

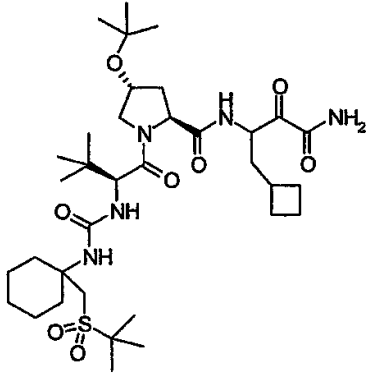
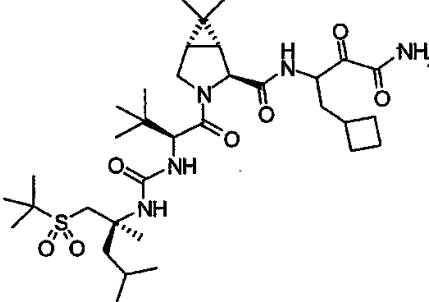
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
292			A
293			A

[0853]

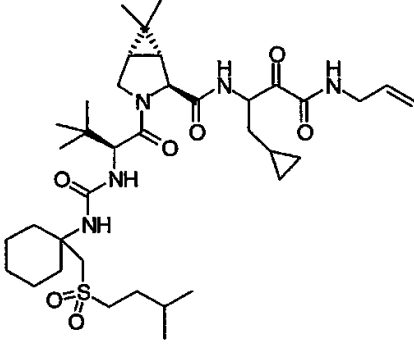
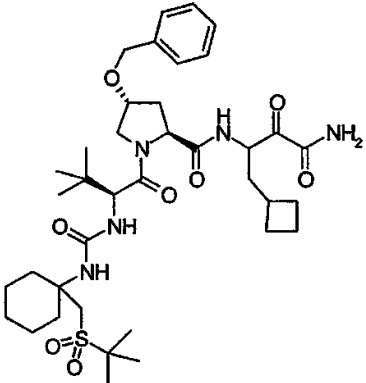
제 조 실 시 예	화 합 물	선 택 적 질 량 스펙트럼 데이타	K <sup>+</sup> 범 위
294			A
295			B

[0854]

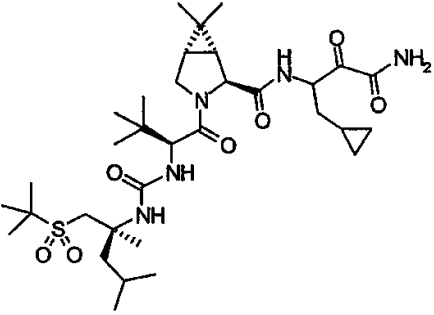
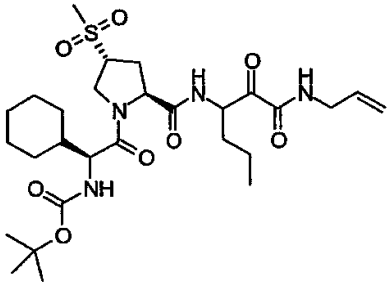


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
296		LCMS; MH <sup>+</sup> , 712.3.	A
297			A

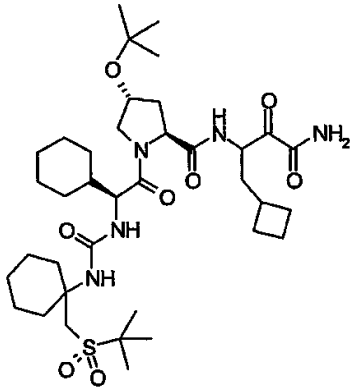
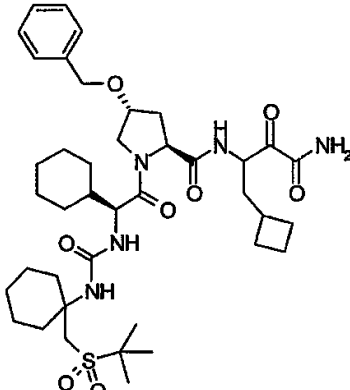
[0855]

제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이타	K <sup>+</sup> 범 위
298			A
299		LCMS; MH <sup>+</sup> , 746.2.	A

[0856]

제 조 실 시 예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
300			B
301			A

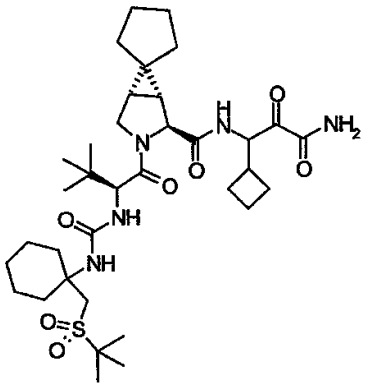
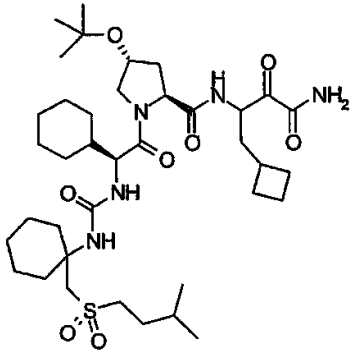
[0857]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
302			A
303			B

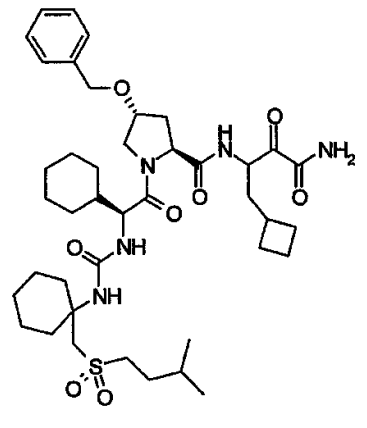
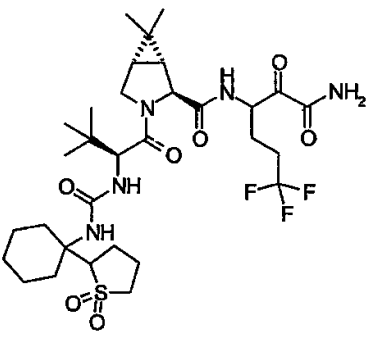
[0858]





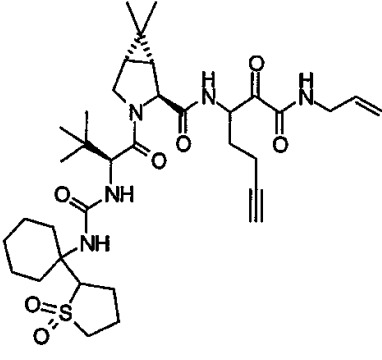
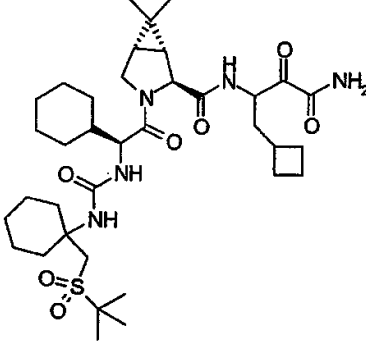
제 조 실 시 예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
308		LCMS; MH <sup>+</sup> , 692.1.	A
309			A

[0861]

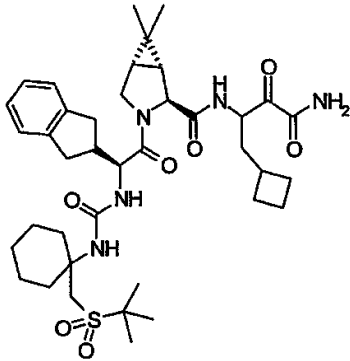
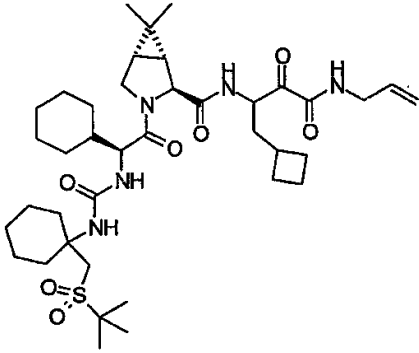
제 조 실 시 예	화 합 물	선 택 적 질 량 스펙트럼 데이타	K <sup>+</sup> 범 위
310			A
311			A

[0862]

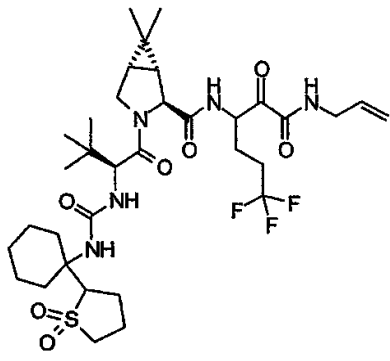
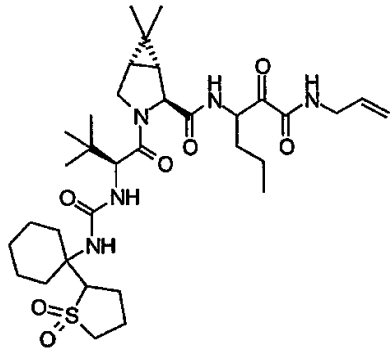


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
312			A
313			A

[0863]

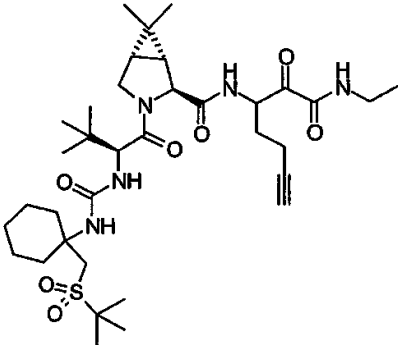
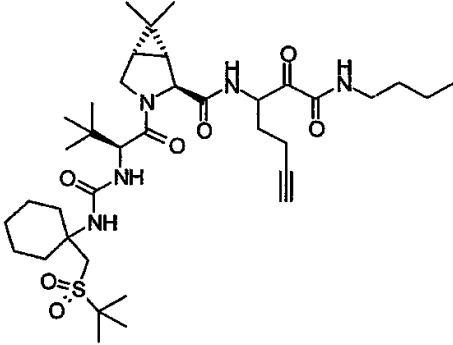
제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범 위
314			A
315			A

[0864]

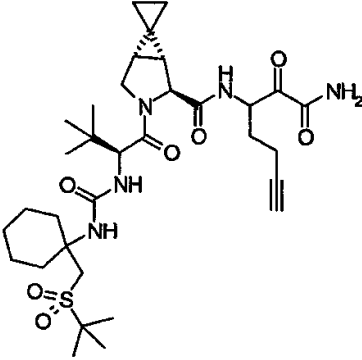
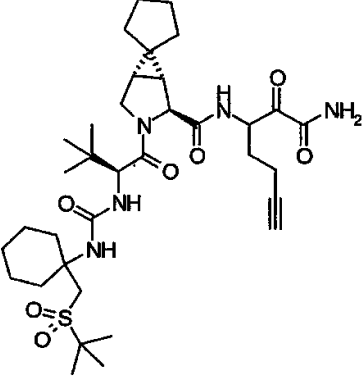
제 조 실 시 예	화 합 물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범 위
316			A
317			A

[0865]

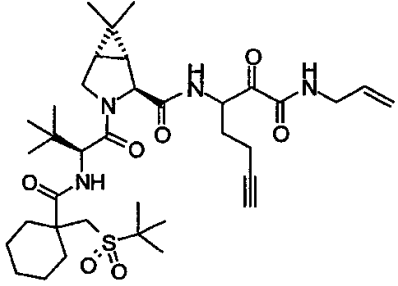
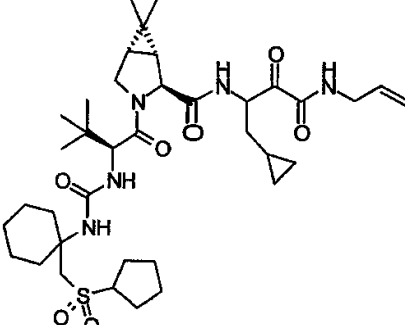


제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
320		692.3LC MS; MH <sup>+</sup> , 692.2.	A
321		LCMS; MH <sup>+</sup> , 720.2.	B

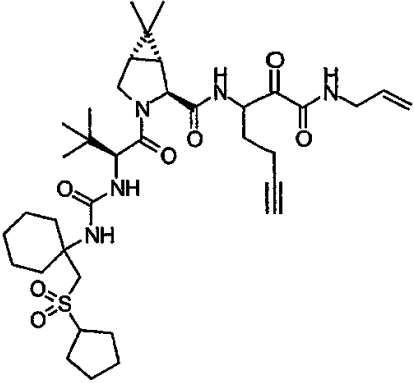
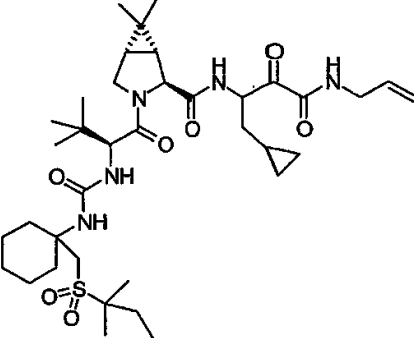
[0867]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
322			B
323			A

[0868]

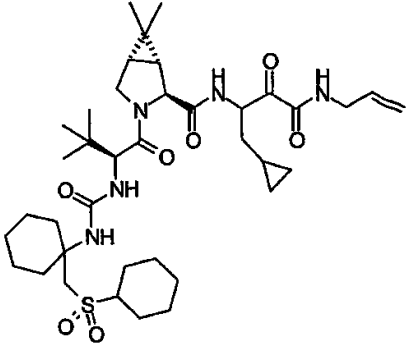
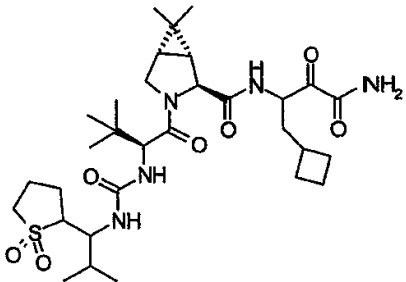
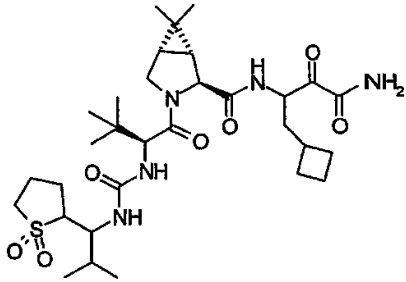
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
324			A
325			A

[0869]

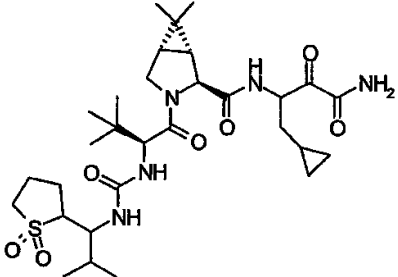
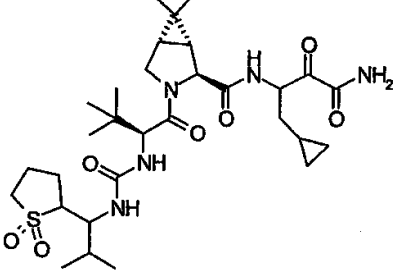
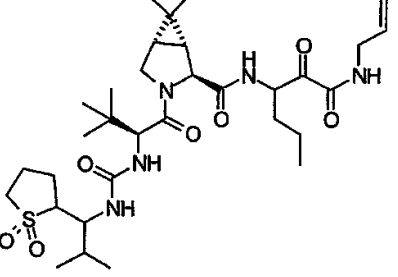
제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
326			A
327		LCMS; MH <sup>+</sup> , 720.2.	C

[0870]

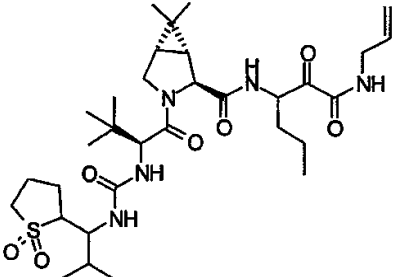
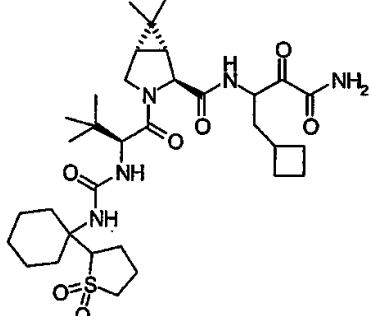
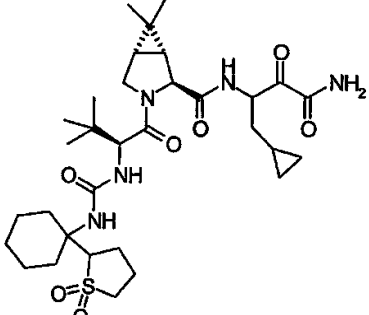


제조 실시에	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
328			NA
329			A
330			C

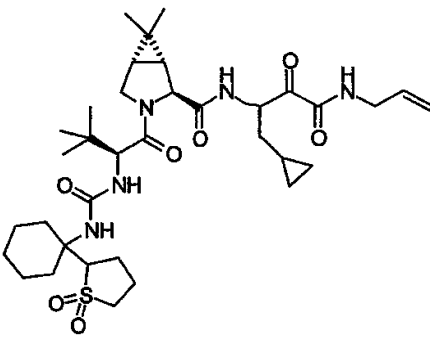
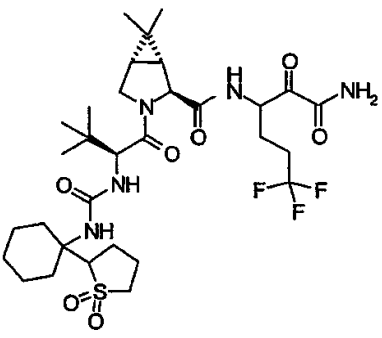
[0871]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sub>i</sub> * 범위
331			A
332			C
333			C

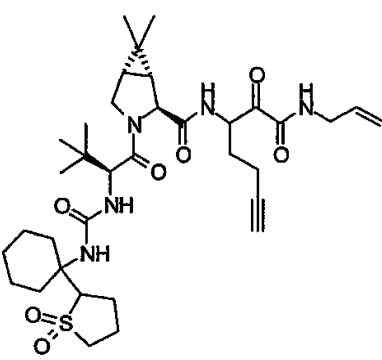
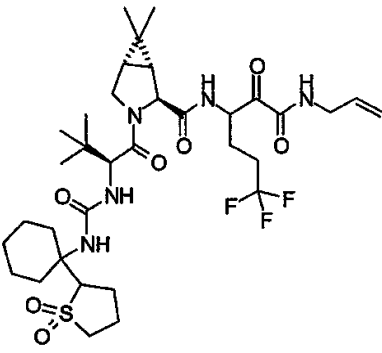
[0872]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
334			A
335			A
336			A

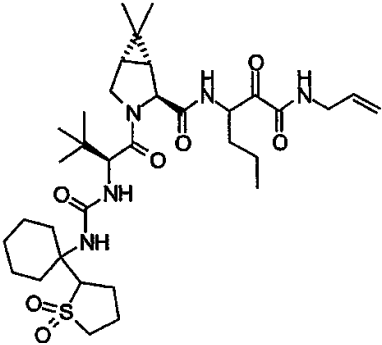
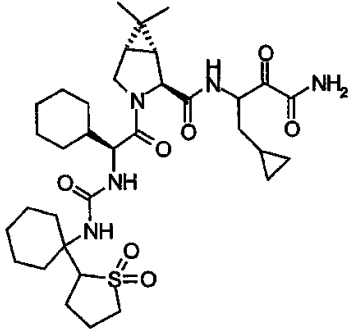
[0873]

제 조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
337			A
338			A

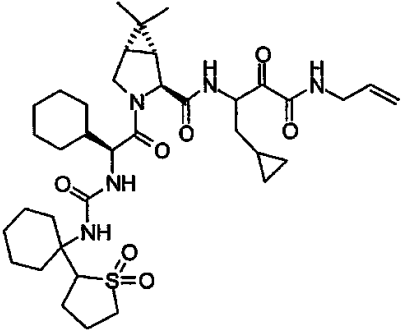
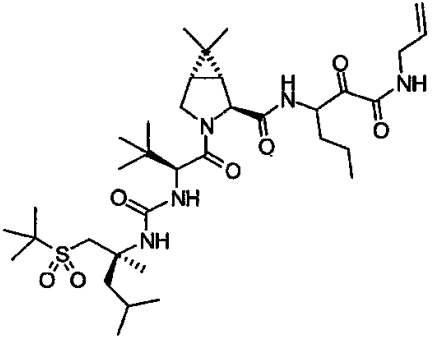
[0874]

제 조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
339			A
340			A

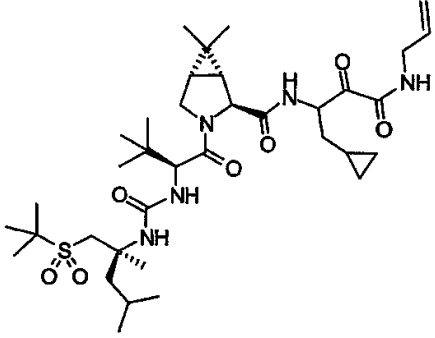
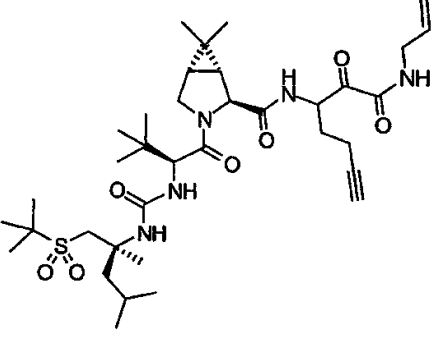
[0875]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
341			A
342			A

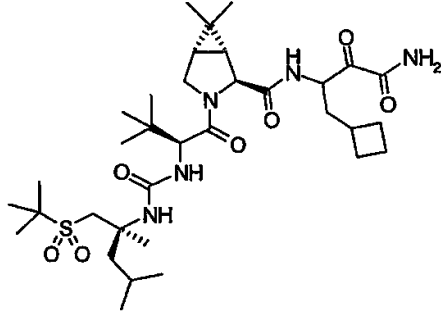
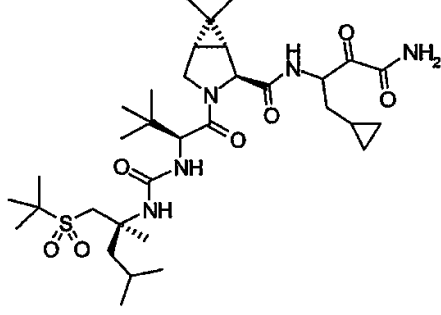
[0876]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
343			A
344			C

[0877]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
345			C
346			B

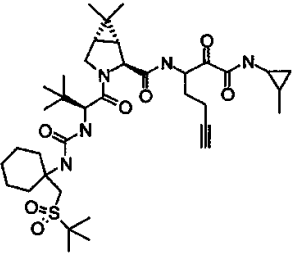
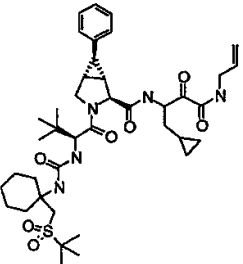
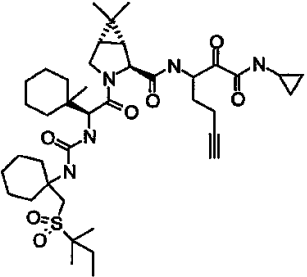
[0878]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	K <sup>+</sup> 범위
347			B
348			B

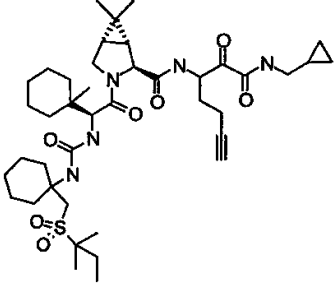
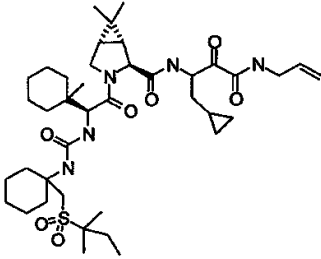
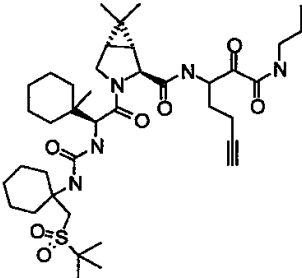
[0879]





	18	717.9761
	C	754.0095
	7	758.0414

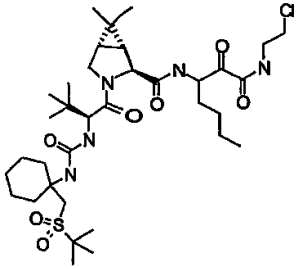
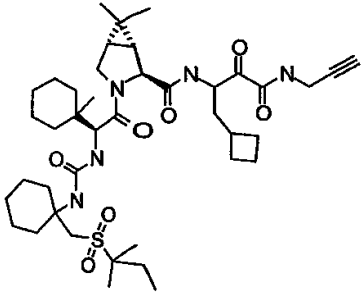
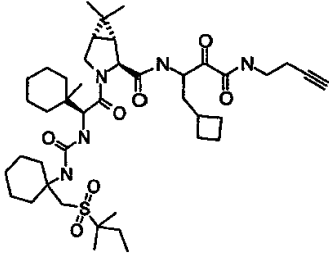
[0882]

	10	772.0685
	14	760.0574
	4	746.0303

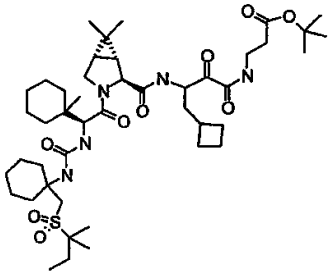
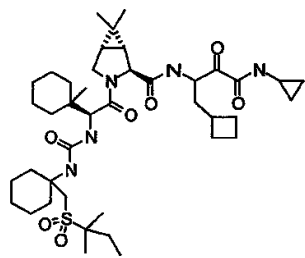
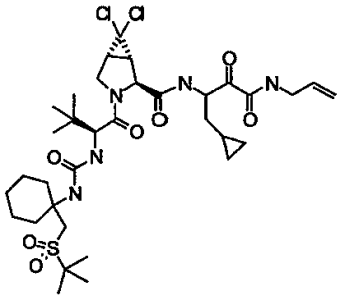
[0883]

	5	774.855
	37	774.0844
	18	772.8391

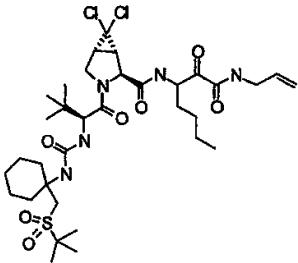
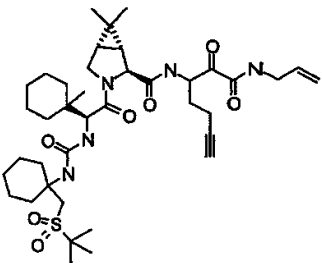
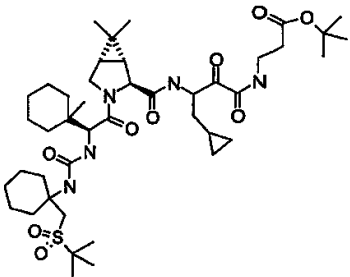
[0884]

	27	730.4148
	34	772.0685
	48	786.0956

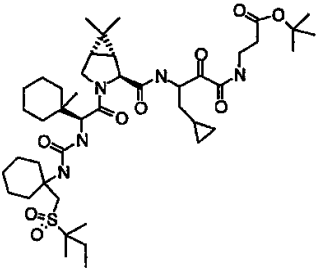
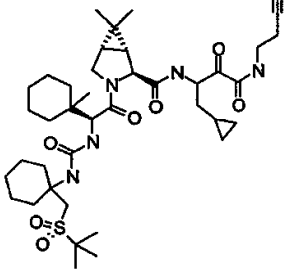
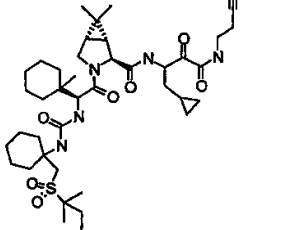
[0885]

	52	862.1916
	54	774.0844
	9	746.8008

[0886]

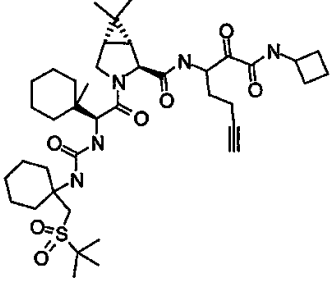
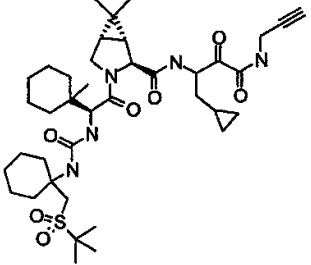
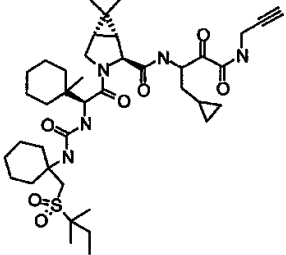
	8	748.8168
	5	744.0143
	17	834.1374

[0887]

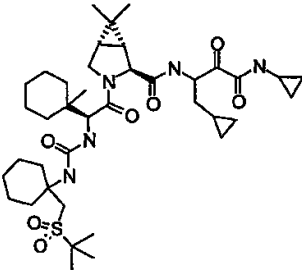
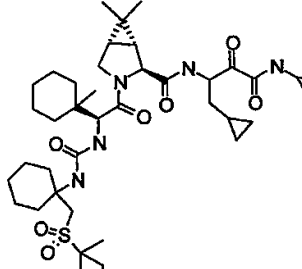
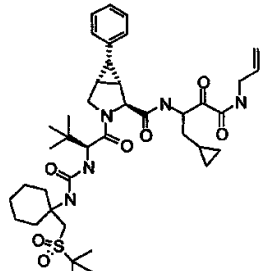
	19	848.1645
	17	758.0414
	20	772.0685

[0888]

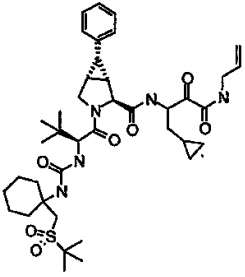
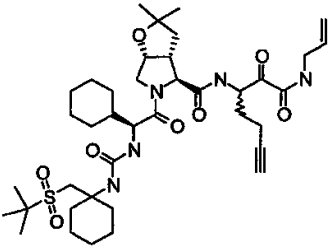
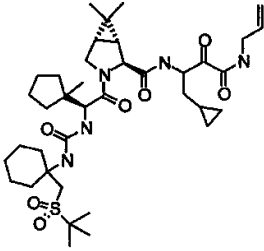
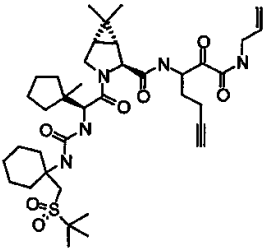


	10	758.0414
	8	744.0143
	17	758.0414

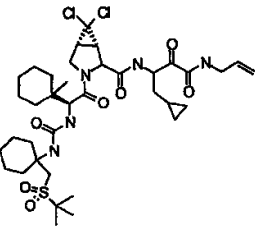
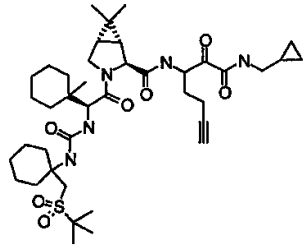
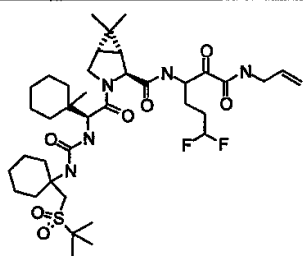
[0889]

	12	746.0303
	13	760.0574
	C	754.0095

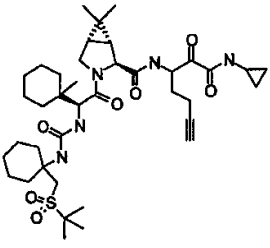
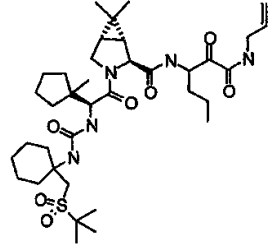
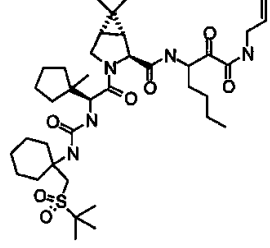
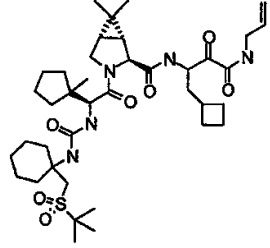
[0890]

	C	754.0095
	23	760.0137
	12	732.0032
	2.4	729.9872

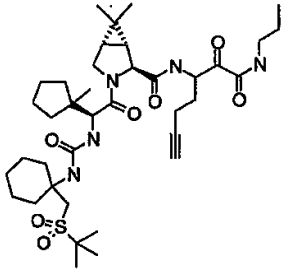
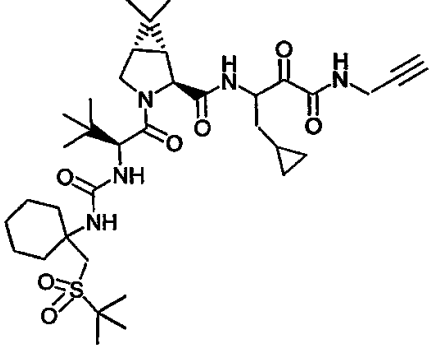
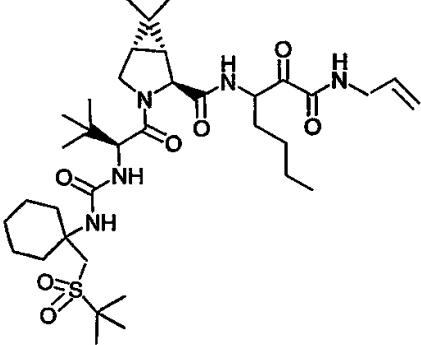
[0891]

	B	786.8661
	4	758.0414
	6	770

[0892]

	6	744.0143
	22	719.992
	22	734.0191
	34	746.0303

[0893]

	13	732.0032
		
		

[0894]



를 함유하는 5% 수성  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (100ml)를 사용하여 원청시켰다. 유기물을  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 내로 추출하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 용출제로서 헥산중 0 내지 2%  $\text{EtOAc}$ 를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 비사이클(792A; 8.12g)을 황색 오일로서 수득하였다.

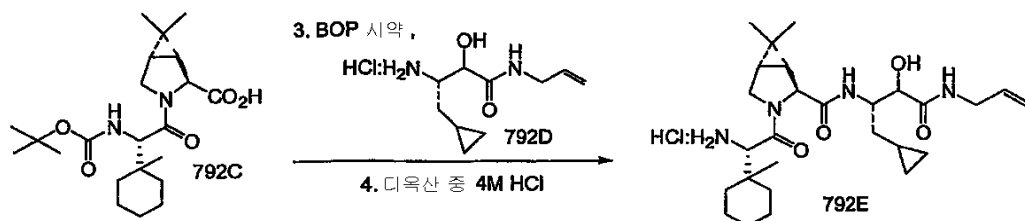
단계 2



50% 수성  $\text{MeOH}$ (8ml)중 셀파이드(792A; 0.780g)의 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 50% 수성  $\text{MeOH}$ (8ml)중 옥손(5.97g)의 냉각된( $0^\circ\text{C}$ ) 현탁액에 가하고 반응물을 실온으로 밤새 가온되도록 한 후 메틸렌 클로라이드 및 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드로 추가로 추출하고 합한 유기 상을 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산중 (25 내지 35%)  $\text{EtOAc}$ 를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 설펜(792B; 0.1598g)을 수득하였다. 반응을 셀파이드(792A; 8.12g), 옥손(62.06g), 메탄올(30ml) 및 물(30ml)을 사용하여 반복함으로써 설펜(792B; 4.73g)을 수득하였다.

라세미 혼합물(792B; 0.4925g)을 헥산중 40%  $i\text{-PrOH}$ 를 사용하는 제조 키랄팩 AS 컬럼(preparatory Chiralpak AS column)을 사용하는 키랄 HPLC(45ml/분;  $218\text{nm}$ 에서 모니터링)로 정제하였다. (792B-거울상이성체 A; 0.247g; 보유 시간 37분)에 이어 (792B-거울상이성체 B; 0.249g; 보유 시간 63분)을 수득하였다.

단계 3 및 4:



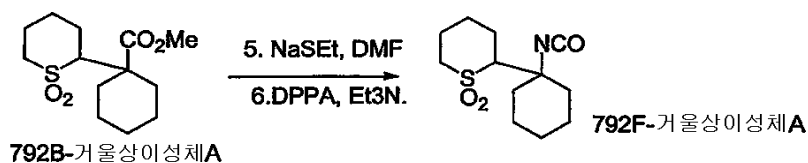
단계 3

디클로로메탄(5ml)중 카복실산(792C; 0.172g) 및 하이드로클로라이드 염(792D)의 용액에 BOP 시약(0.246g)에 이어 트리에틸아민(0.232ml)을 가하고 수득되는 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{EtOAc}$  및 10% 수성  $\text{HCl}$  사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 물로 세척하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키며 휘발물을 감압하에 제거하여 잔사를 수득하고 이를 정제없이 단계 4에서 사용하였다.

단계 4

단계 3으로부터의 잔사에 디옥산(10ml)중 4M  $\text{HCl}$ 을 가하고 당해 용액을 2시간 동안 실온에서 정치시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하여 하이드로클로라이드 염(792E)을 사용하고, 이를 정제없이 사용하였다.

단계 5 및 6



단계 5

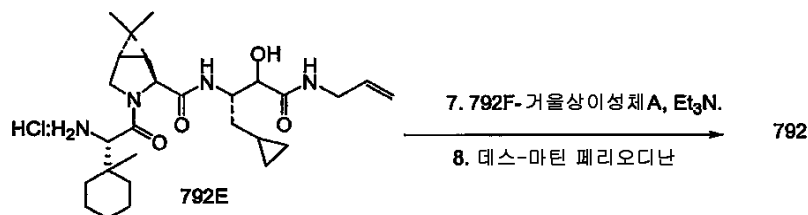
메틸 에스테르(792B-거울상이성체 A; 0.100g)의 용액에 무수  $\text{DMF}$ (1 ml)속에 용해하고 나트륨 에탄에티올레이트(0.122g)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 대략 72시간 동안 교반하였다. 반응물을  $\text{EtOAc}$  및 10% 수성  $\text{HCl}$  사이에 분배하고, 물(4회)로 세척하고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키며, 휘발물을 감압하에 제거하였다.

단계 6



[0918] 단계 5로부터의 잔사를 무수 톨루엔(2ml) 속에 용해하고 DPPA(0.083ml) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.054ml)을 가하고 반응물을 120℃로 질소의 대기하에 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc 및 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키며 휘발물을 감압하에 제거하여 이소시아네이트(792F-거울상 이성체 A)를 수득하고, 이를 정제없이 사용하였다.

[0919] 단계 7 및 8



[0920]

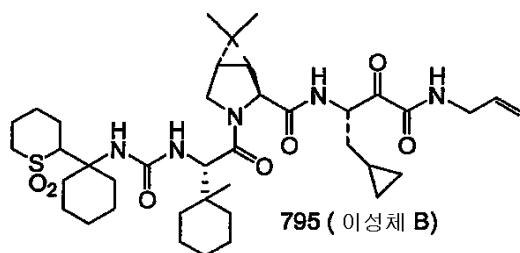
[0921] 단계 7

[0922] 디클로로메탄(3ml)중 하이드로클로라이드 염(792E; 0.050g)에 트리에틸아민(0.100ml)에 이어 톨루엔(1ml)중 이소시아네이트(792F; 대략 0.040g)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하여 잔사를 수득하고 이를 단계 8에서 정제없이 사용하였다.

[0923] 단계 8

[0924] 단계 7로부터의 잔사를 디클로로메탄(3ml)속에 용해하고 데스-마틴 페리오디난(0.100g)을 가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 10% 수성 티오황산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조( $\text{MgSO}_4$ )시키고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 용출제로서 EtOAc-헥산(1:1)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 케토-아미드(792; 0.0436g)를 수득하였다.

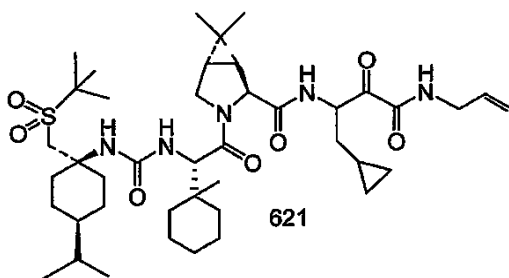
[0925] 실시예 795



[0926]

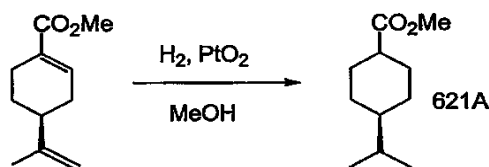
[0927] 화합물 792의 제조를 위해 기술한 과정을 사용하여 792B-거울상이성체 B를 단계 5 및 6에서 기술한 바와 같은 상응하는 이소시아네이트로 전환시켰다. 792E 및 단계 7 및 8과, 792B-거울상이성체 B로부터 유도된 이소시아네이트를 이용함으로써, 화합물 795를 수득하였다.

[0928] 실시예 621:



[0929]

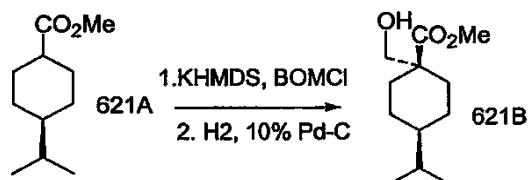
[0930] 단계 1



[0931]

[0932] 메탄올(20ml)중 메틸 페릴레이트(Methyl Perillate)(3g)에  $PtO_2$ (0.3g)를 가하고 수득되는 현탁액을 수소의 대기(풍선)하에 밤새 두었다. 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 고체를 메탄올로 철저히 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 사이클로헥산(621A; 2.93g), 부분입체이성체의 혼합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[0933] 단계 2 및 3



[0934]

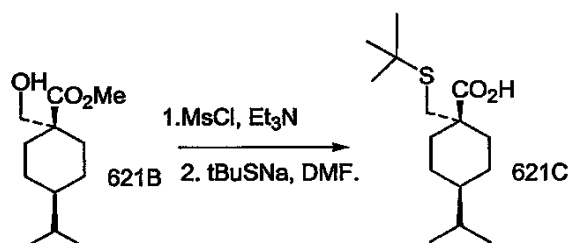
[0935] 단계 2

[0936] 카복실산 에스테르(621A; 3.75g)를 무수 디에틸 에테르(50ml) 속에 용해시키고  $-78^\circ C$ 로 질소의 대기하에 냉각시켰다.  $KHMDS$ (톨루엔중의 69ml의 0.5M 용액)을 적가하고 수득되는 혼합물을 추가로 15분 동안 교반한 후,  $BOMCl$ (1.7 당량)을 첨가하고 반응 플라스크를 냉각 용기로부터 제거하고 실온으로 서서히 가온되도록 하였다. 물(대략 10ml)을 가하고 혼합물을  $EtOAc$  및 10% 수성  $HCl$  사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조( $MgSO_4$ )시키고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 용출제로서  $EtOAc$ :헥산(1:20)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 벤질 에테르(3.01g)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0937] 단계 3

[0938] 단계 2로부터의 벤질 에테르(2g)에 메탄올(10ml)에 이어 10%  $Pd-C$ (1g)를 가하고 검정 현탁액을 수소(풍선)의 대기하에 밤새 두었다. 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 고체를 메탄올로 철저히 세척하였다. 여액을 농축시켜 목적 알콜(621B; 1.362g)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0939] 단계 4 및 5



[0940]

[0941] 단계 4

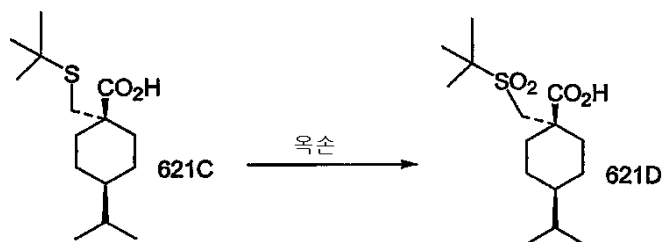
[0942] 알콜(621B; 0.32g)을 디클로로메탄(5ml) 속에 용해하고 메탄 설포닐 클로라이드(0.166ml)에 이어 트리에틸아민(0.37ml)을 가하고 수득되는 반응물을 0.5시간 동안 교반한 후  $EtOAc$  및 10% 수성  $HCl$  사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조( $MgSO_4$ )시키고 휘발물을 감압하에 제거하여 잔사를 수득하고 이를 정제없이 단계 5에서 사용하였다.

[0943] 단계 5

[0944] 단계 4로부터의 잔사를  $DMF$ (10ml) 속에 용해시키고 나트륨 3급-부틸 티올레이트를 가하고 수득되는 반응 혼합물을 질소 대기하에 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을  $EtOAc$  및 수성 10%  $HCl$  사이에 분배하였다. 유기

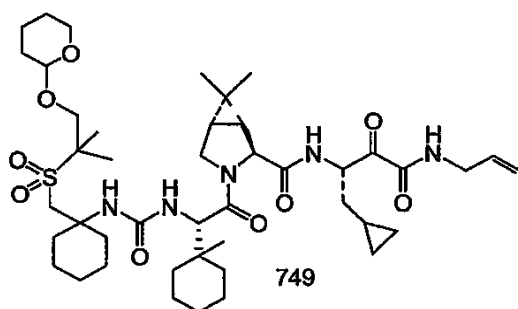
상을 분리하고, 물(4회)로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 용출제로서 EtOAc-헥산(3:7)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 카복실산(621C; 0.214g)을 수득하였다.

단계 6

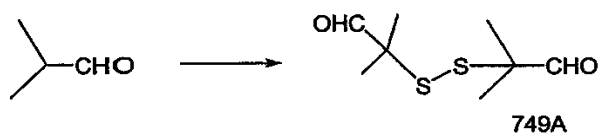


설파이드(621C; 0.090g), 옥손(0.61g), 메탄올(2ml), 물(2ml) 및 실시예 792 (단계 2)에 설정된 과정을 사용하여, 설펜(621 D; 0.091g)을 백색 고체로서 수득하였다. 위에서 기술한 바와 같이(실시예 792; 단계 6 내지 8), 설펜-카복실산을 화합물 621로 전환시켰다.

실시예 749:

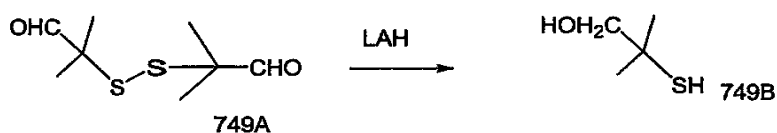


단계 1



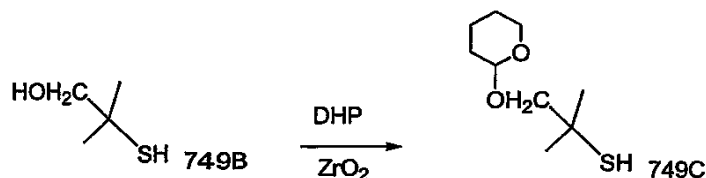
과정: CCl<sub>4</sub> 중 이소부티르알데하이드(59g, 0.69mol)에 황 모노클로라이드(27.6mL, 0.345mol, 0.5eq.)를 50℃에서 적가하였다. 짧은 시간 후(10분), HCl 가스가 방출되었다. HCl 방출이 정지된 후, 혼합물을 55℃에서 2.5 시간 동안 교반하면, TLC는, 반응이 거의 완료됨을 나타내었다. 이후에 실온으로 냉각시켰다. 조 물질을 농축 건조시켰다. 오일성 잔사인, 디설파이드(749A)을 정제없이 사용하였다.

단계 2



THF중 디설파이드(749A; 7.5g, 36mmol)에 LiAlH<sub>4</sub>(2.76g, 72.7mmol, 2 당량)를 0℃에서 매우 서서히 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 포화된 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를, 백회색 고체가 나타날 때까지 적가하였다. 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시켰다. MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 여과하고 농축 건조시켰다. 이를 헥산중 2 내지 20% EtOAc를 사용하는 HPFC로 정제하여 알콜(749B; 6.81g)을 수득하였다. 수율 89%.

[0956] 단계 3



[0957]

[0958] 알콜(749B; 10g, 94.2mmol)에 3,4-디하이드로-2H-피란(8.8mL, 94.2mmol, 1 당량) 및 ZrO<sub>2</sub>(2.0g, 20% w/w)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고 hexan중 2 내지 10% EtOAc를 사용하는 HPFC로 정제하여 14.3g의 생성물(749C)을 수득하였다. 수율 80%.

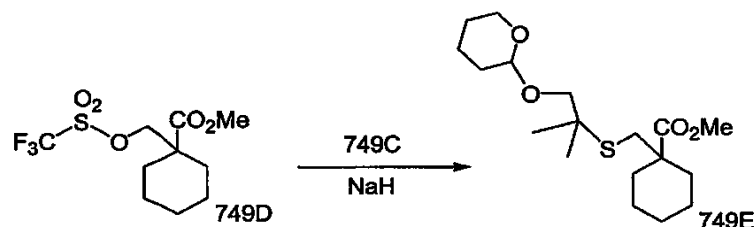
[0959] 단계 4



[0960]

[0961] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 알콜(108A; 3.0g, 17.4mmol, 1 당량)에 피리딘(2.4mL, 29.6mmol, 1.7 당량) 및 트리플릭 무수물(3.8mL, 22.6mmol, 1.3 당량)을 -20℃에서 가하였다. 반응물을 -20 내지 10℃에서 2시간 동안 교반하면 MS 및 TLC는, 반응이 완료됨을 나타내었다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수로 세척하였다. MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 이를 농축 건조시켜 설포네이트(749D; 5.21g)를 수득하였다. 수율 98%.

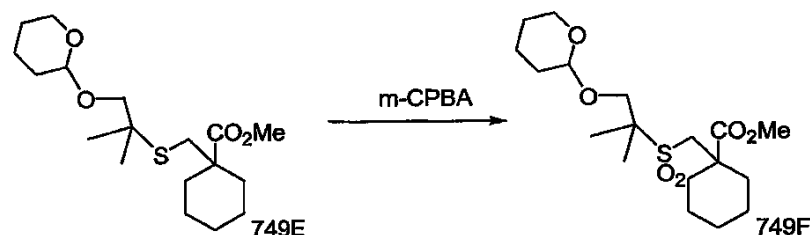
[0962] 단계 5



[0963]

[0964] 0℃에서 THF에 NaH(1.02g, 25.6mmol, 1.5 당량)에 이어 (749C; 4.88g, 25.6mmol, 1.5 당량)을 가하였다. 당해 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, (749D; 5.21 g, 17.1 mmol)을 0℃에서 가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하면, TLC는, 출발 물질이 존재하지 않음을 나타내었다. 이를 EtOAc 및 물로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 H<sub>2</sub>O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 이를 농축 건조시켰다. 이를 hexan중 2 내지 8% EtOAc로 HPFC에 의해 정제하여 생성물(749E; 5.89g)을 수득하였다. 수율 100%.

[0965] 단계 6

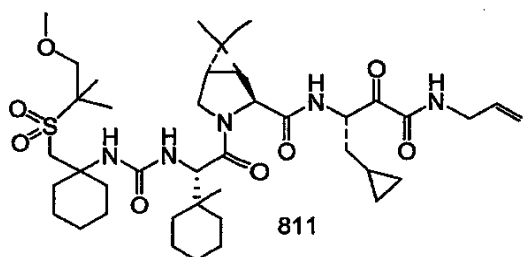


[0966]

[0967] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 설파이드(749E; 0.17g, 0.49mmol)에 NaHCO<sub>3</sub>(0.205g, 2.45mmol, 5 당량) 및 mCPBA(0.304g, 1.23mmol, 2.5 당량)을 0℃에서 가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하면, TLC 및 MS는, 반응이 완료됨을 나타내었다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시켰다. 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 이를 hexan중 5 내지 20% EtOAc를 사용하는 HPFC에 의해 정제하여 0.14g의 설포(749F)을 수득하였다. 수율 76%.

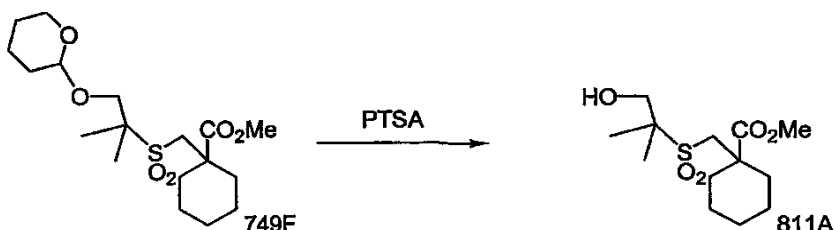
[0968] 메틸 에스테르(749F)를 상응하는 카복실산으로 전환시키고 후속적으로 이소시아네이트(실시예 108; 단계 5 및 6)를 화합물 749(실시예 792; 단계 7 및 8)로 전환시켰다.

[0969] 실시예 811:



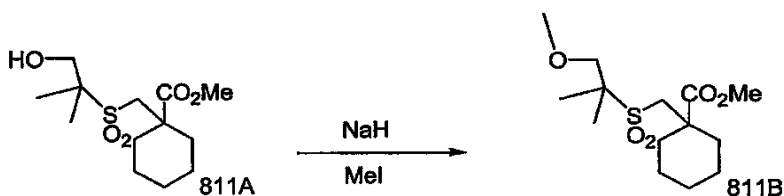
[0970]

[0971] 단계 1



[0972]

[0973] MeOH중 화합물 749F(70mg, 0.18mmol)에 pTsOH를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. MS는, 반응이 거의 완료되었음을 나타내었다. 이를 농축 건조시켰다. EtOAc로 희석시켰다. 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 헥산중 10 내지 40% EtOAc를 사용하는 HPFC에 의해 정제하여 52mg의 알콜(811A)을 수득하였다. 수율 99%.

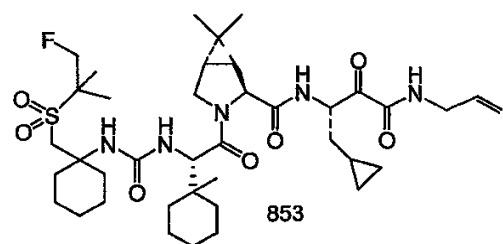


[0974]

[0975] 0℃에서 DMF중 NaH(88mg, 2.21 mmol, 1.3 당량)에 알콜(811A; 0.5g, 1.7mmol) 및 MeI(0.16mL, 2.56mmol, 1.5 당량)를 가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 교반하면 TLC는, 반응이 완료되지 않았음을 나타내었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. EtOAc로 희석시켰다. 물 및 염수로 세척하였다. MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 헥산중 2 내지 10 내지 40% EtOAc를 사용하는 HPFC에 의해 정제하여 에테르(811B; 0.283g)을 수득하였다. 수율 54%.

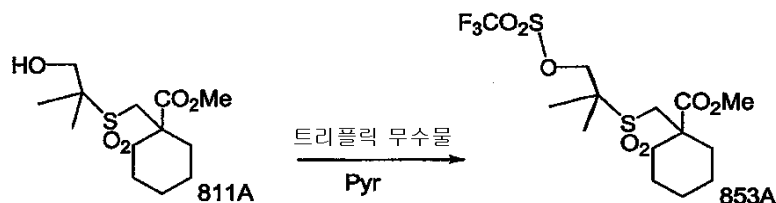
[0976] 메틸 에스테르(811B)를 상응하는 카복실산 및 후속적으로 이소시아네이트(실시예 108; 단계 5 및 6)로 전환시킬 수 있고 화합물 749(실시예 792; 단계 7 및 8)로 전환시킬 수 있다.

[0977] 실시예 853:



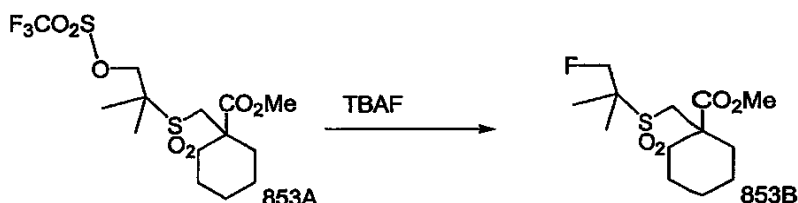
[0978]

단계 1



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>중 알콜(811A; 56mg, 0.19mmol, 1당량)에 피리딘(0.026mL, 0.32mmol, 1.7 당량) 및 트리플릭 무수물 (0.042mL, 0.25mmol, 1.3 당량)을 -20℃에서 가하였다. 반응물을 -20 ~ 10℃에서 2시간 동안 교반하면 MS 및 TLC는, 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이를 EtOAc로 희석시키고, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수로 세척하였다. 이를 농축 건조시켜 75.9 mg의 조 생성물(853A)을 수득하였다.

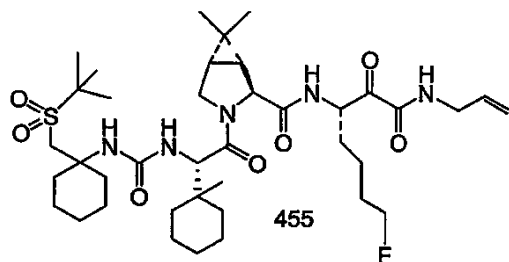
단계 2



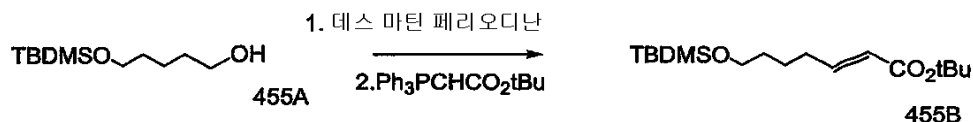
에테르중 화합물 853A(75.9mg, 0.18mmol, 1당량)에 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드(0.23mL, 0.23mmol, 1.3 당량)를 -150℃에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 에테르로 희석시키고, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 및 염수로 세척하였다. MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 헥산중 2 내지 10% EtOAc로 정제하여 32mg의 플루오라이드(853B)를 수득하였다. 수율 60%.

메틸 에스테르(853B)를 상응하는 카복실산 및 후속적으로 이소시아네이트(실시예 108; 단계 5 및 6)로 전환시킬 수 있고 화합물 749(실시예 792; 단계 7 및 8)로 전환시킬 수 있다.

실시예 455:



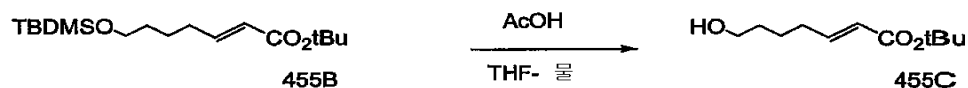
단계 1 및 2



단계 1 및 2('1개-포트')

데스-마틴 퍼요오디난(21.35g)을 디클로로메탄(100ml)중 알콜(455A; 10.00g)의 용액에 가하고 45분 동안 교반한 후, 포스포란(17.42g)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 수성 티오황산나트륨 및 EtOAc 사이에 분배하고 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고, 감압하에 농축시켰다. 헥산을 잔사에 가하고 수득되는 현탁액을 2시간 동안 격렬하게 교반하고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고 용출제로서 EtOAc-헥산(1:99)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적인 알켄 (455B; 7.33g)을 황색 오일로서 수득하였다.

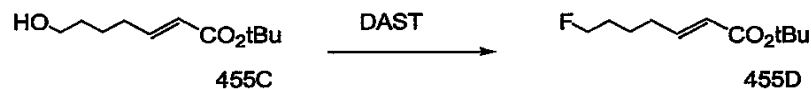
[0992] 단계 3



[0993]

[0994] 아세트산(26ml)을 THF(6ml) 및 물(14ml)중 실릴 에테르의 용액에 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 포화된 수성 중탄산나트륨사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 용출제로서 EtOAc-헥산(1:5)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서의 알콜(455C; 4.46g)을 수득하였다.

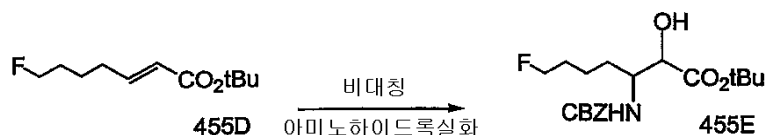
[0995] 단계 4



[0996]

[0997] DAST(1.32ml)를 -78℃에서 질소의 대기하에 디클로로메탄(50ml)중 알콜(455C; 2.00g)의 교반 용액에 가하였다. 첨가가 완료되면 냉각 욕을 제거하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 휘발물을 감압하에 제거한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 플루오라이드(455D; 0.758g)를 수득하였다.

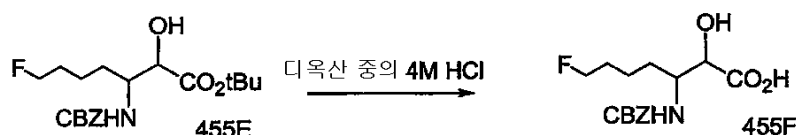
[0998] 단계 5



[0999]

[1000] n-PrOH(18ml) 중 벤질카바메이트(2.06g), 알켄(455D; 0.881 g), NaOH (0.537g), 새로이 제조한 tBuOCl(1.54ml), nPrOH(16ml)중 (DHQ)<sub>2</sub>PHAL(0.176g), 칼륨 오스메이트(0.065g) 및 문헌[참조: Angewandte Int. Ed. (Engl), 1996, 35, 2813]에 설정된 과정을 사용하여, 조 생성물을 형성시키고 이를 용출제로서 EtOAc-헥산(1:5)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적인 하이드록시아미드(455E; 0.892g)를 수득하였다.

[1001] 단계 6



[1002]

[1003] 디옥산(25ml)(알드리히 제조원)중 4M HCl을 t-Bu 에스테르(455E; 0.69g)에 가하고 수득되는 용액을 실온에서 2시간 동안 정치시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하여 카복실산(455F; 0.613g)을 수득하고, 이를 정제없이 후속 반응에서 사용하였다.

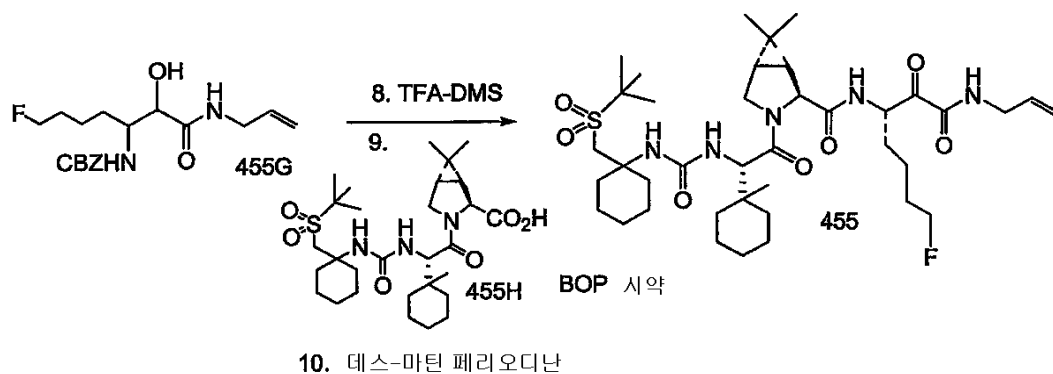
[1004] 단계 7



[1005]

[1006] Bop 시약(0.254g)에 이어 트리에틸아민(0.240ml)을 디클로로메탄(5ml)중 카복실산(455F; 0.15g) 및 알릴아민(0.043ml)의 혼합물에 가하고 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 용출제로서 EtOAc:헥산(7:3)을 사용하는 실리카 겔상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 아마이드(455G; 0.151g)를 수득하였다.

[1007] 단계 8, 9 및 10



[1008]

[1009] 단계 8

[1010] 벤질카바메이트(455G; 0.037g)에 TFA(2ml)에 이어 메틸설파이드(0.5ml)를 가하고 수득되는 용액을 실온에서 3시간 동안 정치시킨 후, 휘발물을 제거하였다. 조 반응 생성물을 정제없이 하기 단계 9에서 사용하였다.

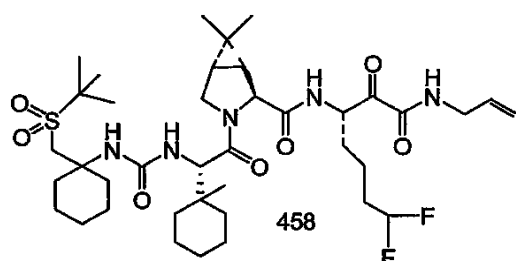
[1011] 단계 9

[1012] 단계 8로부터의 잔사에 디클로로메탄(3ml), 카복실산(455H; 0.050g), Bop 시약(0.047g) 및 최종적으로 트리에틸아민(0.044ml)을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키며 휘발물을 감압하에 제거하여 잔사를 수득하고 이를 정제없이 하기 단계 10에서 사용하였다.

[1013] 단계 10

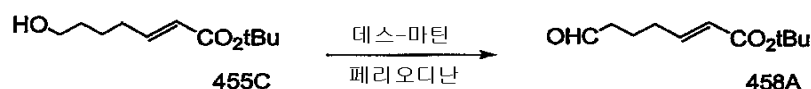
[1014] 단계 9로부터의 잔사에 디클로로메탄(3ml)에 이어 데스-마틴 페리오디난(0.075g)을 가하고 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 EtOAc 및 5% 수성 티오황산나트륨사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키며 휘발물을 감압하에 제거하였다. 조 반응 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 케토-아미드 (455; 0.0467g)를 수득하였다.

[1015] 실시예 458:



[1016]

[1017] 단계 1



[1018]

[1019] 디클로로메탄(20ml)중 알콜(455C; 1.66g)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(4.22g)을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 5% 수성 티오황산나트륨사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 휘발물을 감압하에 제거하여 알데하이드(458A; 0.775g)를 수득하고 이를 정제없이 사용하였다.



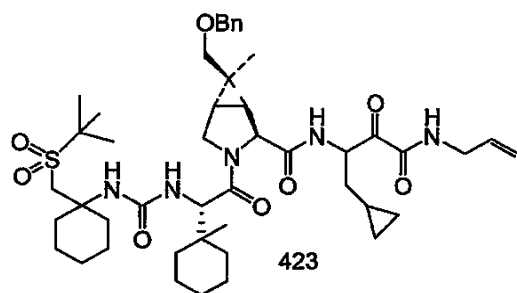
단계 2



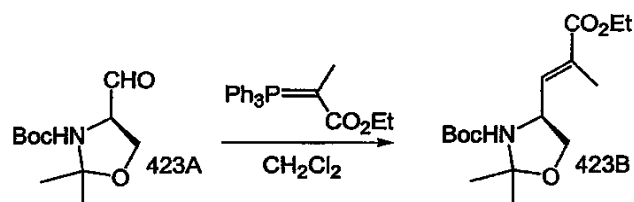
DAST(1.11ml)를 디클로로메탄(50ml)중 알데하이드(458A; 0.755g)의 교반 용액에 적가하면서 빙 욕속에서 질소 대기하에 냉각시켰다. 첨가를 완료한 후, 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적한 디플루오라이드(458B; 0.758g)를 수득하였다.

화합물 458B 및 실시예 455(단계 5 내지 10)에 요약된 과정을 사용하여 표적물 458을 수득하였다.

실시예 423:

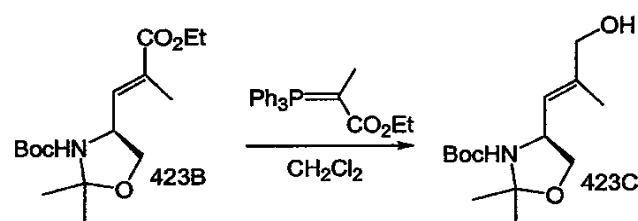


단계 1



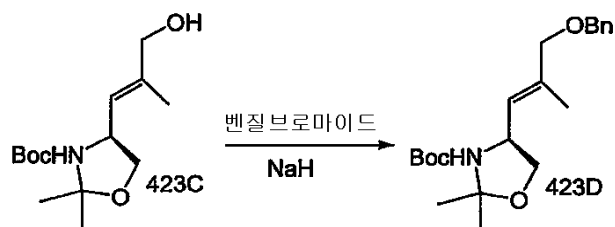
디클로로메탄(110mL)중 가너(Garner) 알데하이드(423A; 10.7g)의 용액에 (카브에톡시에틸리덴)트리페닐포스포란 (28.75g)을 가하고, 수득되는 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 헥산중 4 내지 10% ETOAC를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 목적한 알켄 (423B; 12.7g)을 수득하였다.

단계 2



디클로로메탄(20ml)중 에틸 에스테르(423B; 12.72g)의 용액에 -78℃에서 질소 대기하에 DIBAL-H(90ml의 디클로로메탄중 1M 용액)을 가하였다. 첨가가 완료되면 반응물을 당해 온도에서 추가로 30분 동안 및 실온에서 1시간 동안 유지시킨 후, MeOH(3ml), 포화된 수성 칼륨 나트륨 타르트레이트(3ml) 및 EtOAc를 가하였다. 유기 상을 분리하고, 1M 수성 HCl 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 헥산중 6 내지 35% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서의 알콜(9.06g)을 수득하였다.

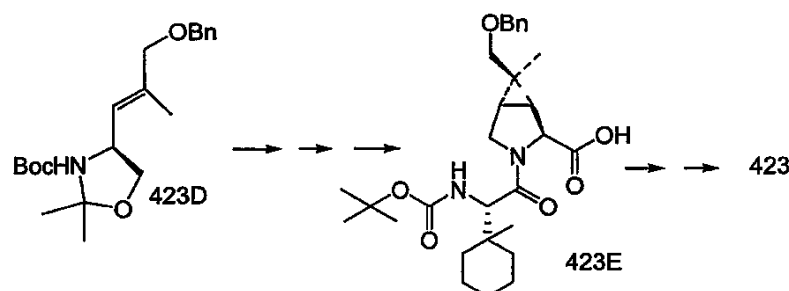
[1032] 단계 3



[1033]

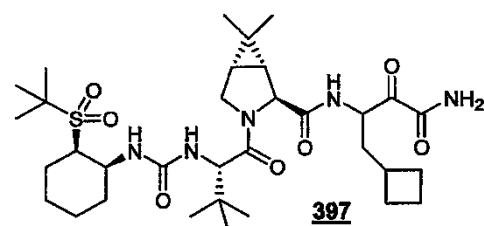
[1034] 무수 DMF(30ml)중 알콜(423C; 8.66g)의 용액에, 빙욕으로 냉각하면서, NaH(1.38g)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 45분 동안 유지시킨 후 벤질 브로마이드(5ml)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온시킨 후 에테르에 이어서 10% 수성 HCl을 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하여 잔사를 수득하고 이를 헥산중 8% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서의 벤질 에테르(8.10g)를 수득하였다.

[1035] 화합물 22.03을 화합물 22.01로 전환시키는 것에 대한 위에서 기술한 바와 유사한 과정을 사용하여, 화합물 423D를 화합물 423E로 전환시켰다.



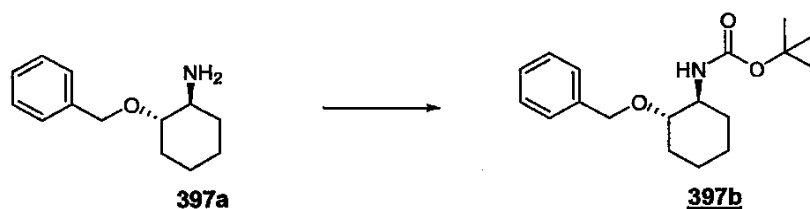
[1036]

[1037] 실시예 397:



[1038]

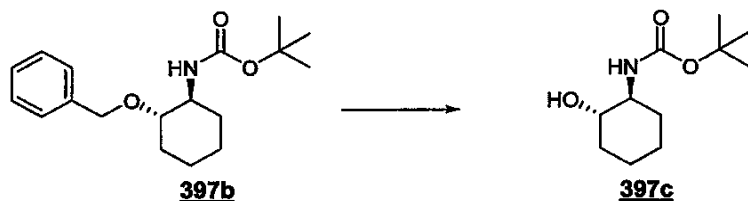
[1039] 단계 A



[1040]

[1041] 200ml의 무수 디클로로메탄중 벤질옥시사이클로헥실 아민 397a(10.6 g, 란캐스터(Lancaster) 제조원) 및 N-메틸 모르폴린(8.5 mL, d 0.920)의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 100mL의 무수 디클로로메탄중 Boc-무수물을 첨가 깔대기를 사용하여 15분에 걸쳐 가하였다. 첨가가 완료된 후, 냉각 욕을 제거하고 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 300 mL의 에테르 및 100 mL의 수성 1N HCl 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며, 감압하에 농축시켜 생성물 397b(15.7 g; 99 %)를 백색 고체로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

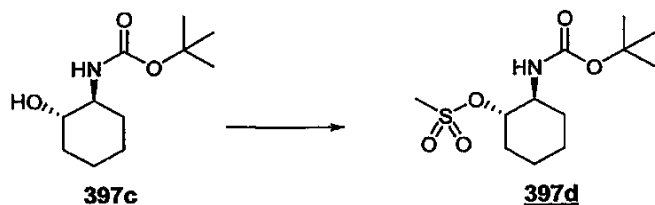
## [1042] 단계 B



[1043]

[1044] 20% 탄소상 팔라듐 디하이드록사이드(30 mol%; 10.8 g)를 300mL의 메탄올중 벤질 에테르 397b(15.7 g)의 용액에 가하였다. 이중 혼합물을 더 이상의 출발물질이 TLC(에틸 아세테이트/헥산; 2:8)에 의해 검출되지 않을 때까지 40 psi에서 가수소분해에 적용시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 추가로 정제하지 않고 생성물 397c(11.1 g; 99%)를 수득하였다.

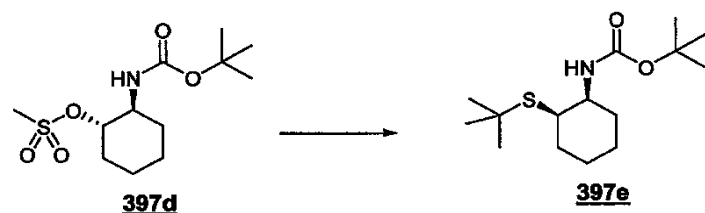
## [1045] 단계 C



[1046]

[1047] 피리딘(25.0 mL)을 0℃에서 300mL의 무수 디클로로메탄중 사이클로헥산을 397c의 용액에 가하였다. 100mL의 무수 디클로로메탄중 메탄설포닐 클로라이드(8.0 mL)를 15분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물이 균질한 황색 용액으로 변화하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 후 냉각 욕을 제거하였다. 반응물을 실온에서 약 3 시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 에테르(500 mL) 및 수성 1N HCl(100 mL)사이에 분배하였다. 유기 층을 수성의 포화된 중탄산나트륨(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 에틸 아세테이트/(헥산-디클로로메탄, 1:1); 0:10 내지 2:8)상에 서 크로마토그래피하여 백색 고체로서의 생성물 397d (9.7 g; 64 %)를 수득하였다.

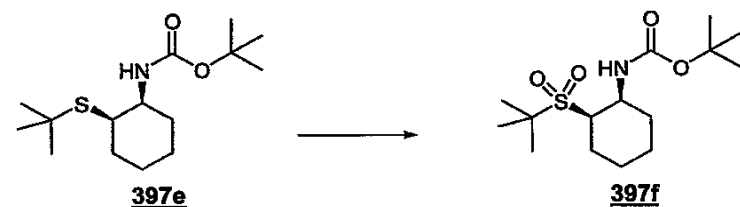
## [1048] 단계 D



[1049]

[1050] 250mL 들이 플라스크를 메실레이트 397d(3.0 g) 및 3급-부틸티올 나트륨 염(3.44 g)으로 충전시켰다. 당해 플라스크를 질소로 플러싱하고 100 mL의 무수 DMF를 가하였다. 수득되는 용액을 탈기(진공/질소-플러싱)하고 70 ℃로 가열하였다. 반응물의 유동을 TLC(에틸 아세테이트/헥산; 2:8)로 모니터하였다. 모든 출발 물질은 약 3 시간 내에 소모되었다. 반응 혼합물을 300mL의 에틸 아세테이트속에 용해하고 물(3 x 50 mL) 및 염수(1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 생성물 397e (2.78 g; 95 %)에 대해 추가의 정제는 수행하지 않았다.

## [1051] 단계 E

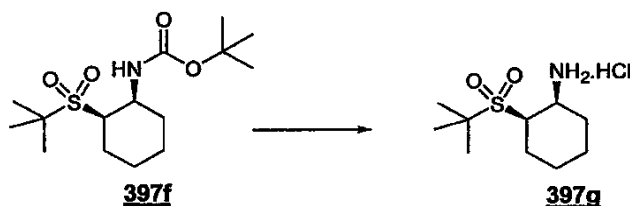


[1052]

[1053] 무수 디클로로메탄(60mL)중 설파이드 397e(10.22 mmol)의 용액을 m-CPBA(5.28 g; 60%)로 처리하였다. 균질한

혼합물을 45℃에서 약 3시간 동안 가열하였다. TLC 분석(에틸 아세테이트/헥산; 1:9)은, 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 20mL의 에테르속에 용해하고 티오황산나트륨 수용액으로 0℃에서 처리하였다. 혼합물을 에테르(350 mL)로 희석시키고 중탄산나트륨 포화 수용액위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 3:97 내지 2:8)상에서 크로마토그래피하여 백색 고체로서의 생성물 397f(2.45 g; 75 %)을 수득하였다.

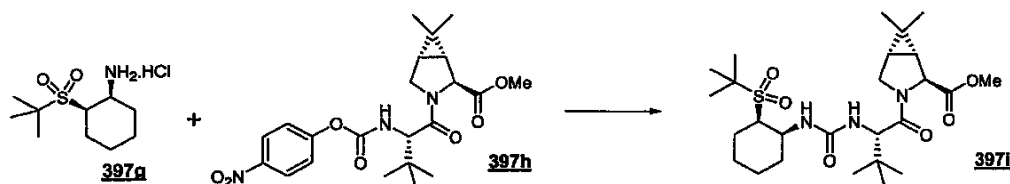
[1054] 단계 F



[1055]

[1056] N-Boc 보호된 아민 397f(2.43 g)을 디옥산중 20 mL의 4M HCl 속에 용해하였다. 혼합물을 실온에서 TLC 분석(에틸 아세테이트/헥산; 2:8)에 의해 측정된 것으로서 모든 출발 물질이 소모될 때까지 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 모든 휘발물을 감압하에 제거하여 백색 고체로서의 생성물 397g(1.90 g; 98 %)을 수득하였다.

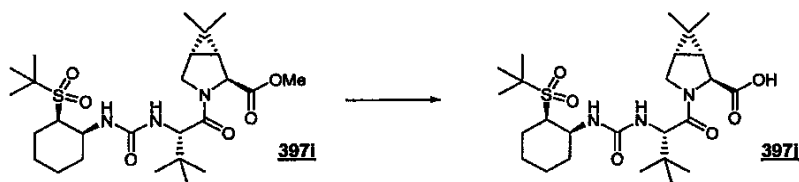
[1057] 단계 G



[1058]

[1059] 10mL의 아세토니트릴중 p-니트로페닐카바메이트 397h(640 mg)의 용액을 아민 하이드로클로라이드 397g(350 mg)로 처리하였다. N-메틸모르폴린(0.37 mL, d 0.920)을 이중 혼합물에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. TLC 분석(아세톤/헥산; 2:8)으로 측정된 것으로서, 반응은 7시간 후 완료되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 150 mL의 디클로로메탄속에 용해시키고 수성 1N HCl(1 x 30 mL) 및 수성의 포화된 중탄산나트륨(2 x 30 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 1:9 내지 4:6)상에서 정제하여 백색 고체로서의 생성물 397i(625 mg; 87 %)를 수득하였다.

[1060] 단계 H



[1061]

[1062] 15 mL의 THF/MeOH/물(1:1:1)의 혼합물중 메틸 에스테르 397i(610 mg)의 용액을 수산화리튬 일수화물(121 mg)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 교반하고 TLC(아세톤/헥산; 3:7)로 모니터하였다. 3시간 후, 모든 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 30 mL의 수성 1N HCl 및 100 mL의 디클로로메탄사이에 분배하였다. 수성 층을 디클로로메탄(2 x 30 mL)으로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켜 백색 고체로서의 생성물 397j(570 mg; 96 %)을 수득하였다.



[1066]            단계 J



[1069] 실시예 398:



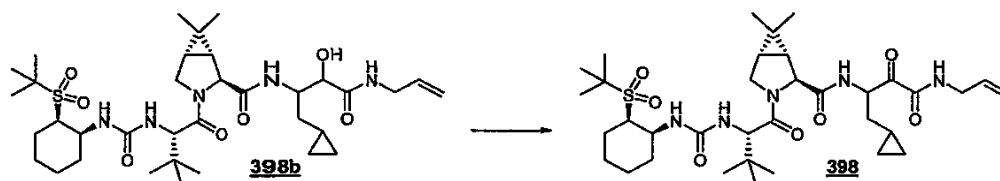
[1071]            단계 A



- 277 -

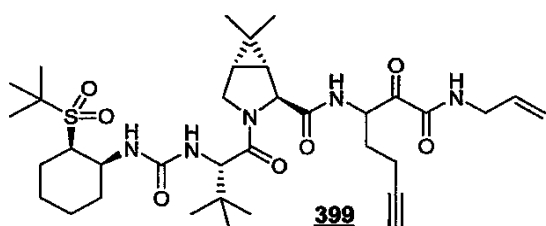
생성물 398b(115 mg; 86 %)을 수득하였다.

단계 B

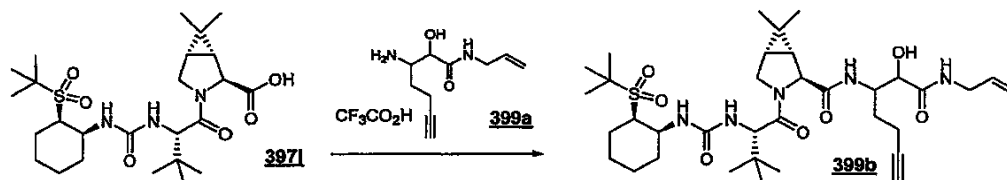


10mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 398b(115 mg)의 용액을 데쓰-마틴 퍼요오디난(210 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 아황산나트륨 수용액(10 mL) 및 수성의 포화된 중탄산나트륨(10 mL)으로 처리하고 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 2:8 내지 5:5)상에서 크로마토그래피하여 백색 고체로서의 생성물 398(60 mg; 53 %)을 수득하였다.  $C_{35}H_{58}N_5O_7S$   $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 692.4057, 실측치: 692.4081.

실시예 399:

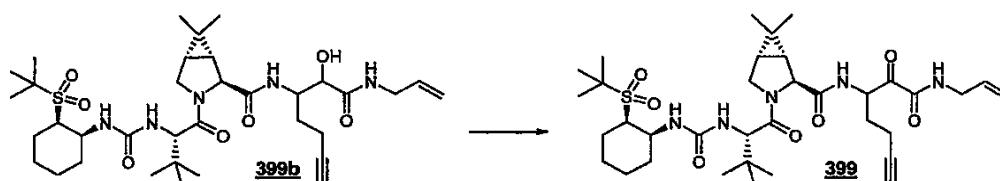


단계 A



2mL의 무수 디클로로메탄 및 2mL의 무수 DMF중 산 397j(100 mg)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(106 mg)로 처리하였다. 1mL의 디클로로메탄중 아민 염 399a (0.252 mmol) 및 N-메틸 모르폴린(0.09 mL, d 0.920)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 모든 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 100 mL의 에틸 아세테이트에 용해하였다. 유기 층을 수성 1N HCl(15 mL), 수성의 포화된 중탄산나트륨(15 mL), 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켜 목적 생성물 399b(85 mg; 63 %)를 수득하였다.

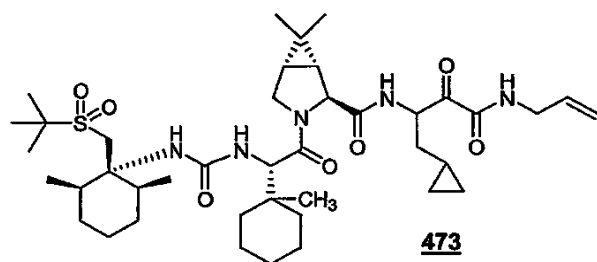
단계 B



10mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 399b(85 mg)의 용액을 데쓰-마틴 퍼요오디난(157 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10mL) 및 수성의 포화된 중탄산나트륨(10 mL)으로 처리하고 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 2:8 내지 4:6) 상에서 크로마토그래피하여 백색 고체로서의 생성물 399(50 mg; 60 %)를 수득하였다.

$C_{33}H_{55}N_6O_7S$   $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 679.3853, 실측치: 679.3834.

실시예 473:



단계 A



시스-2,6-디메틸-1-메틸렌 사이클로헥산(3.0 g, 캠삼프 캄파니(ChemSamp Co.) 제조원)을 150mL의 디클로로메탄 중 고체 중탄산나트륨(6 당량, 12.19 g)의 교반 현탁액에 가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 150mL의 디클로로메탄중 70% m-CPBA(3 당량, 17.4 g)의 슬러리를 소 부분씩 가하였다. 첨가가 완료된 후, 냉각 욕을 제거하고 혼합물을 약 2시간 동안 교반하였다. 과량의 m-CPBA를 0℃에서 티오황산나트륨 포화 수용액을 조심스럽게 첨가하여 퀀칭시켰다. 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액(100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 로타랩(빙수 욕을 사용하였다)속에서 농축시켰다. 잔사를 에테르(80 mL) 및 헥산(120 mL)속에 용해하고 중탄산나트륨 포화 수용액으로 수회 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며, 감압(빙수 욕)하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구매: 에테르/헥산; 0:10 내지 8:92)상에서 크로마토그래피하여 무색 오일로서의 생성물 473b (3.0 g; 90 %)를 수득하였다.

단계 B



80mL의 메탄올중 에폭사이드 473b(3 g) 및 염화암모늄(5 당량, 5.72 g)의 이중 혼합물을 나트륨 아지드(5 당량, 7.17 g)으로 처리하고 65℃에서 3시간 동안 가열하였다. TLC 분석은, 일부 출발 물질이 존재함을 나타내었으며 추가의 염화암모늄(1.5 당량, 1.71 g) 및 나트륨 아지드(1.5 당량, 2.15 g)를 가하였다. 혼합물을 밤새 가열(65℃)하였다. 반응 혼합물을 30mL의 물로 희석시키고 에테르(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구매: 에테르/헥산; 0:10 내지 2:8)상에서 크로마토그래피하여 무색 오일로서 상응하는 부분입체 이성체 생성물 473b(2.73 g; 71 %)을 수득하였다.

단계 C

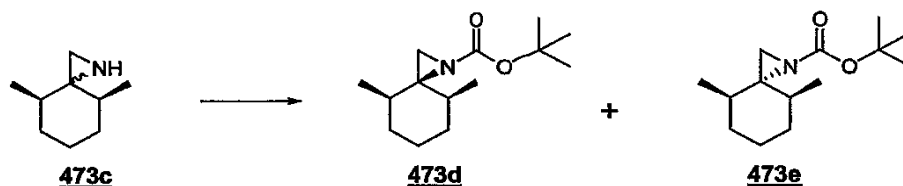


50mL의 아세트니트릴중 아지도알콜 473b(1.73 g)의 용액을 트리페닐포스핀(1.1 당량, 2.69 g)으로 처리하고 1시간 동안 재환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 실리카 겔(구매: 에테르/헥산; 5:5 내지



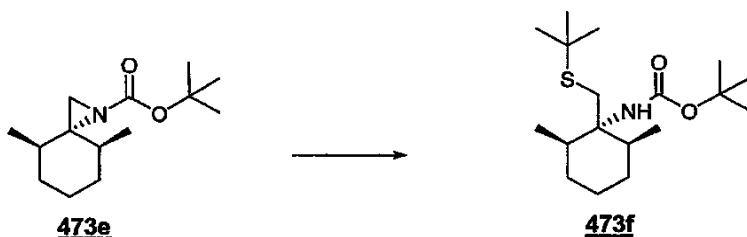
9:1)상에서 크로마토그래피하여 목적한 아지리딘 생성물 473c(2.0 g; 98 %)을 수득하였다.

단계 D



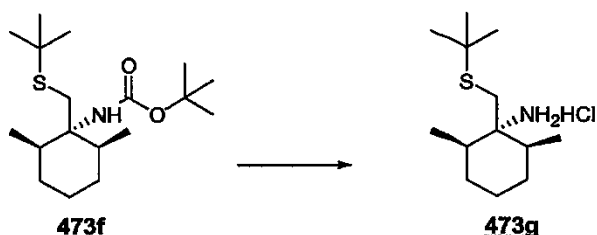
무수 디클로로메탄(50mL)중 아지리딘 473c(대략 1.5 g)의 용액을 0℃로 냉각시키고 50mL의 무수 디클로로메탄중 디-3급-부틸디카보네이트(1.3 당량, 3.0 g)로 처리하였다. N-메틸모르폴린(2.5 당량, 2.9 mL, d 0.920)을 적 가하고 혼합물을 밤새 교반하였다(온도: 0 내지 25℃). 혼합물을 에테르(300 mL)로 희석시키고 수성 1M HCl(100 mL), 수성의 포화된 중탄산나트륨(80 mL) 및 염수(80 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 에테르/헥산; 0:10 내지 1:9)상에서 크로마토그래피하여 선명한 오일(970mg)로서의 생성물 473d 및 473e를 수득하였다.

단계 E



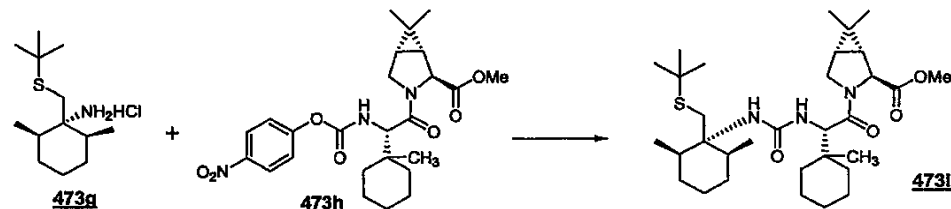
20mL 들이 바이알(vial)에 20mL의 무수 DMF중 N-Boc-아지리딘 473e(469 mg) 및 나트륨 3급-부틸티올레이트(2 당량, 438 mg)의 용액을 충전시켰다. 반응을 극조단파 오븐에서 130℃로 30분 동안 수행하였다. 반응 혼합물을 100mL의 에테르로 희석시키고 물(3 x 30 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 헥산 내지 에테르/헥산, 4:96)상에서 크로마토그래피하여 백색 고체로서 생성물 473f(140 mg) 및 반응하지 않은 출발 물질(120 mg)을 수득하였다.

단계 F



N-Boc 보호된 아민 473f(140 mg)을 디옥산 중의 10mL의 4M HCl 용액속에 용해시켰다. 수득되는 용액을 실온에서 30분 동안 모든 출발 물질이 TLC 분석(에테르/헥산; 5:95)으로 측정된 것으로서 소모될 때까지 교반하였다. 모든 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 고 진공하에 3시간 동안 두어 백색 고체로서의 생성물 473g (112 mg; 98 %)을 수득하였다.

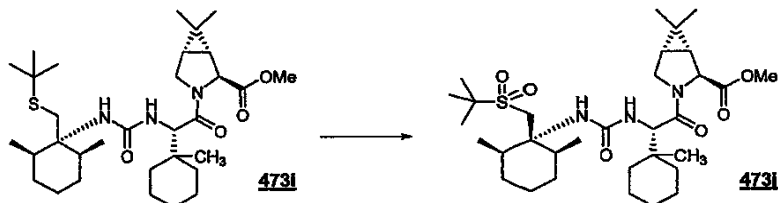
단계 G





[1107] 3mL의 아세트니트릴중 p-니트로페닐카바메이트 473h(1.05 당량, 212 mg)의 용액을 2mL의 아세트니트릴중 아민 하이드로클로라이드 473g(110 mg)로 처리하였다. N-메틸모르폴린(2.5 당량, 0.11 mL, d 0.920)을 가하고 수득 되는 황색 용액을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 100 mL의 디클로로메탄속에 용해하고 수성 1N HCl(1 x 20 mL) 및 중탄산나트륨 포화 수용액(2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔(구배: 헥산 내지 아세톤/헥산, 2:8)상에서 정제하여 생성물 473i(150 mg; 63 %)를 수득하였다.

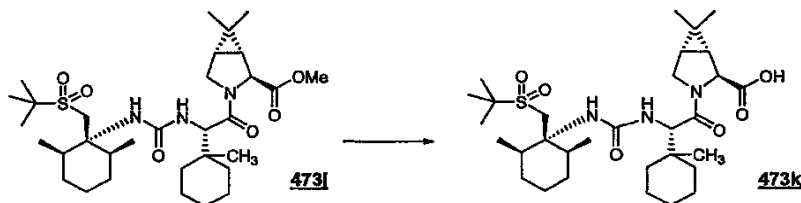
[1108] 단계 H



[1109]

[1110] 무수 디클로로메탄(15mL)중 설페이드 473i(150 mg)의 용액을 60% m-CPBA(3 당량, 134 mg)으로 처리하였다. 균 질한 혼합물을 약 1.5시간 동안 45℃에서 가열하였다. 과량의 m-CPBA를 티오황산나트륨 수용액(20 mL)을 첨가 하여 퀀칭시키고 교반을 10분 동안 지속하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(20mL)을 가하고 생성물을 에틸 아세 테이트(100 mL)에 용해시켰다. 유기 층을 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트(80 mL)속에 용해하였다. 유기 층을 중탄산나트륨 포화 수용액(3 x 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조 시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 에틸 아세테이트/헥산; 1:3 내지 5:5)상에서 크로마토 그래피하여 무색 오일로서의 생성물 473j(120 mg; 76%)를 수득하였다.

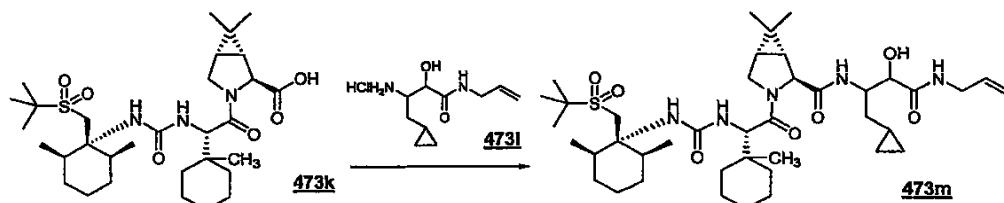
[1111] 단계 I



[1112]

[1113] THF/물/MeOH의 1:1:1 혼합물 10mL 중의 메틸 에스테르 473j(110 mg)의 용액을 0℃로 냉각시키고 수산화리튬 일 수화물(2.5 당량, 19 mg)로 처리하였다. 냉각 욕을 30분 후에 제거하고 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 모든 출발 물질이 TLC 분석(에틸 아세테이트/헥산; 3:7)에 의해 측정된 것으로서 소모될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 20mL의 수성 1M HCl(혼합물의 pH = 1)로 처리하고 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성 잔사 를 디클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켜 선명한 오일로서의 생성물 473k(105 mg; 98 %)를 수득하였다.

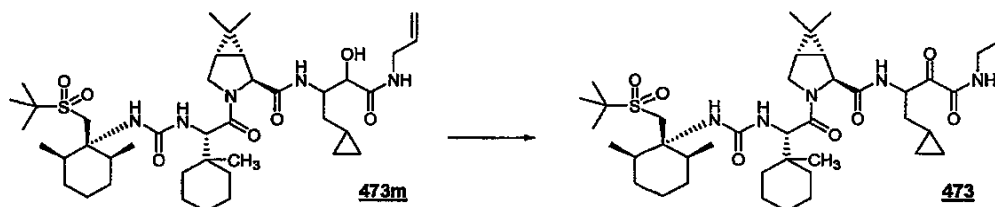
[1114] 단계 J



[1115]

[1116] 2mL의 디클로로메탄 및 1mL의 무수 DMF중 산 473k(50 mg)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 44 mg)로 처리하였다. 아민 염(1.3 당량, 25 mg)을 가한 후 N-메틸모르폴린(4 당량, 0.036 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다(온도 0 내지 25℃). 모든 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 50mL의 에틸 아 세테이트에 용해하였다. 유기 층을 물(20 mL), 수성 1M HCl(10 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL), 및 염 수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물 473m(64 mg)을 추가의 정제없이 사용하였다.

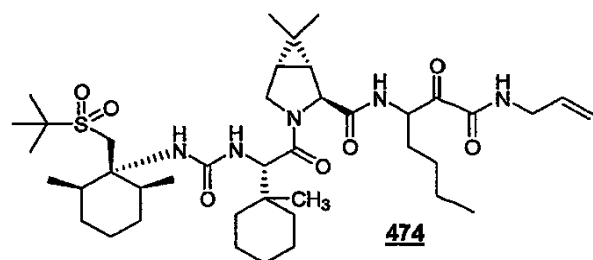
[1117] 단계 K



[1118]

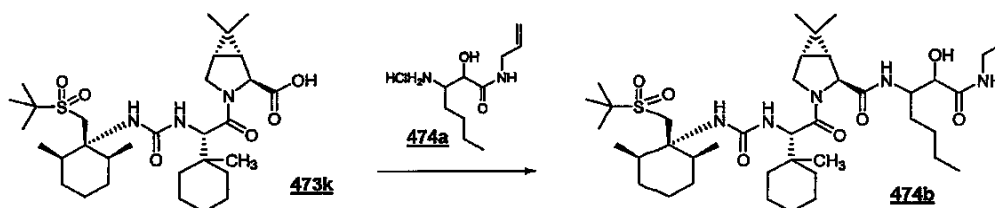
[1119] 10mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 473m(0.083 mmol)의 용액을 데쓰-마틴 퍼요오디난(2.0 당량, 70 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10 mL)으로 처리하고 5분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(20 mL)을 또한 가하고 추가로 10분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 1:9 내지 4:6)상에서 크로마토그래피하여 백색 고체로서의 생성물 473(40 mg; 2개 단계의 경우 62%)을 수득하였다.  $C_{41}H_{68}N_5O_7S$   $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 774.4839, 실측치: 774.4834.

[1120] 실시예 474:



[1121]

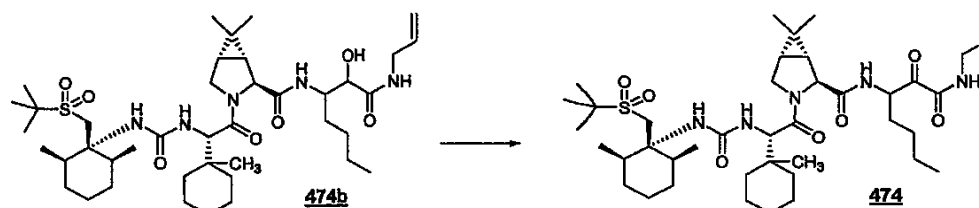
[1122] 단계 A



[1123]

[1124] 2mL의 무수 디클로로메탄 및 1mL의 무수 DMF중 산 473k(50 mg)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 44 mg)로 처리하였다. 아민 염 474a(1.3 당량, 25 mg)를 가한 후 N-메틸모르폴린(4 당량, 0.036 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다(온도 0 내지 25℃). 모든 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 50mL의 에틸 아세테이트속에 용해하였다. 유기 층을 물(20 mL), 수성 1M HCl (10 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물 474b (65 mg)를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1125] 단계 B

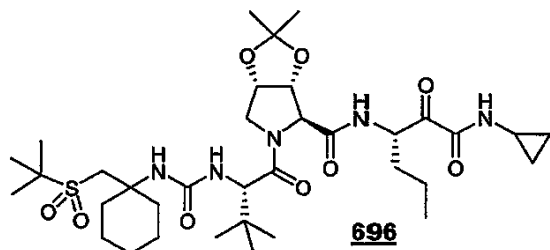


[1126]

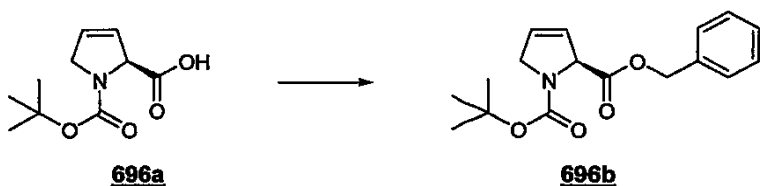
[1127] 10mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 474b(0.083 mmol)의 용액을 데쓰-마틴 퍼요오디난(2.0 당량, 70 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10 mL)으로 처리하고 5분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(20 mL)을 또한 가하고 추가로 10분 동안 계속

속 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 1:9 내지 4:6)상에서 크로마토그래피하여 백색 고체로서의 생성물 474(40 mg; 2개 단계의 경우 62%)를 수득하였다.  $C_{41}H_{70}N_5O_7S$   $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 776.4995, 실측치: 776.5005.

실시예 696:

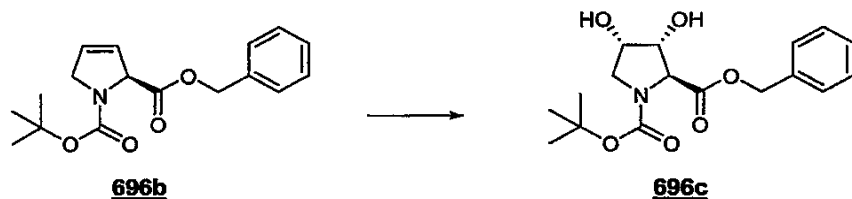


단계 A



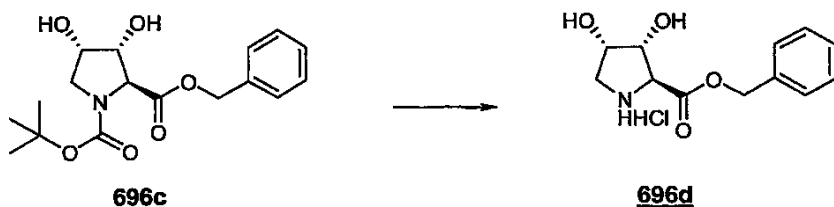
140mL의 무수 DMF중 산 696a(3.0g)의 용액을 0℃로 냉각시키고 탄산세슘(1.1 당량, 5.04g)으로 처리한 후 벤질 브로마이드(1.2 당량, 2.00 mL, d 1.438)을 가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다(온도 0 내지 25 ℃). 혼합물을 에틸 아세테이트(350mL)로 희석시키고 물(3 x 50mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 헥산 내지 에틸 아세테이트/헥산; 25:75)상에서 크로마토그래피하여 선명한 오일로서의 생성물 696b(3.82g; 90%)를 수득하였다.

단계 B



3급-부탄올(20mL)중 N-메틸모르폴린-N-옥사이드(1.3 당량, 1.9 g), THF (7 mL) 및 물(3.5 mL)의 용액을 아르곤 대기하에 사산화오스뎀(0.1 당량, 318 mg)으로 처리하였다. 수득되는 담황색 용액을 5분동안 교반한 후 30 mL의 THF중 벤질 에스테르 696b (3.8 g)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔의 짧은 경로를 통해 여과하고 고체를 에틸 아세테이트(500 mL)로 세척하였다. 유기 층을 염수(80 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 2:8 내지 55:45)상에서 크로마토그래피하여 생성물 696c(3.5 g; 83 %)을 페이스트로서 수득하였다.

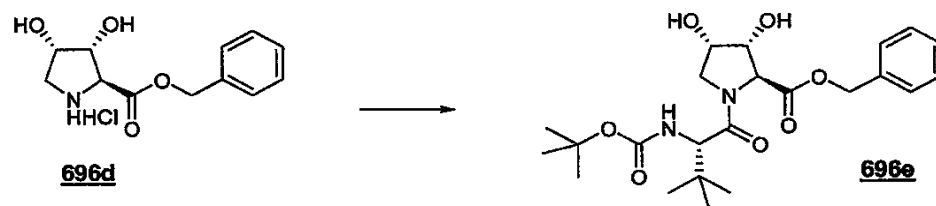
단계 C



N-Boc 아민 696c(3.5 g)을 디옥산 중의 60mL의 4M HCl 속에 용해하였다. 수득되는 용액을 실온에서 약 2시간

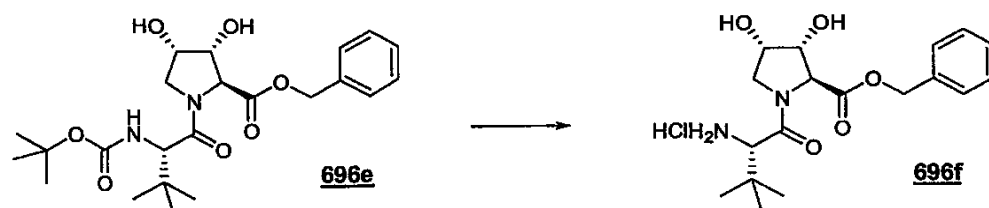
동안 교반하였다. 모든 휘발물을 감압하에 제거하여 생성물 696d(2.8 g; 98 %)를 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 D



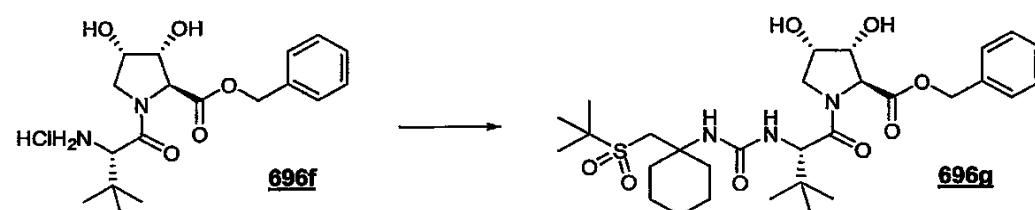
100mL의 무수 디클로로메탄 및 20mL의 무수 DMF중 N-Boc-3급-부틸 글리신(2.15 g)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 4.96 g)로 처리하였다. 아민 염 696d(1.1 당량, 2.8 g)을 30 mL의 DMF 속에 가하고 N-메틸 모르폴린(4 당량, 4.08 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 밤새 교반하였다. 모든 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 300 mL의 에틸 아세테이트속에 용해하였다. 유기 층을 물(1 x 100 mL), 수성 1M HCl(100 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(에틸 아세테이트/헥산; 6:4)상에서 크로마토그래피하여 생성물 696e(3.29 g; 79 %)을 무색 오일로서 수득하였다.

단계 E



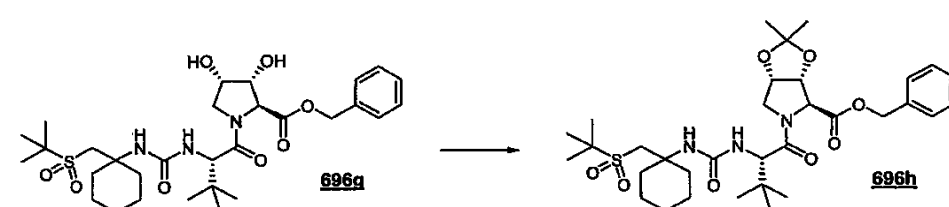
N-Boc 아민 696e(1.24 g)을 디옥산중 30 mL의 4M HCl속에 용해하였다. 수득되는 용액을 실온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 모든 휘발물을 감압하에 제거하여 생성물 696f(1.06 g; 98 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

단계 F



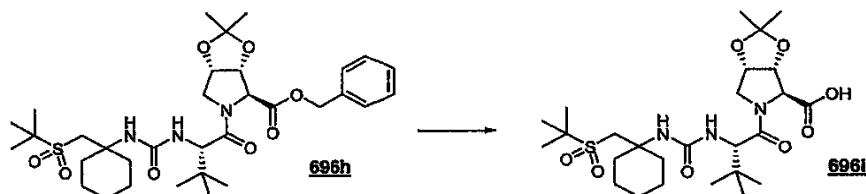
N-메틸 모르폴린(1.3 당량, 0.39 mL, d 0.920)을 50mL의 디클로로메탄중 아민-디올 696f(1.06 g)의 이중 혼합물에 가하였다. 5분 후, 이소시아네이트(1.05 당량, 톨루엔중 9.63 mL의 0.3M 용액)를 가하였다. DMF(5 mL)를 또한 가하고 슬러리를 실온에서 교반하였다. 당해 혼합물을 선명한 균질 용액으로 전환(4시간에 걸쳐)시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석시키고 수성 1M HCl로 세척하였다. 수성 층을 100 mL의 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구매: 아세톤/헥산; 3:7 내지 6:4) 상에서 크로마토그래피하여 무색 오일로서의 생성물 696g(1.6 g; 98 %)을 수득하였다.

단계 G



[1150] 디올 696g(1.5 g)의 용액을 2,2-디메톡시프로판(2 당량, 0.6 mL, d 0.847) 및 촉매량의 피리딘 p-톨루엔설폰산(0.1 당량, 62 mg)으로 처리하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 200 mL의 에틸 아세테이트로 희석시키고 50 mL의 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 5:95 to 35:65)상에서 크로마토그래피하여 생성물 696h(1.33 g; 83 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

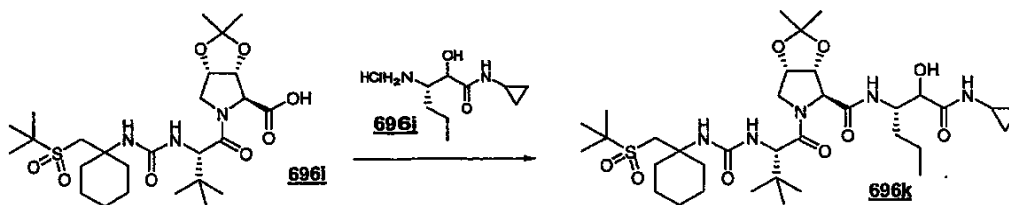
[1151] 단계 H



[1152]

[1153] 벤질 에스테르 696h (1.33 g)를 70 mL의 에틸 아세테이트 속에 용해시키고 탄소상 20% 팔라듐 디하이드록사이드 (0.1 mol%; 144 mg)로 처리하였다. 이중 혼합물을 50 psi에서 3시간 동안 가수소반응시켰다. 혼합물을 200 mL의 디클로로메탄으로 희석시키고 셀라이트의 짧은 통로를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 생성물 696i(1.14 g; 98 %)를 백색 고체로서 수득하였다.

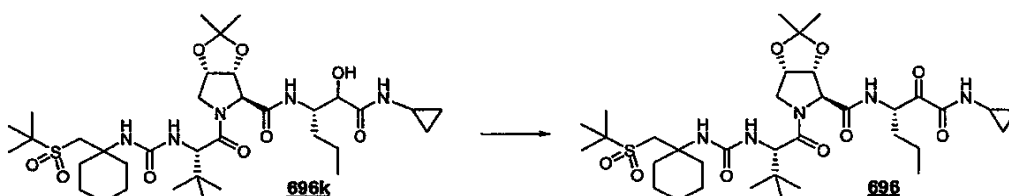
[1154] 단계 I



[1155]

[1156] 3 mL의 무수 디클로로메탄 및 3 mL의 무수 DMF중 산 696i(100 mg)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 93 mg)로 처리하였다. 아민 염 696j(1.2 당량, 47 mg)에 이어 N-메틸모르폴린(4 당량, 0.08 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다(온도 0 내지 25℃). 모든 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 50 mL의 에틸 아세테이트 속에 용해하였다. 유기 층을 물(10 mL), 수성 1M HCl (10 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL), 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물 696k를 추가의 정제없이 사용하였다.

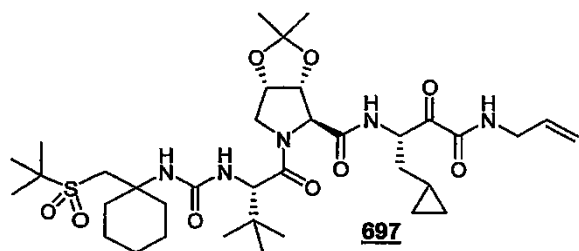
[1157] 단계 J



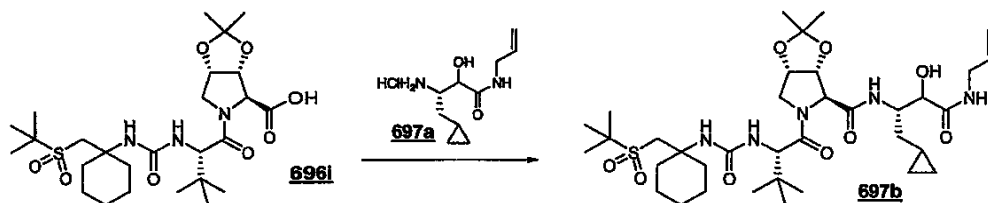
[1158]

[1159] 10 mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 696k(0.178mmol)의 용액을 테쓰-마틴 퍼요오디난(2.0 당량, 150 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10 mL)으로 처리하고 5분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL)을 또한 가하고 추가로 10분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 15:85 내지 1:1)상에서 크로마토그래피하여 생성물 696(120 mg; 93 %)을 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{35}H_{60}N_5O_9S$   $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 726.4112, 실측치: 726.4128.

실시예 697:

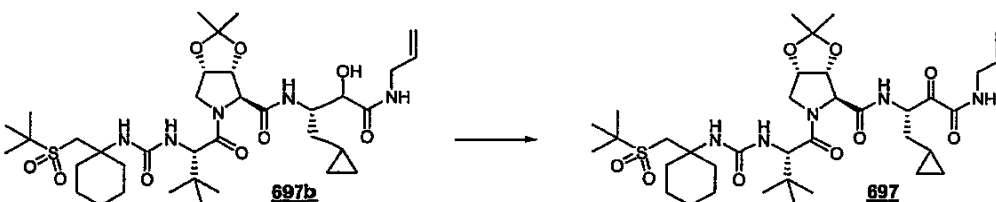


단계 A



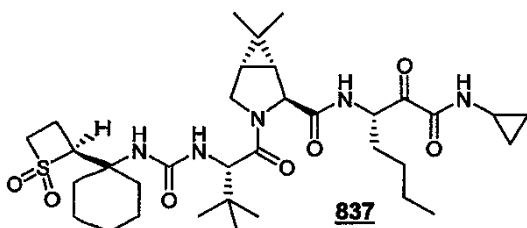
3 mL의 무수 디클로로메탄 및 3 mL의 무수 DMF중 산 696i (100 mg)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 93 mg)로 처리하였다. 아민 염 697a (1.2 당량, 50 mg)에 이어 N-메틸모르폴린(4 당량, 0.08 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다(온도 0 내지 25℃). 모든 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 50 mL의 에틸 아세테이트 속에 용해하였다. 유기 층을 물(10 mL), 수성 1M HCl (10 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL), 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물 697b를 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 B

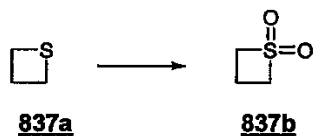


10 mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 697b(0.178mmol)의 용액을 테쓰-마틴 피요오디난(2.0 당량, 150 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10 mL)으로 처리하고 5분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL)을 또한 가하고 추가로 10분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시켰다. 잔사를실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 15:85 내지 1:1)상에서 크로마토그래피 하여 생성물 697(120 mg; 91 %)을 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{36}H_{60}N_5O_9S$   $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 738.4112, 실측치: 738.4092.

실시예 837:



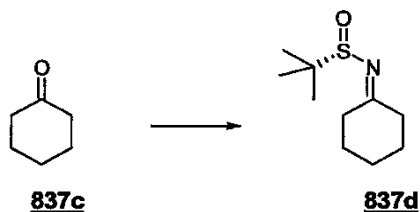
[1170] 단계 A



[1171]

[1172] 200 mL의 디클로로메탄중 티에탄(10 g, 9.727 mL, d 1.028, 알드리히 제조원)을 디클로로메탄(400mL)중 m-클로로퍼옥시벤조산(2.3 당량, 76 g의 70% m-CPBA)의 슬러리로 0℃에서 처리하였다. 냉각 욱을 제거하고 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(400 mL) 속에 용해하고 용액을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 완전히 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 생성물 837b를 수득하였다.

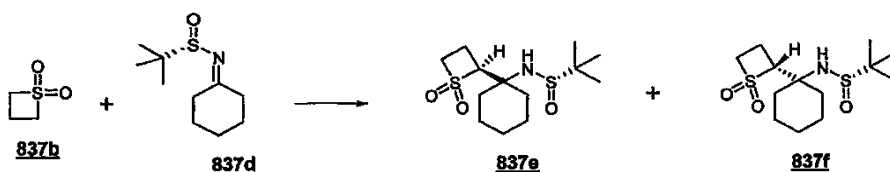
[1173] 단계 B



[1174]

[1175] 티탄 테트라에톡사이드(2 당량, 24.2 mL, d 1.088)를 150mL의 무수 THF중 사이클로헥사논(1.2 당량, 7.18 mL, d 0.947)의 용액에 질소 대기하에 가하였다. 5분 후, 50 mL의 THF중 3급-부탄설피닐아미드(7.0 g, 알드리히 제조원)를 적가하였다. 혼합물을 60℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 동일한 용적의 중탄산나트륨 포화 수용액내로 신속히 교반하면서 붓고 즉시 여과기 화트만지(filter paper whatman) #1를 통해 여과하였다. 여과기 케이크를 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 여액내 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 포화 수용액(100 mL)으로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(에틸 아세테이트/헥산; 3:7)상에서 크로마토그래피하여 생성물 837d (7.5 g; 55 %)을 무색 오일로서 수득하였다. 당해 생성물을 불활성 대기하에 -20℃에서 유지시킨다.

[1176] 단계 C

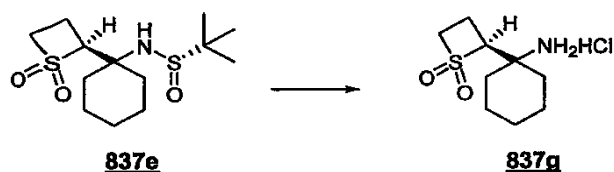


[1177]

[1178] n-부틸 리튬(1.1 당량, 사이클로헥산중 7.6 mL의 1.6M 용액)을 100mL의 무수 THF중 설피론 837b(1.15 당량, 1.35 g)의 냉각된(-78℃) 용액에 무수 대기하에 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 당해 온도에서 교반한 후 케놀라를 통해 예비-냉각시킨(-78℃) 100mL의 무수 THF중 설피닐이민 837d(2.23 g)의 용액으로 이전시키고 TLC(아세톤/헥산; 3:7)로 모니터하였다. 모든 설피닐이민 837d 출발 물질이 2시간내에 소모되었다. 반응을 염화암모늄 포화 수용액(5mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 혼합물을 실온으로 되도록 하고 에틸 아세테이트(200 mL) 및 중탄산나트륨 포화 수용액(80 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 60 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 디클로로메탄 내지 아세톤/디클로로메탄; 3:7) 상에서 크로마토그래피하여 상응하는 부분입체이성체 생성물 837e 및 837f를 1.4:1 혼합물(1.64 g; 50 % 배합 수율)을 수득하였다.



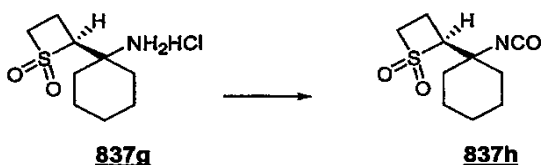
[1179] 단계 D



[1180]

[1181] 설핀아미드 837e(910 mg)를 50 mL의 메탄올 속에 용해시키고 디옥산중 20 mL의 4M HCl 용액으로 처리하였다. 혼합물을 모든 출발 물질이 TLC(아세톤/헥산; 1:9)으로 측정된 것으로서 소모될 때까지 약 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켰다. 디클로로메탄(10 mL)을 가하여 균질 용액을 제조한 후 에테르를 가하면(80 mL) 흰색 침전물이 형성되었다. 아민 하이드로클로라이드 생성물 837g(700 mg; 98 %)을 백색 고체로서 여과에 의해 회수하였다.

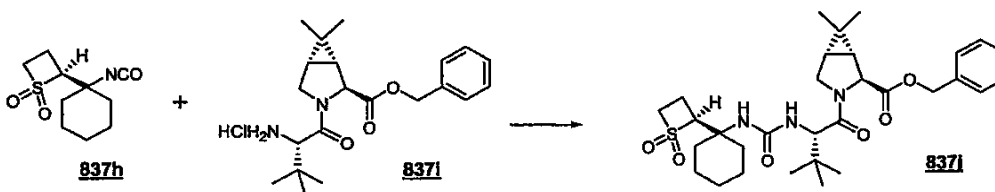
[1182] 단계 E



[1183]

[1184] 40mL의 디클로로메탄중 아민 하이드로클로라이드 837g(2.960 mmol)의 용액을 20 mL의 중탄산나트륨 포화 수용액으로 처리하고 0℃에서 10분 동안 격렬하게 교반하였다. 교반을 중지하고 층이 분리되도록 하였다. 포스젠(톨루엔중 10 mL의 20% 용액)을 유기 층(하부 층)에 한번에 니들(needle)을 통해 가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 첨가한 직후 격렬하게 교반하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100 mL의 디클로로메탄으로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기 층을 50 mL의 냉 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하고 황산마그네슘 위에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하며 50 mL의 톨루엔으로 희석시켰다. 수득되는 용액을 농축시키고 톨루엔중 0.118M 용액으로서 유지시켰다.

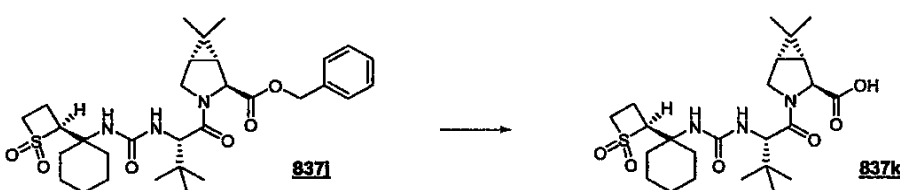
[1185] 단계 F



[1186]

[1187] 30mL의 디클로로메탄중 아민 하이드로클로라이드 837i(1.5mmol)의 용액을 5 mL의 수성의 포화된 중탄산나트륨으로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후 이소시아네이트 837h(1.03 당량, 톨루엔 중의 13.1 mL의 0.118M 용액)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석시키고 중탄산나트륨 포화 수용액(40 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 1:9 내지 1:1)상에서 크로마토그래피하여 생성물 837j(740 mg; 84 %)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1188] 단계 G



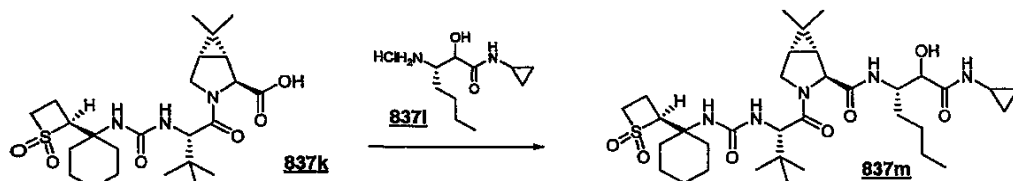
[1189]

[1190] 벤질 에스테르 837j(740 mg)를 20 mL의 메탄올속에 용해하고 탄소상 20% 팔라듐 디하이드록사이드(0.1 mol%; 90 mg)로 처리하였다. 이중 혼합물을 50 psi에서 2시간 동안 가수소반응시켰다. TLC(아세톤/헥산; 35:65)는, 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 100 mL의 디클로로메탄으로 희석시키고 셀라이트의 짧은



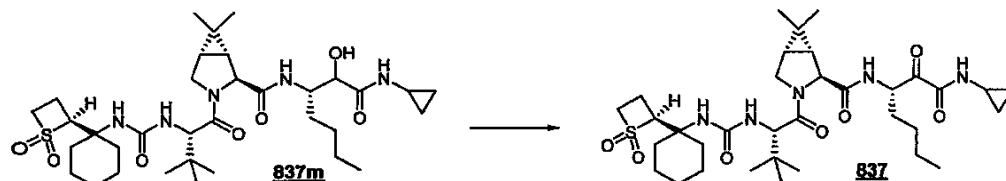
통로를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 생성물 837k (620 mg; 98 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

단계 H



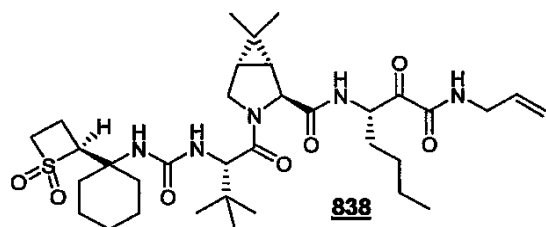
2mL의 무수 디클로로메탄 및 2mL의 무수 DMF중 산 837k(69 mg)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 74 mg)로 처리하였다. 아민 염 837l(1.2 당량, 39 mg)에 이어 N-메틸모르폴린(4 당량, 0.06 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다(온도 0 내지 25℃). 모든 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 50 mL의 에틸 아세테이트 속에 용해하였다. 유기 층을 물(10 mL), 수성 1M HCl (10 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물 837m를 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 I

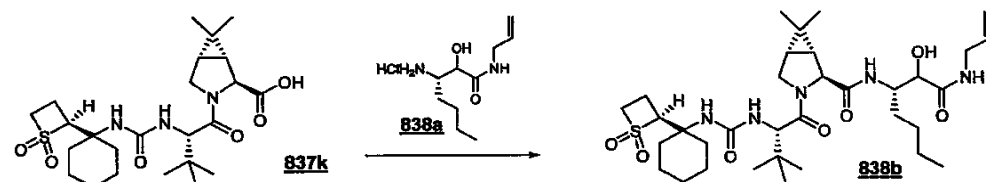


10mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 837m (0.138 mmol)의 용액을 데쓰-마틴 퍼요오디난(2.0 당량, 117 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10 mL)으로 처리하고 5분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL)을 또한 가하고 추가로 10분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 2:8 내지 1:1)상에서 크로마토그래피하여 생성물 837(66 mg; 70 %)을 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{34}H_{56}N_5O_7S$   $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 678.3900, 실측치: 678.3883.

실시예 838:



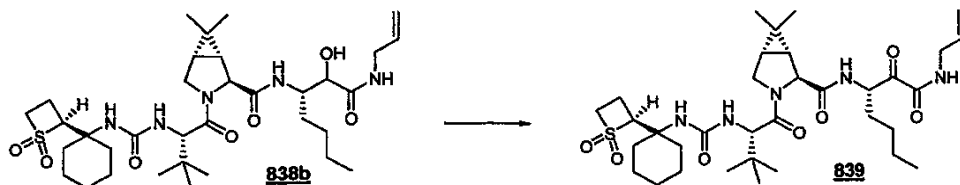
단계 A



2mL의 무수 디클로로메탄 및 2mL의 무수 DMF중 산 837k(69mg)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 74 mg)로 처리하였다. 아민 염 838a (1.2 당량, 39 mg)에 이어 N-메틸모르폴린(4 당량, 0.06 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다(온도 0 내지 25℃). 모든 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 50 mL의 에틸 아세테이트속에 용해하였다. 유기 층을 물(10 mL), 수성 1M HCl(10 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(10

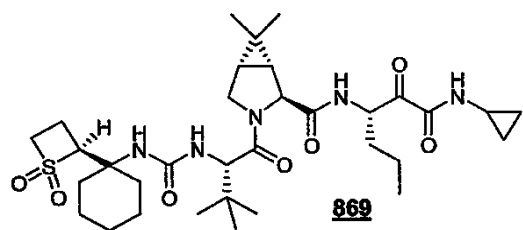
mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘위에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물 838b를 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 B

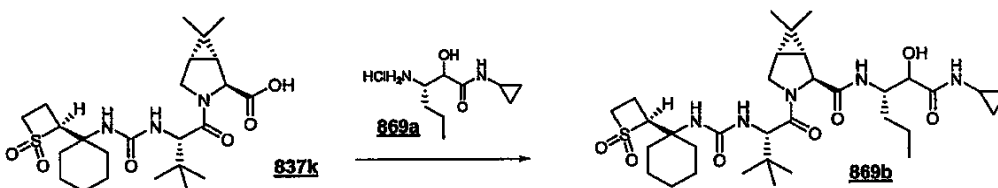


10mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 838b (0.138 mmol)의 용액을 데쓰-마틴 피요오디난(2.0 당량, 117 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10 mL)으로 처리하고 5분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL)을 또한 가하고 추가로 10분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 1:9 내지 4:6) 상에서 크로마토그래피하여 생성물 838 (71 mg; 76 %)을 백색 고체로서 수득하였다.  $C_{34}H_{56}N_5O_7S$   $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 678.3900, 실측치: 678.3883.

실시예 869:

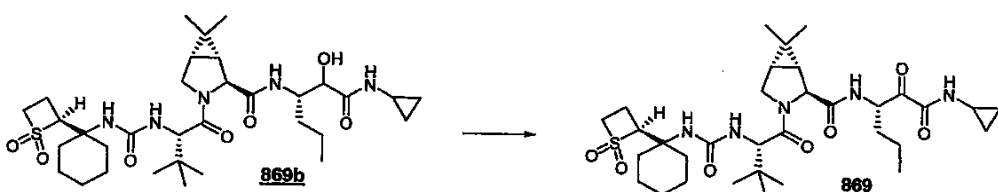


단계 A



2mL의 무수 디클로로메탄 및 2 mL의 무수 DMF중 산 837k (69 mg)의 용액을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 74 mg)로 처리하였다. 아민 염 869a (1.2 당량, 37 mg)에 이어 N-메틸모르폴린(4 당량, 0.06 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다(온도 0 내지 25℃). 모든 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 50 mL의 에틸 아세테이트속에 용해하였다. 유기 층을 물(10 mL), 수성 1M HCl (10 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물 869b를 추가의 정제없이 사용하였다.

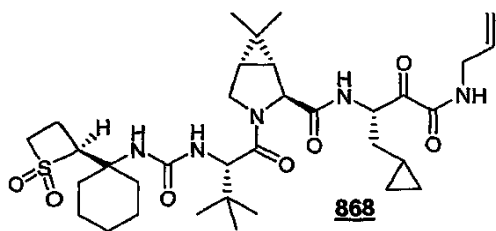
단계 B



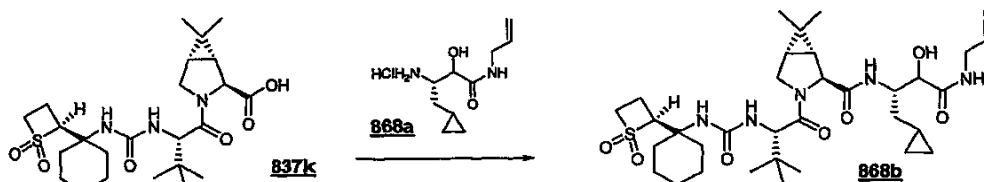
10mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 869b(0.138 mmol)의 용액을 데쓰-마틴 피요오디난(2.0 당량, 117 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10 mL)으로 처리하고 5분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL)을 또한 가하고 추가로 10분 동안 계

속 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 18:85 내지 45:55) 상에서 크로마토그래피하여 생성물 869 (69 mg; 75 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

제조 실시예 868:

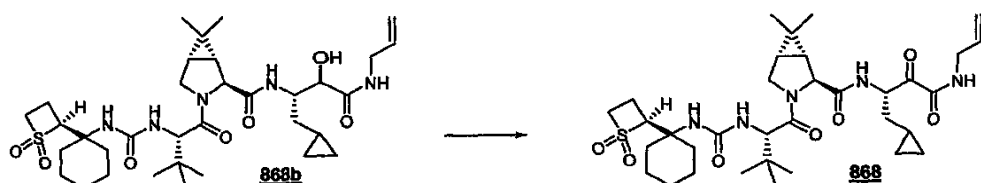


단계 A



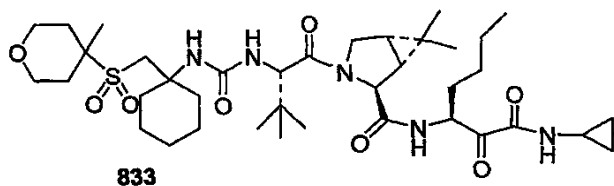
2 mL의 무수 디클로로메탄 및 2 mL의 무수 DMF중 산 837k(69 mg)을 0℃에서 교반하고 HATU(1.4 당량, 74 mg)로 처리하였다. 아민 염 868a(1.2 당량, 39 mg)에 이어 N-메틸모르폴린(4 당량, 0.06 mL, d 0.920)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다(온도 0 내지 25℃). 모든 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 50 mL의 에틸 아세테이트속에 용해하였다. 유기 층을 물(10 mL), 수성 1M HCl(10 mL), 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 생성물 868b를 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 B

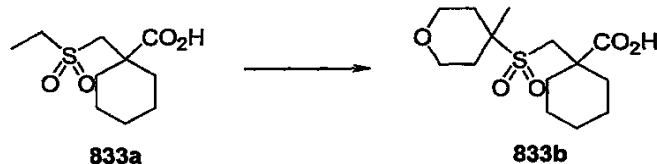


10 mL의 무수 디클로로메탄중 하이드록시아미드 868b(0.138 mmol)의 용액을 데쓰-마틴 퍼요오디난(2.0 당량, 117 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 티오황산나트륨 수용액(10 mL)으로 처리하고 5분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL)을 또한 가하고 추가로 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하며, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔(구배: 아세톤/헥산; 1:9 내지 4:6) 상에서 크로마토그래피하여 생성물 868 (73 mg; 78 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

실시예 833:



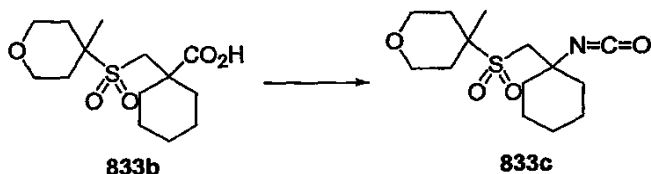
[1223] 단계 1



[1224]

[1225] N<sub>2</sub>하에 -78℃에서 무수 THF중 에틸설포산 833a (2.06 g, 8.79 mmol)의 용액에 LiHMDS 용액(19.3 mL, 1.0 Min THF)을 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후 이를 0℃로 냉 아세톤 욕과 함께 가온시켰다. 이 후에 -78℃로 재냉각시키고 이에 2-브로모에틸 에테르(1.8 mL, 13.2 mmol)를 가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 이를 다시 -78℃로 재냉각시키고 이를 LiHMDS 용액(10.6 mL, 10.6 mmol)에 가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반한 후 이를 pH가 약 1 내지 2가 될 때까지 1N HCl 수용액으로 킁칭시켰다. 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x450 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하며 농축시켰다. 조 생성물을 1N NaOH 용액(300 mL)속에 용해하고 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 층을 분리한 후, 유기 용액을 1N NaOH(2x150 mL)로 세척하였다. 합한 수용액을 6N HCl 용액을 사용하여 pH 약 1로 산성화하였다. 이를 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 유기 용액을 합하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키며, 여과하고 농축시켜 2.3g의 생성물(833b; 7.56 mmol, 89%)을 수득하였다.

[1226] 단계 2

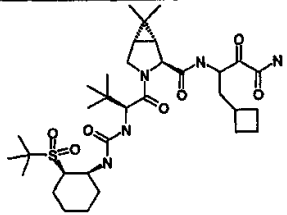
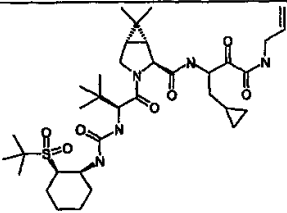
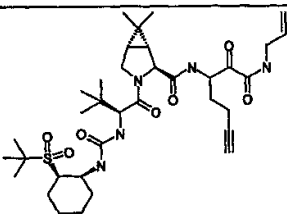


[1227]

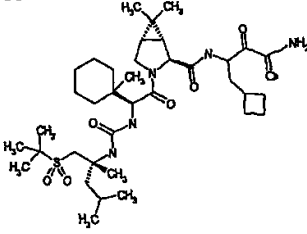
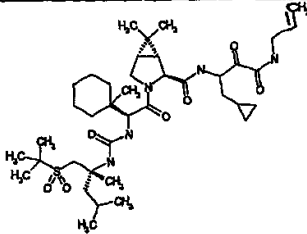
[1228] 실온에서 N<sub>2</sub>하에 톨루엔중 산 833b(2.30 g, 7.56 mmol)에 트리에틸아민(1.15 mL, 8.32 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(1.79 mL, 8.32 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 5.5 시간 동안 가열 하여 환류시켰다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 톨루엔을 더 가하여 이소시아네이트 833c의 0.19 M 용액을 제조 하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1229] 앞서의 과정을 사용하여 화합물 833c를 화합물 833으로 전환시켰다.

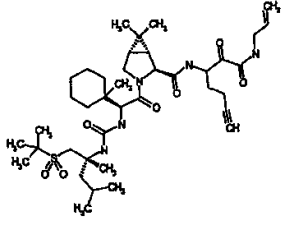
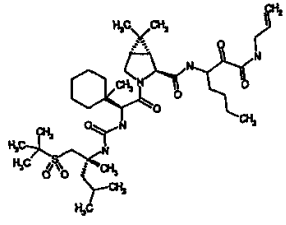
[1230] [표 3a]

화합물 번호	구조식	구조식 몰 중량	선택적 LC-MS 데이터 (M+H)	Ki* 범위
397		665.887	666.3	B
398		691.925	692.4	C
399		689.909	690.3	B

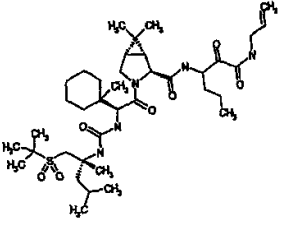
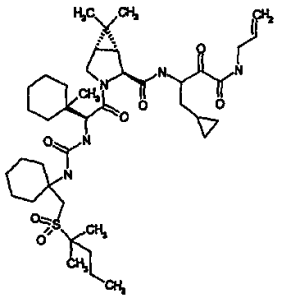
[1231]

400		722.008	722.4	A
401		748.0462	748.4	A

[1232]

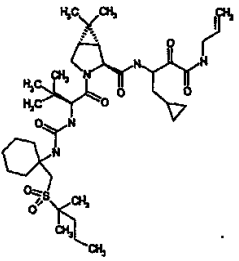
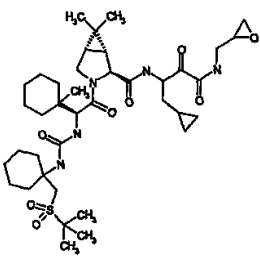
402		746.0303	746.2	A
403		750.0621	750.4	A

[1233]

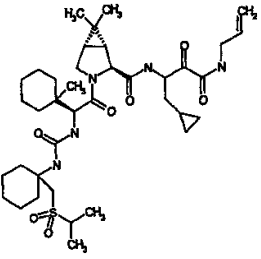
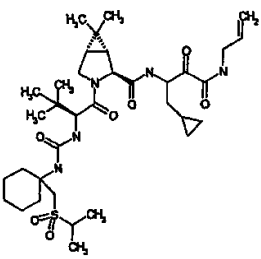
404		736.0351	736.4	A
405		774.0844		A

[1234]

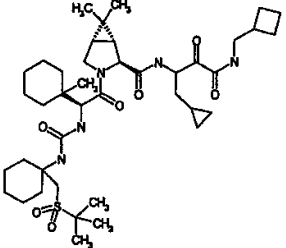
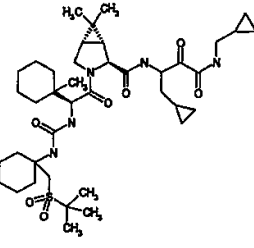


406		734.0191		A
407		762.0297		A

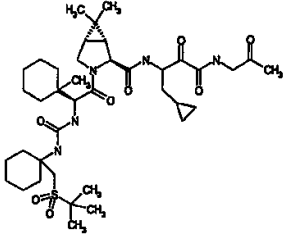
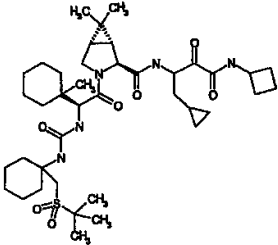
[1235]

408		732.0032		A
409		691.9378		A

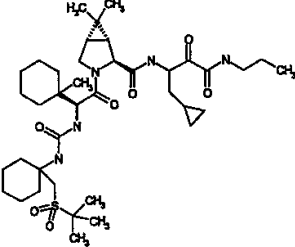
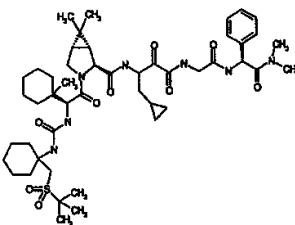
[1236]

410		774.0844		A
411		760.0574		A

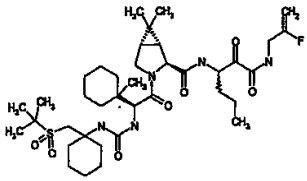
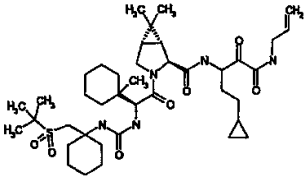
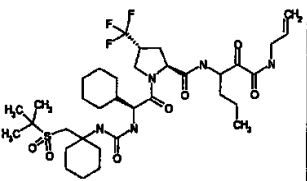
[1237]

412		762.0297		A
413		760.0574		A

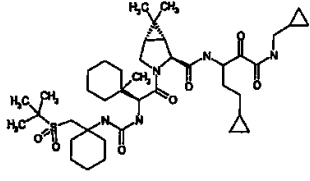
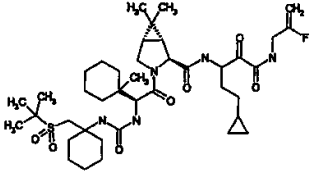
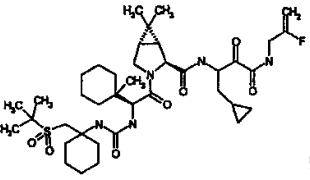
[1238]

414		748.0462		A
415		924.2225		B

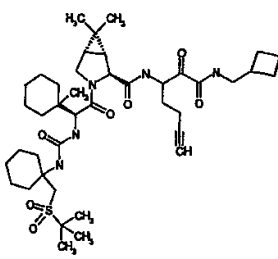
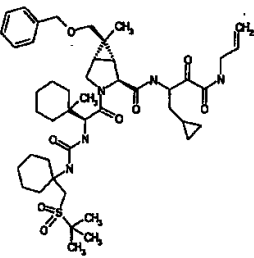
[1239]

416		752.0095		A
417		760.0574		A
418		747.9251		A

[1240]

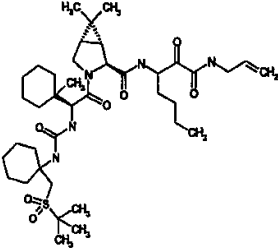
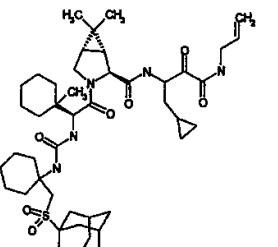
419		774.0844		A
420		778.0478		A
421		764.0207		A

[1241]

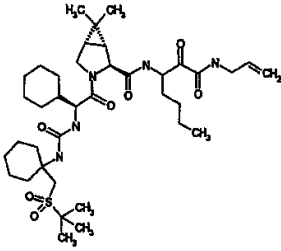
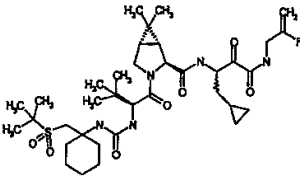
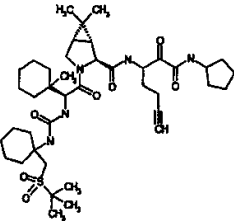
422		772.0685		A
423		852.1555	852.5	A

[1242]

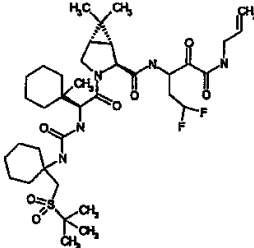
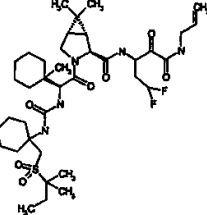


424		748.0462		A
425		824.145		A

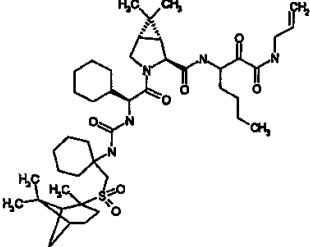
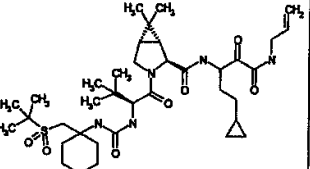
[1243]

426		734.0191		A
427		723.9554		A
428		772.0685		A

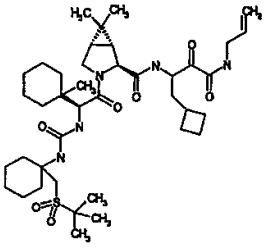
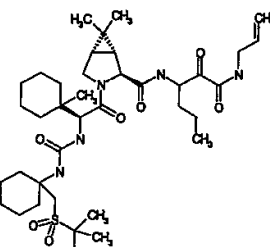
[1244]

429		755.9729		A
430		770		A

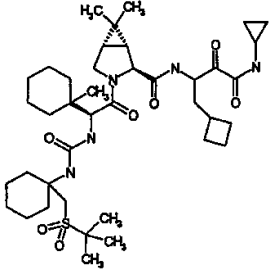
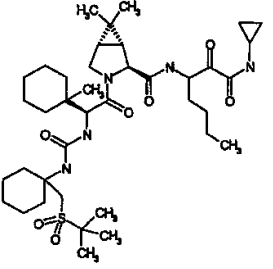
[1245]

431		814.1498		A
432		719.992		A

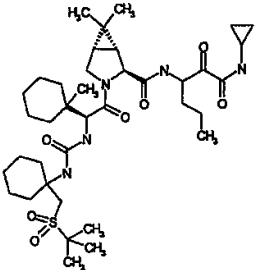
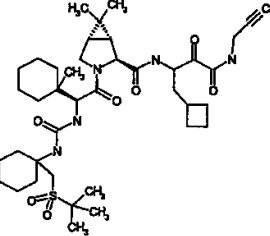
[1246]

433		760.0574		A
434		734.0191		A

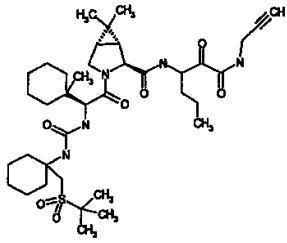
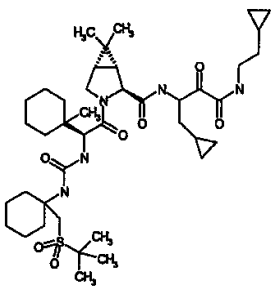
[1247]

435		760.0574		A
436		748.0462		A

[1248]

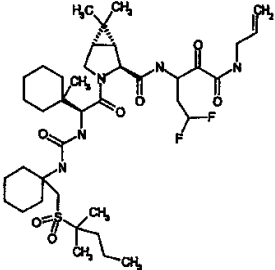
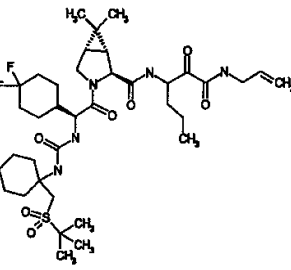
437		734.0191		A
438		758.0414		A

[1249]

439		732.0032		A
440		774.0844	774.2	A

[1250]

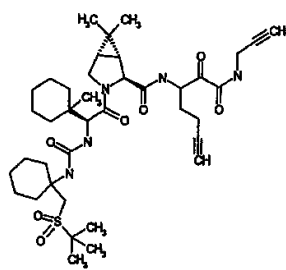
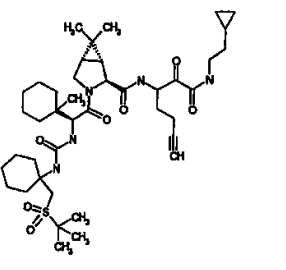


441		784.0271	784.2	A
442		755.9729	756.2	A

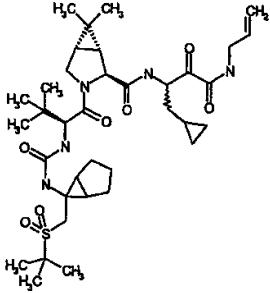
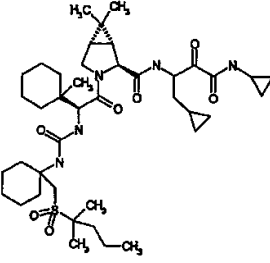
[1251]

443		767.984	768.4	A
444		746.0303		A

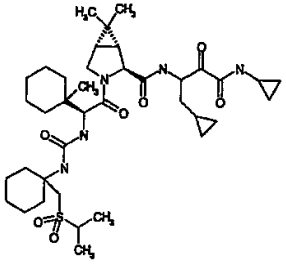
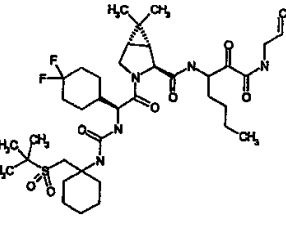
[1252]

445		741.9984		A
446		772.0685		A

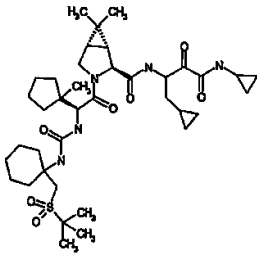
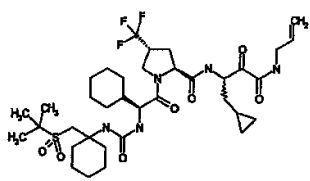
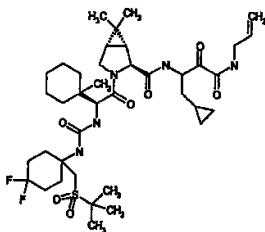
[1253]

447		703.949	704.4	A
448		774.0844		A

[1254]

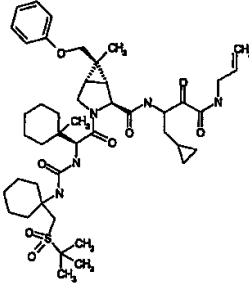
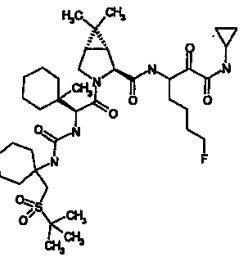
449		732.0032		A
450		770	770.2	A

[1255]

451		732.0032	732.2	A
452		759.9362		A
453		782.0111		A

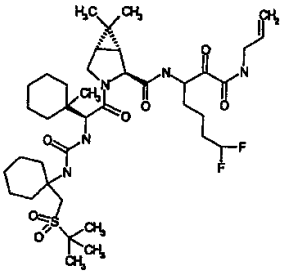
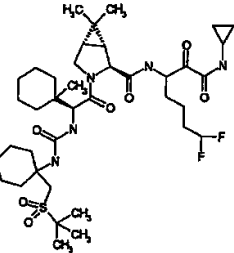
[1256]



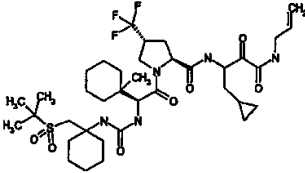
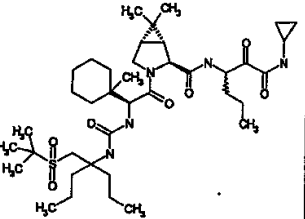
456		838.1284		B
457		766.0366	766.4	A

[1258]

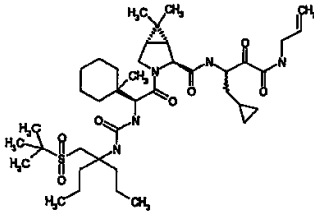
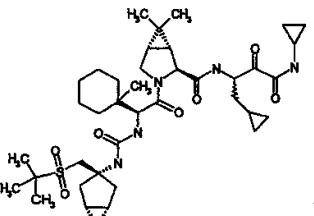


458		784.0271	784.4	A
459		784.0271	784.2	A

[1259]

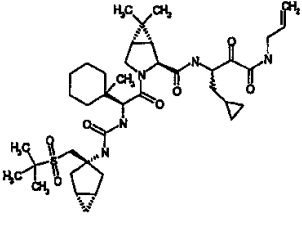
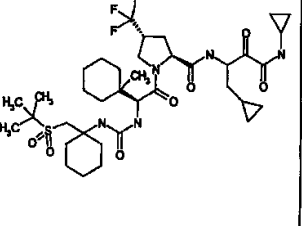
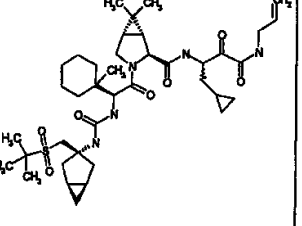
460		773.9633		A
461		750.0621	750.9	B

[1260]

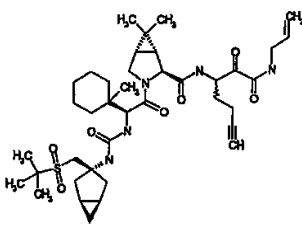
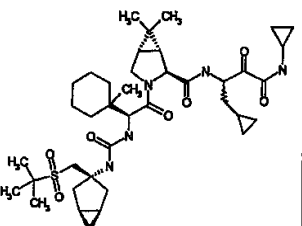
462		762.0733	762.41	C
463		744.0143	744.2	B

[1261]

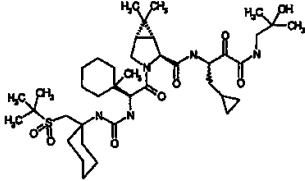
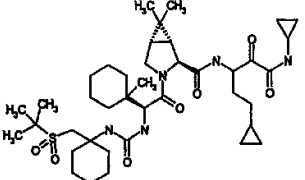


466		744.0143	744.4	A
467		773.9633		B
468		744.0143	744.70	B

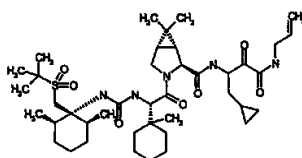
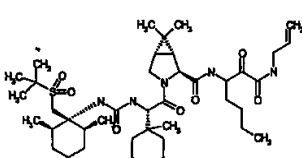
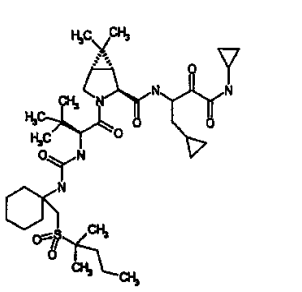
[1263]

469		741.9984	742.40	A
470		744.0143	744.38	B

[1264]

471		778.0727	778.7	B
472		760.0574		A

[1265]

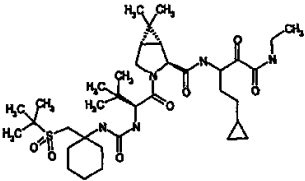
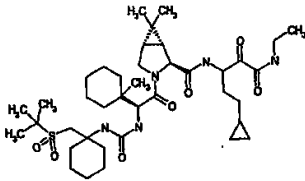
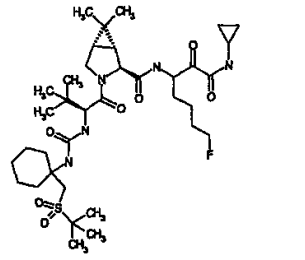
473		774.0844	774.4	A
474		776.1004	776.5	A
475		734.0191		A

[1266]

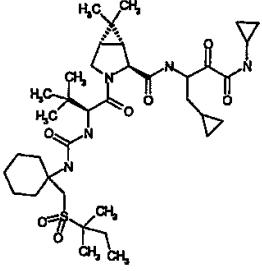
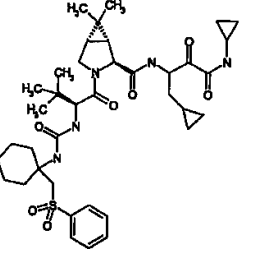


476		691.9378		B
477		719.992		A

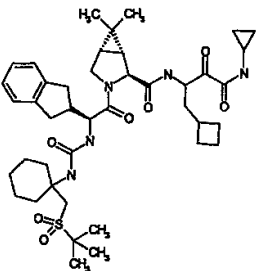
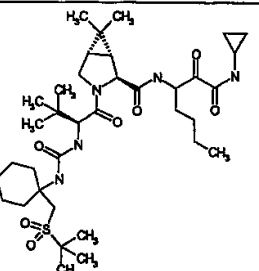
[1267]

478		707.9809		A
479		748.0462		A
480		725.9713	726.4	A

[1268]

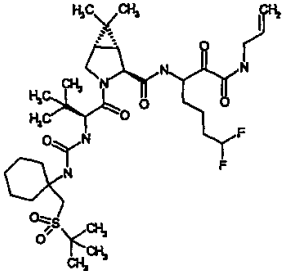
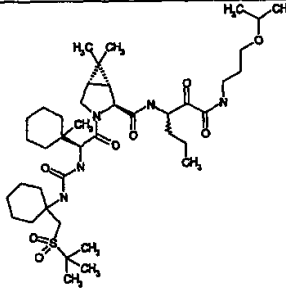
481		719.992		A
482		725.9554		B

[1269]

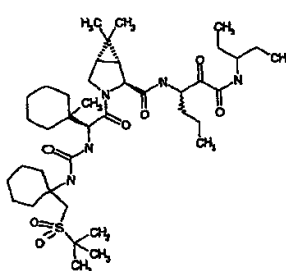
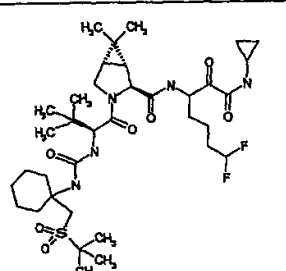
483		780.0478		B
484		707.9809		A

[1270]

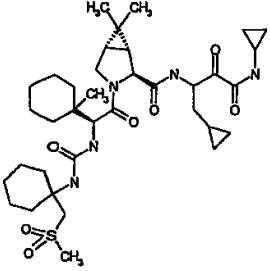
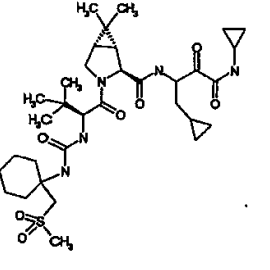


487		743.9617		A
488		794.1157	794.2	B

[1272]

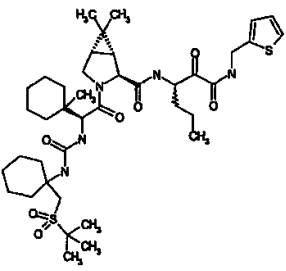
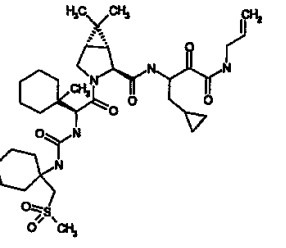
489		764.0892	764.1	B
490		743.9617	744.4	A

[1273]

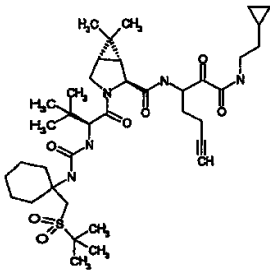
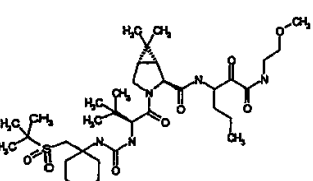
491		703.949		A
492		663.8837		A

[1274]

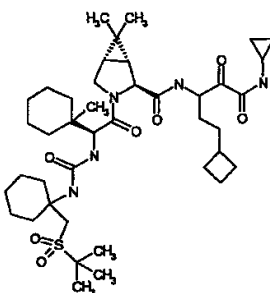
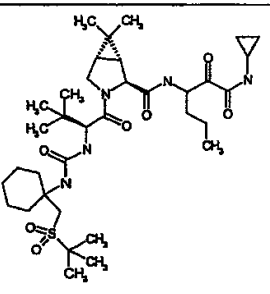


493		790.1054	791.4	A
494		703.949		A

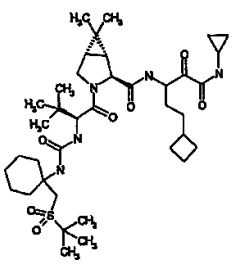
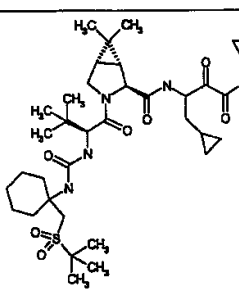
[1275]

495		732.0032		A
496		712		A

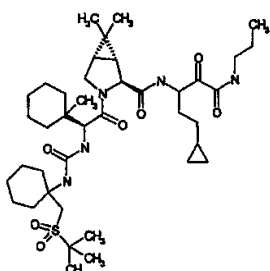
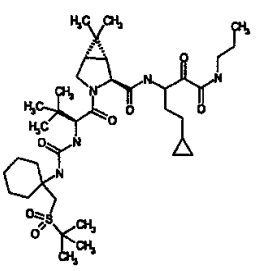
[1276]

497		774	774.2	A
498		693.9538		A

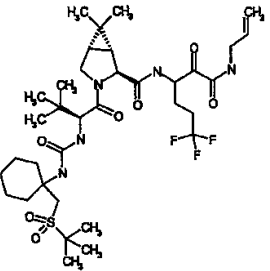
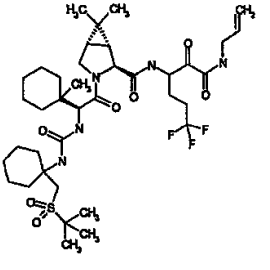
[1277]

499		734	735.2	A
500		706		A

[1278]

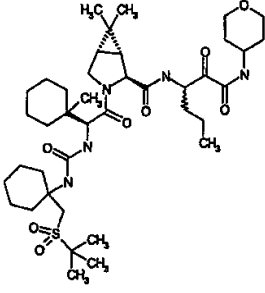
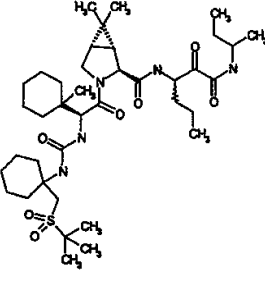
501		762		A
502		722		A

[1279]

503		748		A
504		788		A

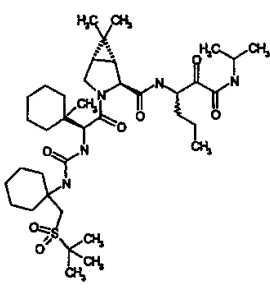
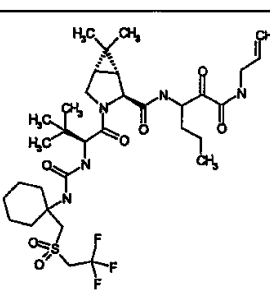
[1280]



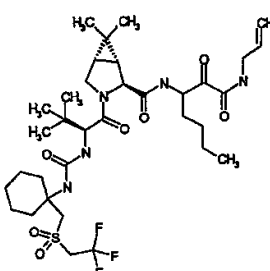
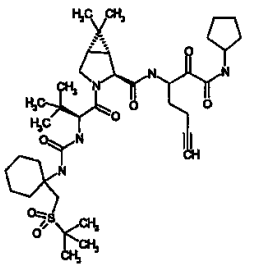
507		778	778.2	C
508		750	750.5	B

[1282]

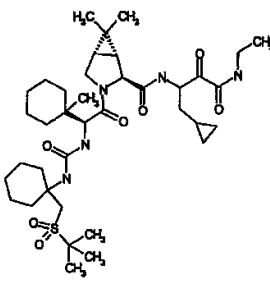
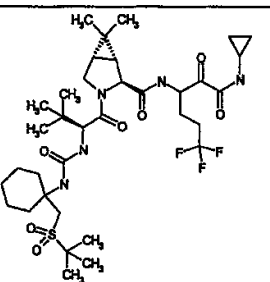


509		736	736.2	A
510		720		A

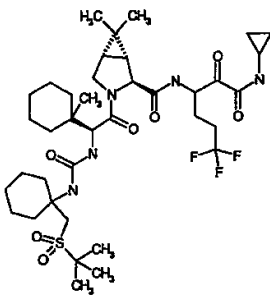
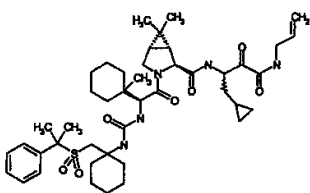
[1283]

511		734		A
512		732	733.4	A

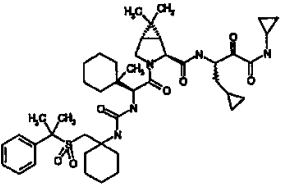
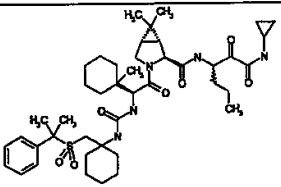
[1284]

513		734	734.4	A
514		748		A

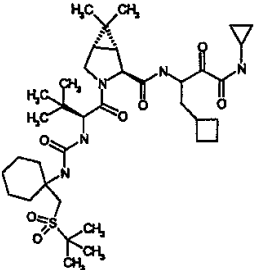
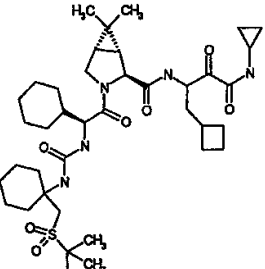
[1285]

515		788		A
516		808.102	809.1	A

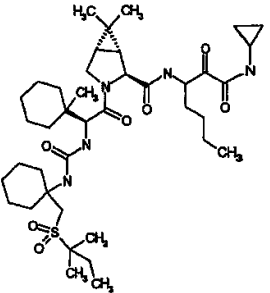
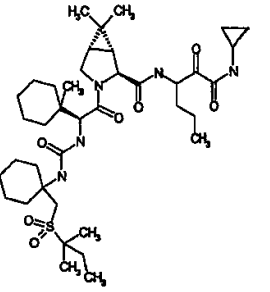
[1286]

517		808.102	809.1	B
518		796.0908	797.1	A

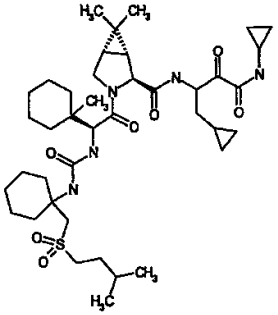
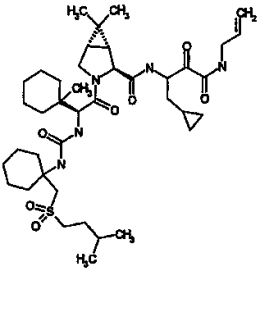
[1287]

519		719.992		A
520		746.0303		B

[1288]

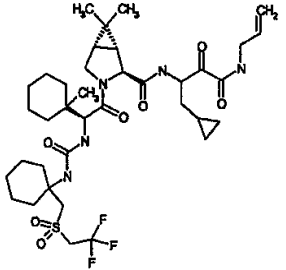
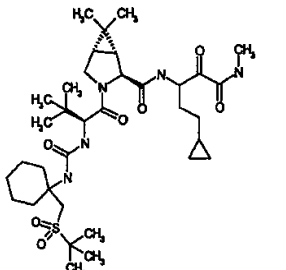
521		762.0733		A
522		748.0462		A

[1289]

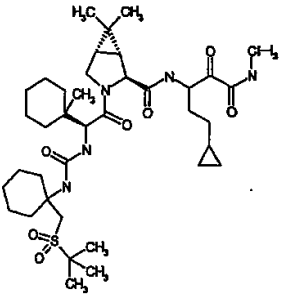
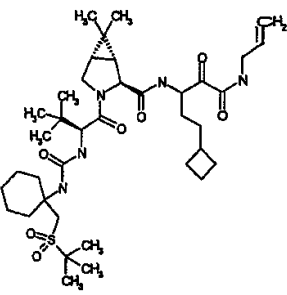
523		760.0574		A
524		760.0574		A

[1290]

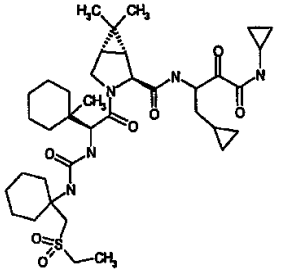
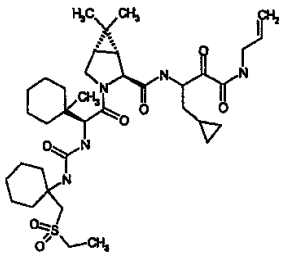


525		771.9474	A
526		693.9538	A

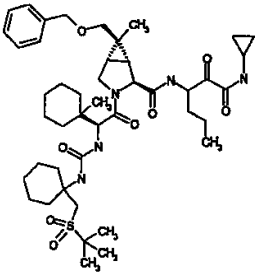
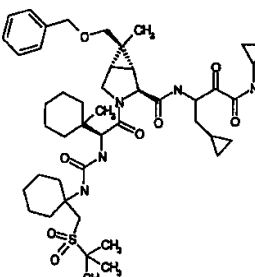
[1291]

527		734.0191		A
528		734.0191		A

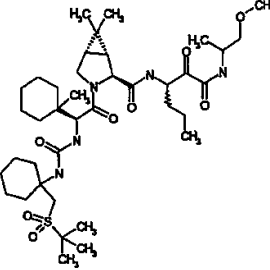
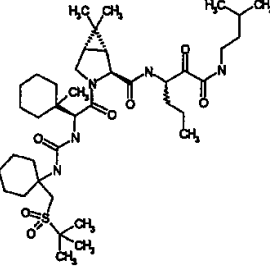
[1292]

529		717.9761		A
530		717.9761		A

[1293]

531		840.1444		A
532		852.1555		A

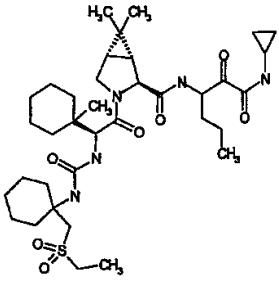
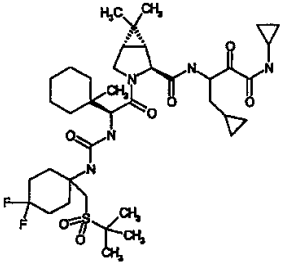
[1294]

533		766.0615	766.4	B
534		764.0892	764.4	C

[1295]

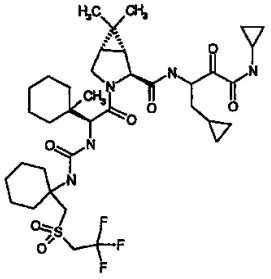
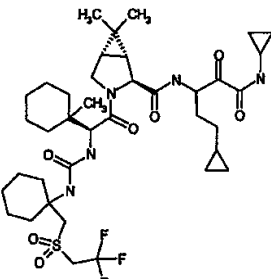




539		705.9649		A
540		782.0111		A

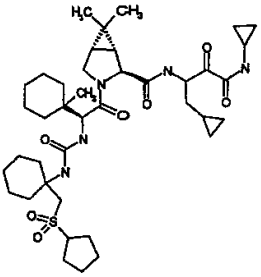
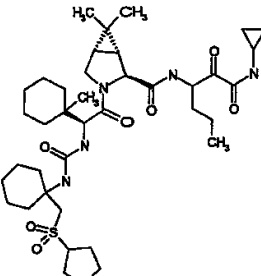
[1298]



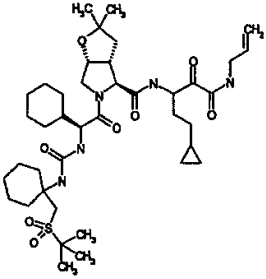
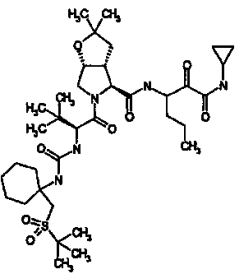
541		771.9474		A
542		785.9745		A

[1299]

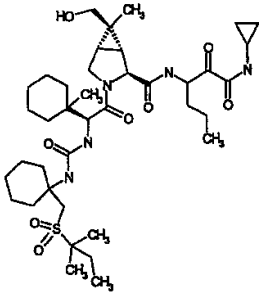
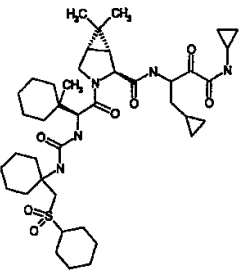


545		758.0414		A
546		746.0303		A

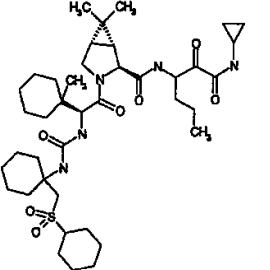
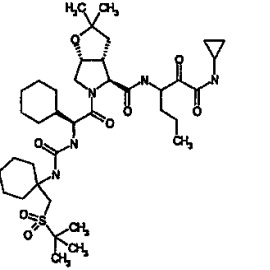
[1301]

547		776.0568	776.4	A
548		723.9803	724.4	B

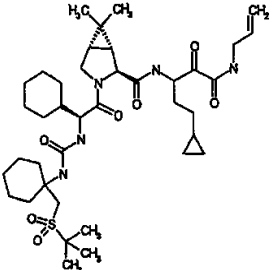
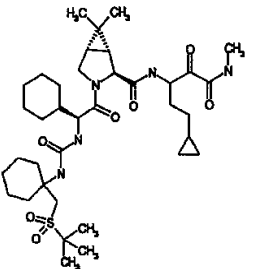
[1302]

549		764.0456		A
550		772.0685		A

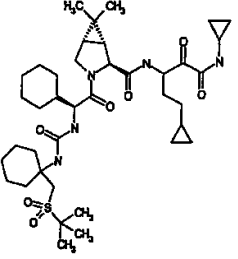
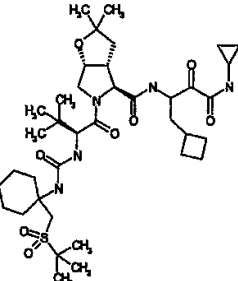
[1303]

551		760.0574		A
552		750.0185	750.1	B

[1304]

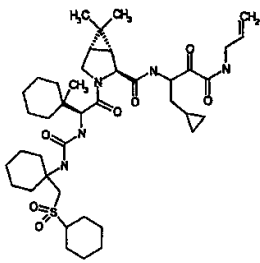
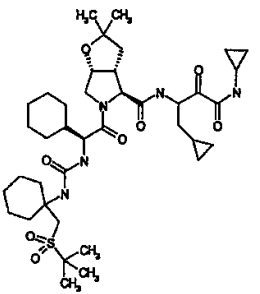
553		746.0303		A
554		719.992		A

[1305]

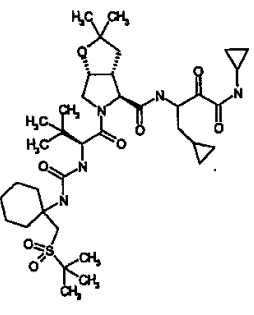
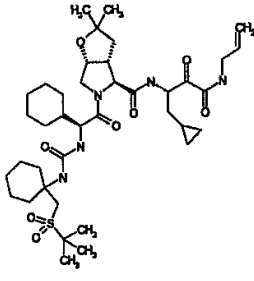
555		746.0303		A
556		750.0185	750.1	B

[1306]

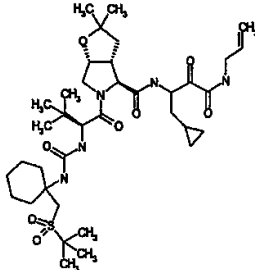
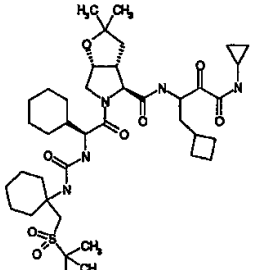


557		772.0685		A
558		762.0297		B

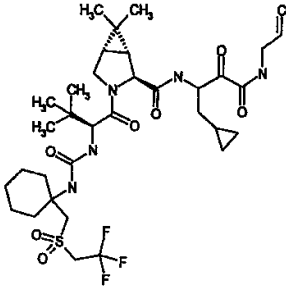
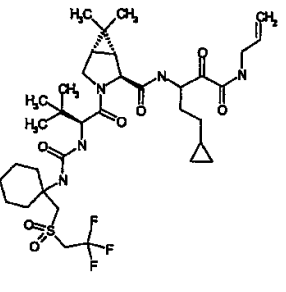
[1307]

559		735.9914		B
560		762.0297		A

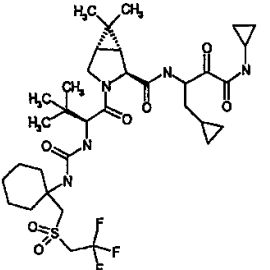
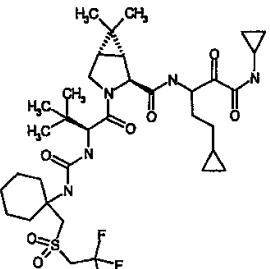
[1308]

561		735.9914		A
562		776.0568		B

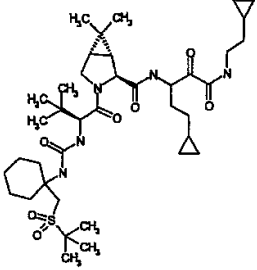
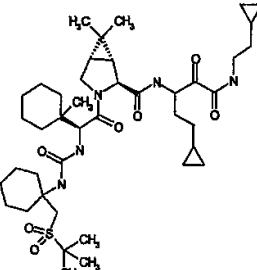
[1309]

563		731.882		A
564		745.9091		A

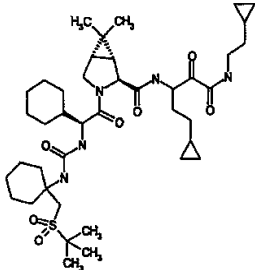
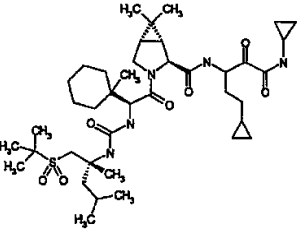
[1310]

565		731.882		A
566		745.9091		1A

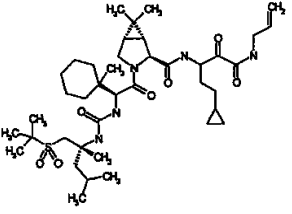
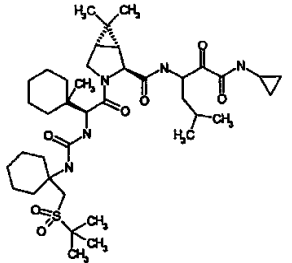
[1311]

567		748.0462		A
568		788.1115		A

[1312]

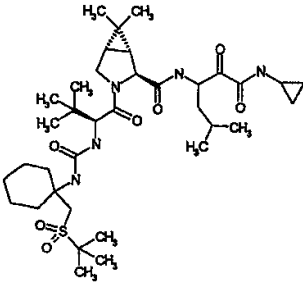
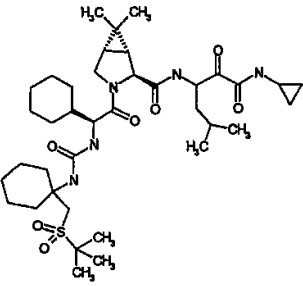
569		774.0844		A
570		762.0733	763.1	A

[1313]

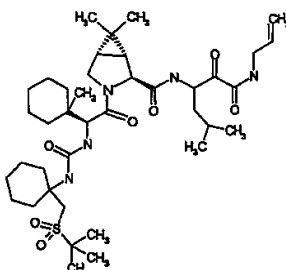
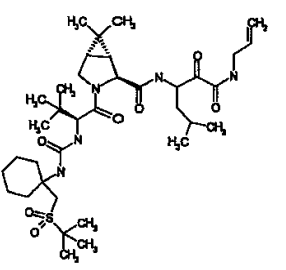
571		762.0733	763.1	A
572		748.0462		B

[1314]

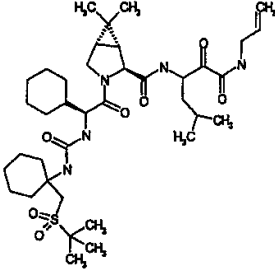
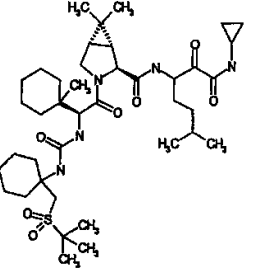


573		707.9809		B
574		734.0191		B

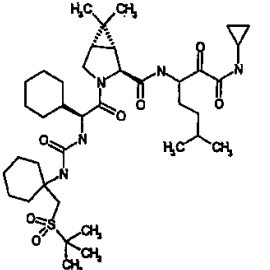
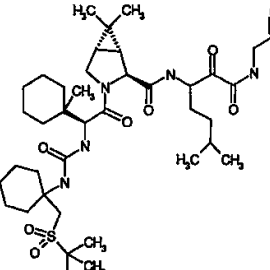
[1315]

575		748.0462		B
576		707.9809		B

[1316]

577		734.0191		C
578		762.0733	762.4	B

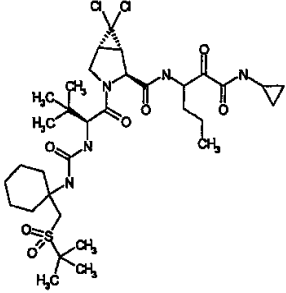
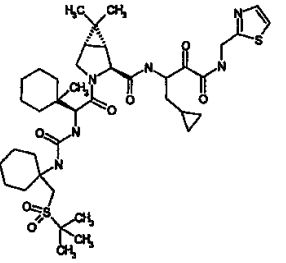
[1317]

579		748.0462	748.4	A
580		762.0733		A

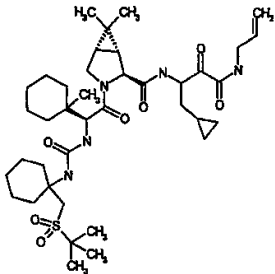
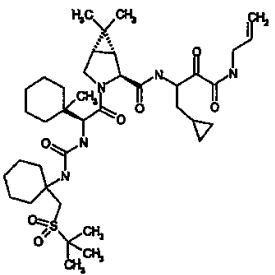
[1318]





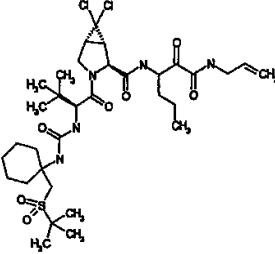
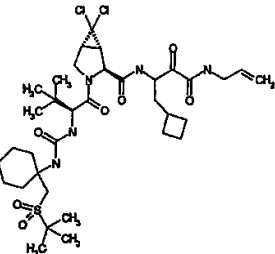
585		734.7897	734.4	A
586		803.1041	803.4	A

[1321]

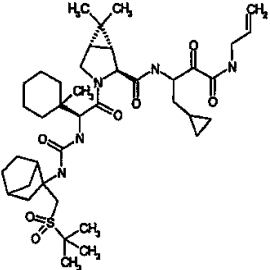
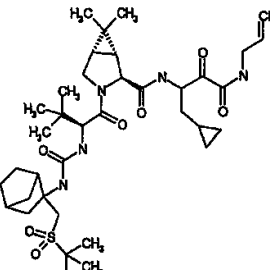
587		746.0303		C
588		746.0303		6

[1322]

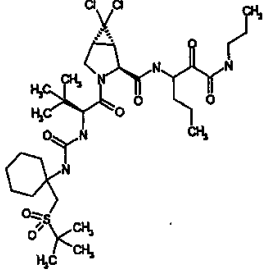
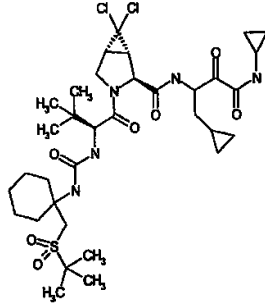


589		734.7897	734.1	A
590		760.8279	760.1	A

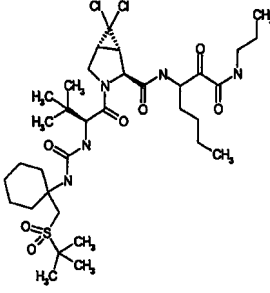
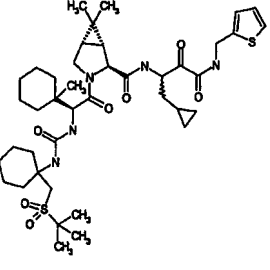
[1323]

591		758.0414		A
592		717.9761		A

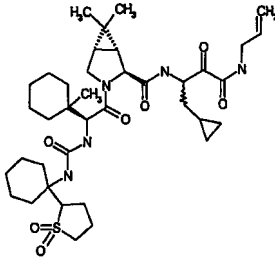
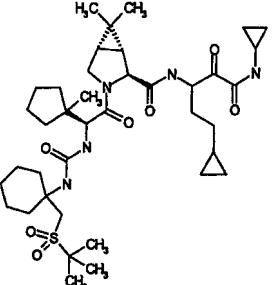
[1324]

593		736.8056	736.1	A
594		746.8008	746.1	A

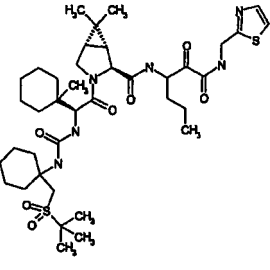
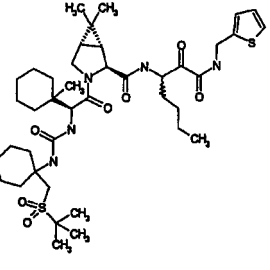
[1325]

595		750.8327	750.4	A
596		802.1166	802.5	A

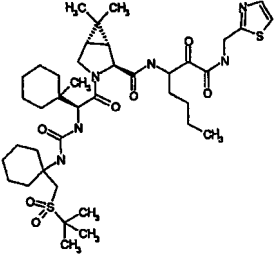
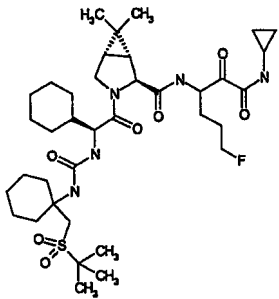
[1326]

597		729.9872	731.4	A
598		746.0303	746.4	A

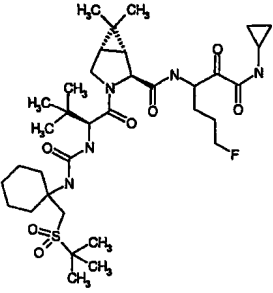
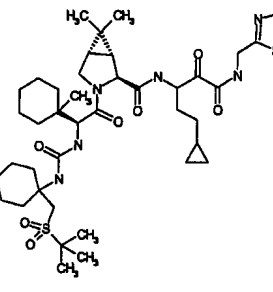
[1327]

599		791.093	791.4	A
600		804.1325	804.5	A

[1328]

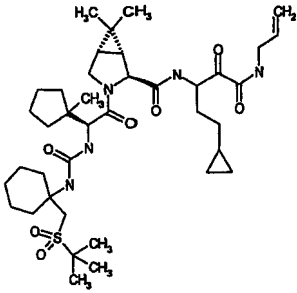
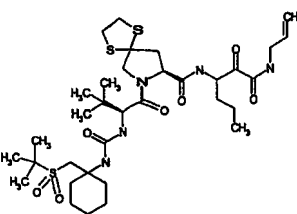
601		805.1201	805.4	A
602		737.9825		A

[1329]

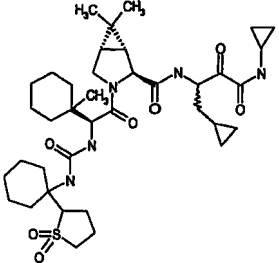
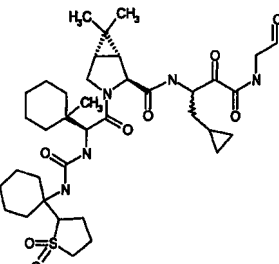
603		711.9442		A
604		817.1312	817.4	A

[1330]

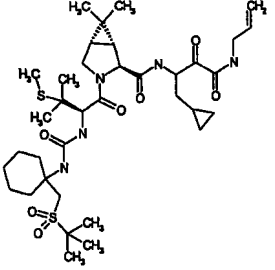
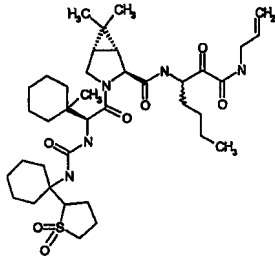


605		746.0303	746.4	A
606		744.0547	745.1	A

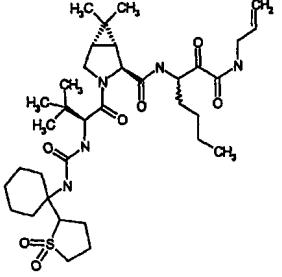
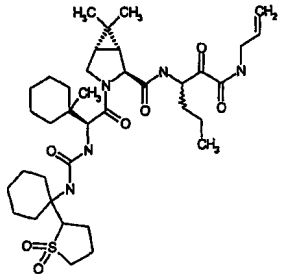
[1331]

607		729.9872		A
608		729.9872	730.4	A

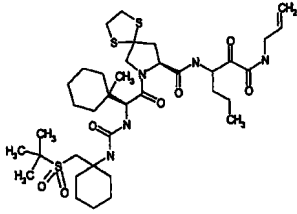
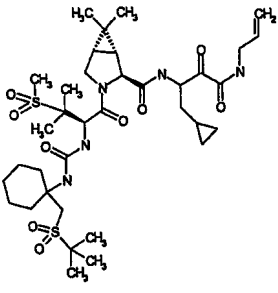
[1332]

609		738.0289	738.1	A
610		732.0032	732.1	A

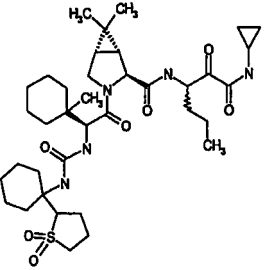
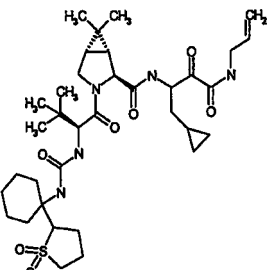
[1333]

611		691.9378	692.1	3.8
612		717.9761	718.1	A

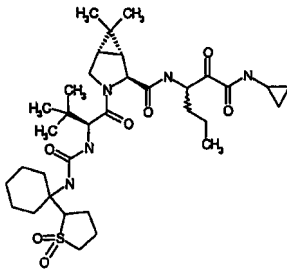
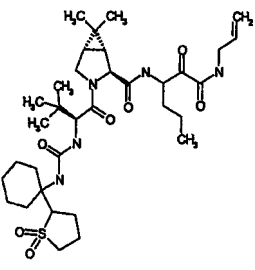
[1334]

613		784.12	784.2	A
614		770.0277	770.2	B

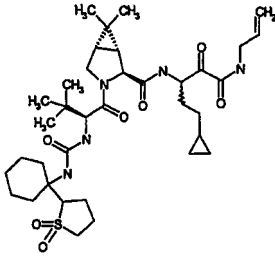
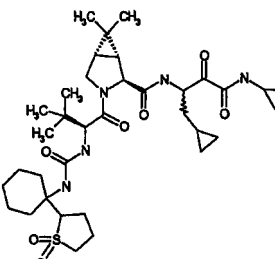
[1335]

615		717.9761		A
616		689.9219		A

[1336]

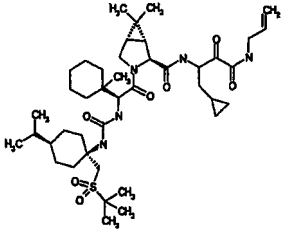
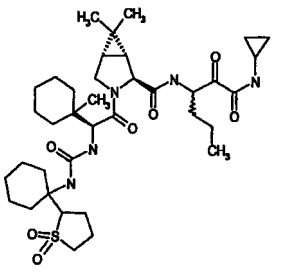
617		677.9108	678.4	A
618		677.9108	678.4	A

[1337]

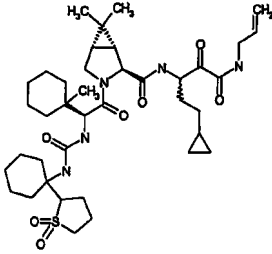
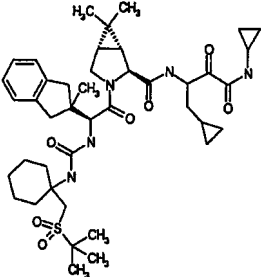
619		703.949	704.4	A
620		689.9219	690.4	A

[1338]

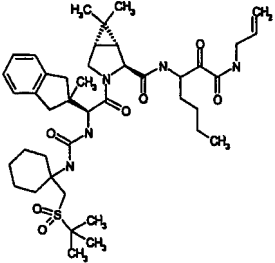
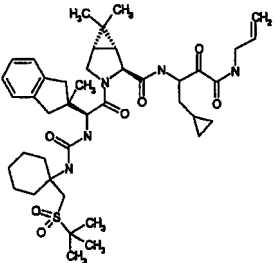


621		788.1115	789.4	C
622		717.9761	718.1	A

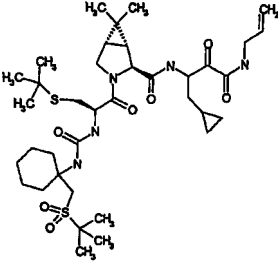
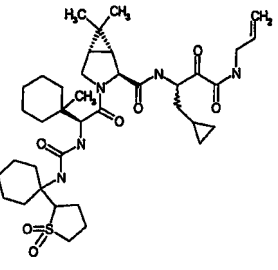
[1339]

623		744.0143	744.1	A
624		780.0478	780.5	B

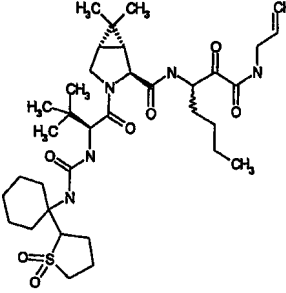
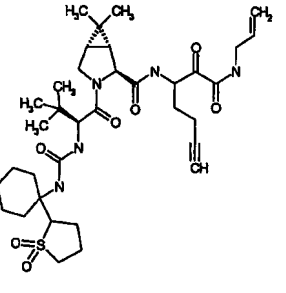
[1340]

625		782.0637	782.5	A
626		780.0478	780.5	A

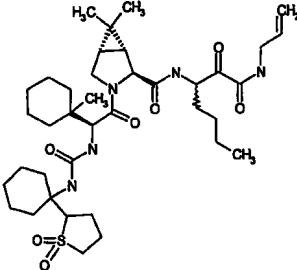
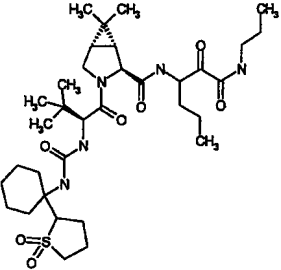
[1341]

627		752.056	752.1	C
628		729.9872	730.4	A

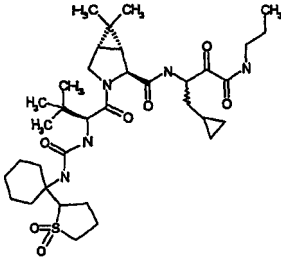
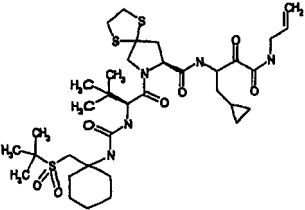
[1342]

629		691.9378	692.4	A
630		687.906	688.4	A

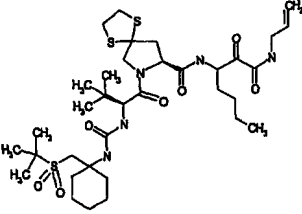
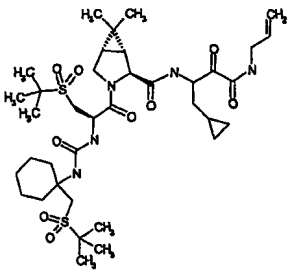
[1343]

631		732.0032	732.4	A
632		679.9267	680.4	A

[1344]

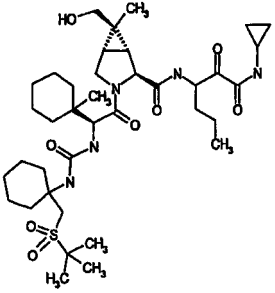
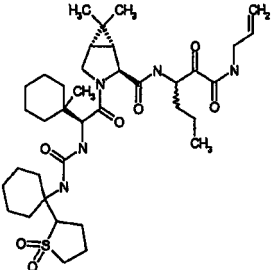
633		691.9378	692.4	A
634		756.0658	756.1	A

[1345]

635		758.0818	758.1	A
636		784.0548	784.2	C

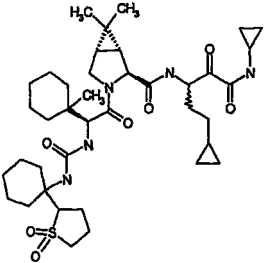
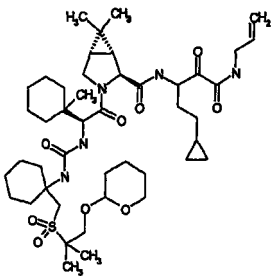
[1346]



637		750.0185		B
638		717.9761	718.4	A

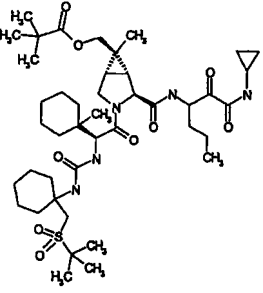
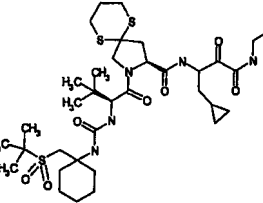
[1347]



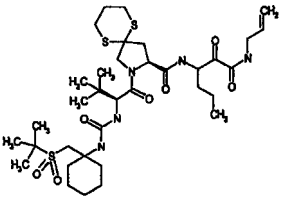
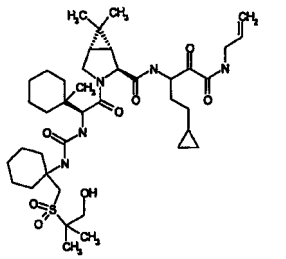
641		744.0143	744.4	A
642		860.1757		A

[1349]

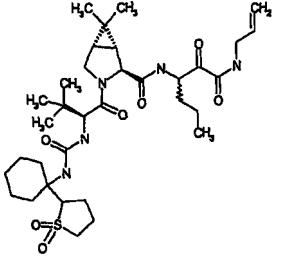
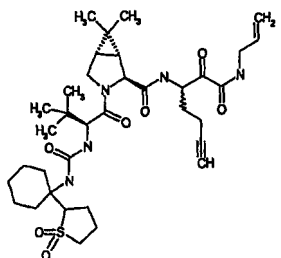


645		834.1374		B
646		770.0929	770.2	A

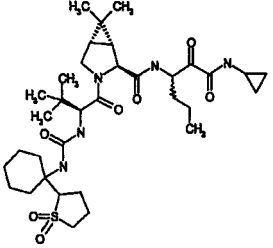
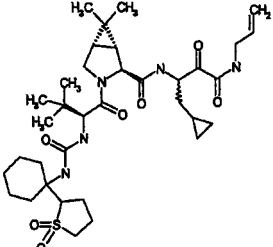
[1351]

647		758.0818	758.2	A
648		776.0568		A

[1352]

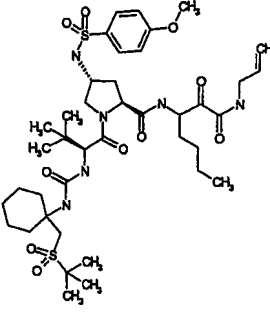
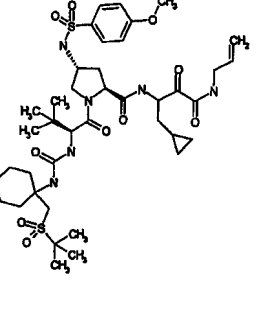
649		677.9108	678.2	A
650		687.906	688.2	A

[1353]

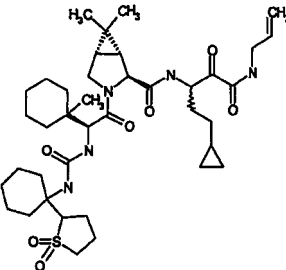
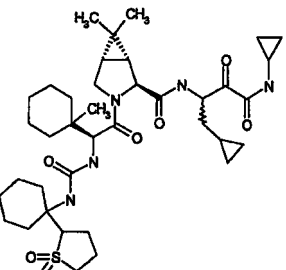
651		677.9108	678.2	A
652		689.9219	690.2	A

[1354]

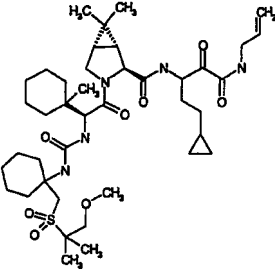
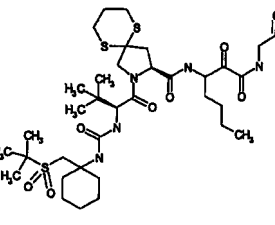


653		853.1183	853.4	C
654		851.1023	851.4	C

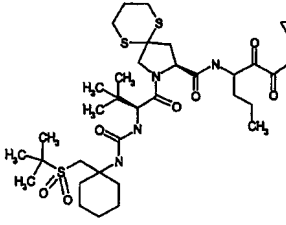
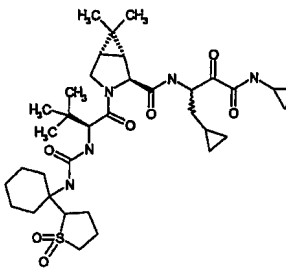
[1355]

655		744.0143	744.1	A
656		729.9872	730.1	A

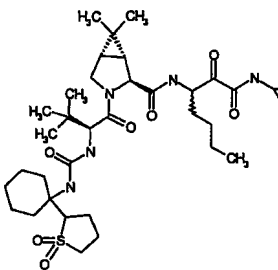
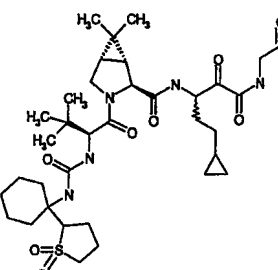
[1356]

657		790.0838		A
658		772.1089	772.2	A

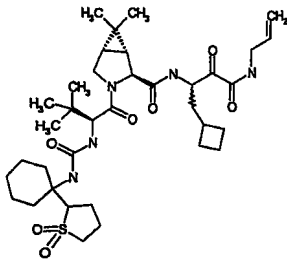
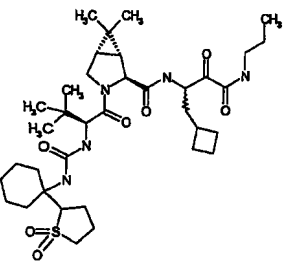
[1357]

659		758.0818	758.2	A
660		689.9219	690.1	A

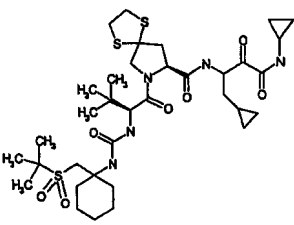
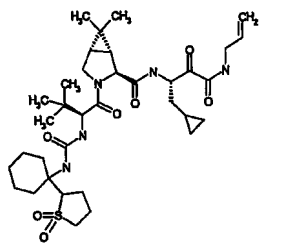
[1358]

661		691.9378	692.1	A
662		703.949	704.1	A

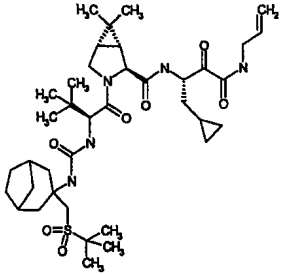
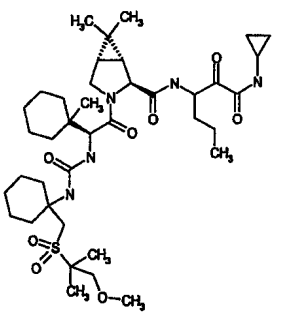
[1359]

663		703.949	704.1	A
664		705.9649	706.2	A

[1360]

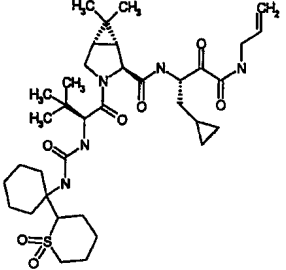
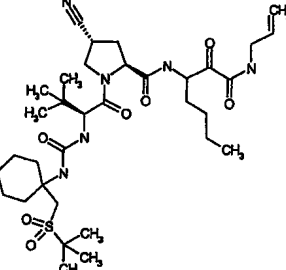
665		756.0658		B
666		689.9219		A

[1361]

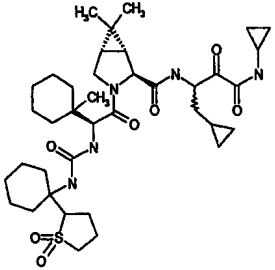
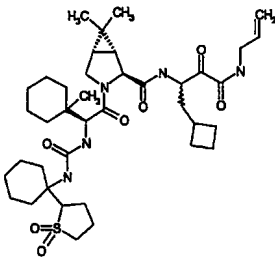
667		732.0032		A
668		764.0456		A

[1362]

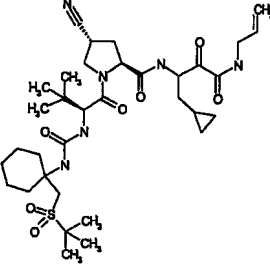
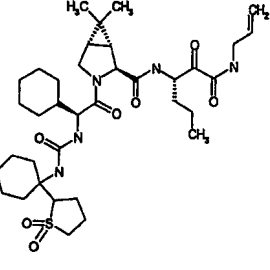


669		703.949		A
670		692.9254	693.3	C

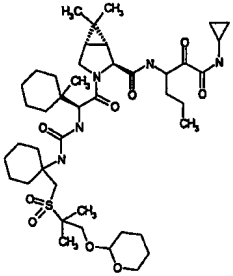
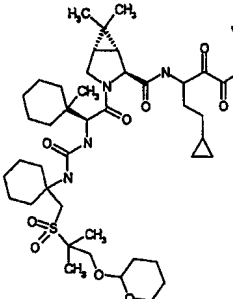
[1363]

671		729.9872	730.1	A
672		744.0143	744.1	A

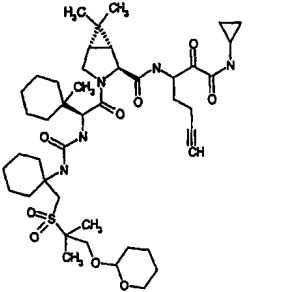
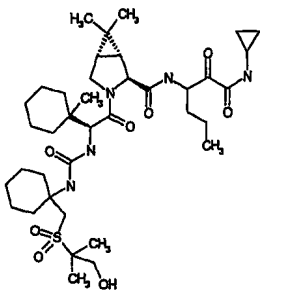
[1364]

673		690.9095	691.35	C
674		703.949		A

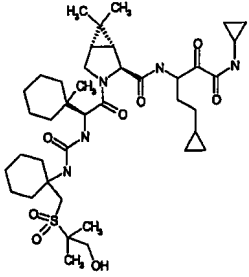
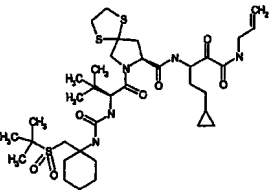
[1365]

675		834.1374		A
676		860.1757		A

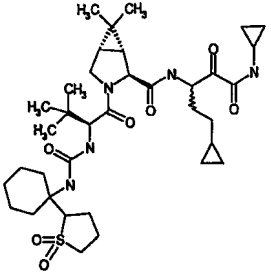
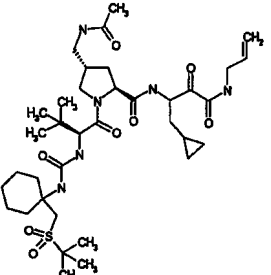
[1366]

677		844.1326		A
678		750.0185		A

[1367]

679		776.0568		A
680		770.0929	770.4	A

[1368]

681		703.949	704.2	A
682		736.979	737.5	C

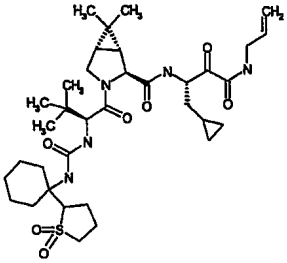
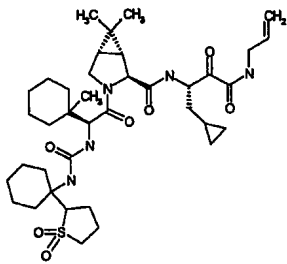
[1369]



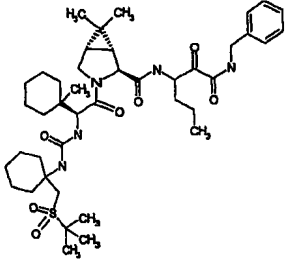
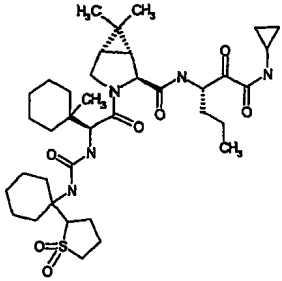




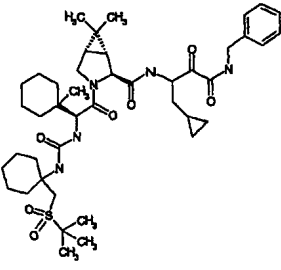
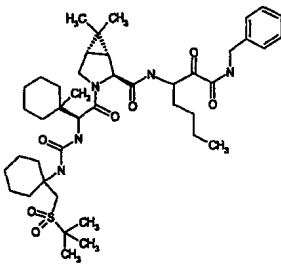


689		689.9219	690.2	A
690		729.9872	730.2	A

[1373]

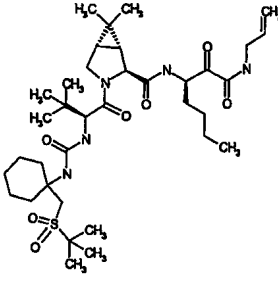
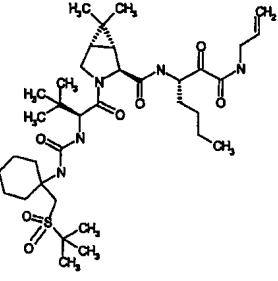
691		784.0797	784.2	A
692		717.9761		A

[1374]

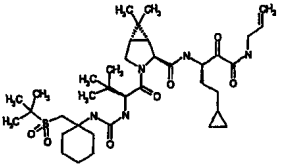
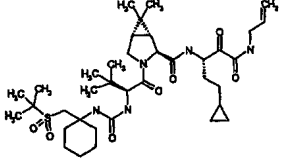
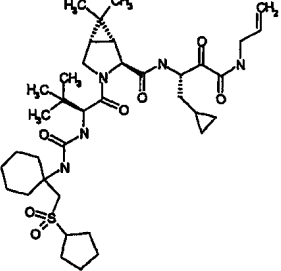
693		796.0908	796.2	A
694		798.1067	798.2	A

[1375]



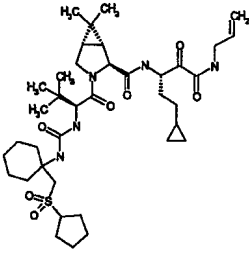
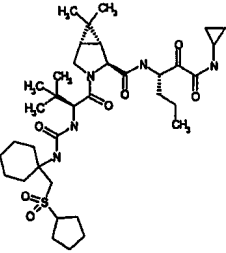
698		707.9809	708.4	B
699		707.9809	708.4	A

[1377]

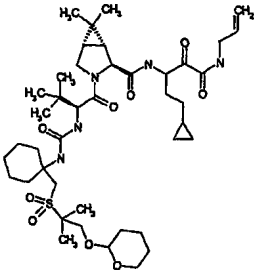
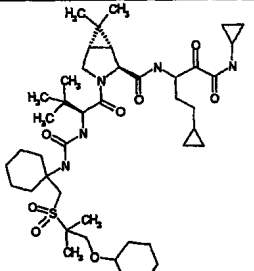
700		719.992		A
701		719.992		6
702		717.9761	718.60	A

[1378]

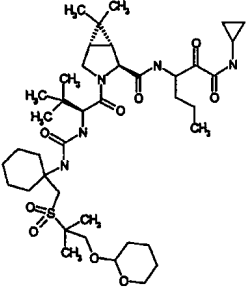
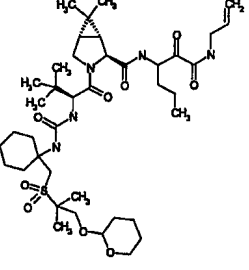


703		732.0032	732.6	A
704		705.9649	706.6	A

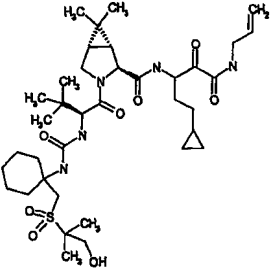
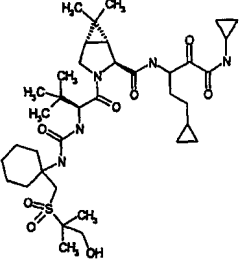
[1379]

705		820.1103		A
706		820.1103		A

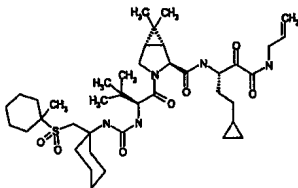
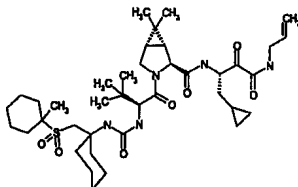
[1380]

707		794.0721		A
708		794.0721		A

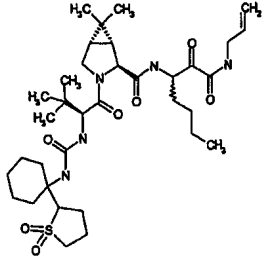
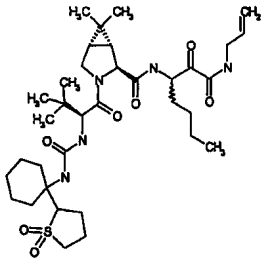
[1381]

709		735.9914		A
710		735.9914		A

[1382]

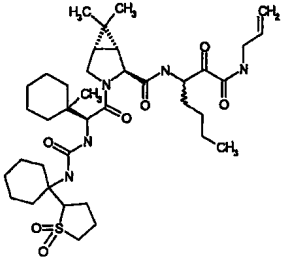
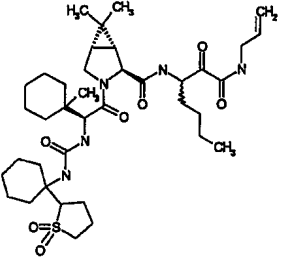
711		760.0574		A
712		746.0303		A

[1383]

713		691.9378	692.2	B
714		691.9378	692.2	A

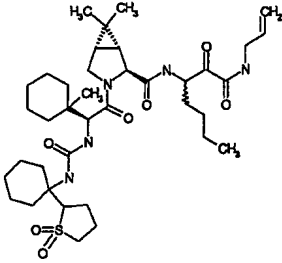
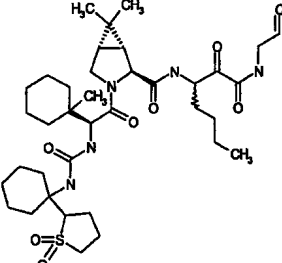
[1384]



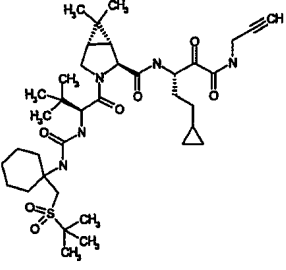
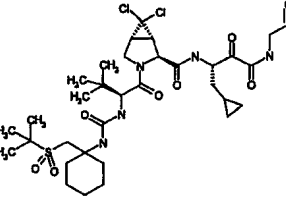
717		732.0032	732.2	B
718		732.0032	732.2	B

[1386]

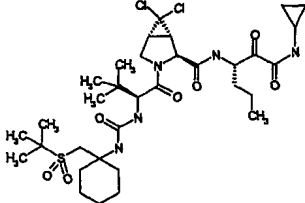
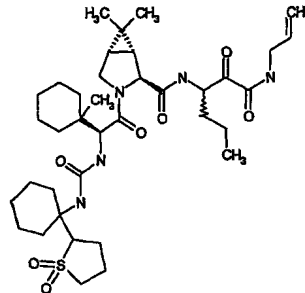


719		732.0032	732.2	A
720		732.0032	732.2	A

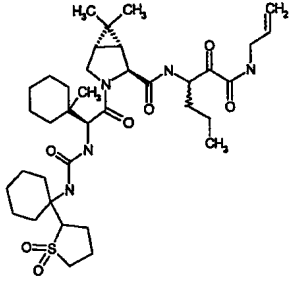
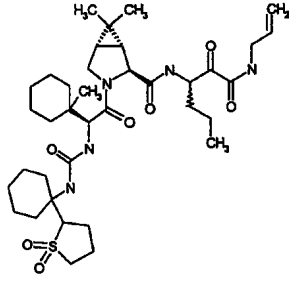
[1387]

721		717.9761	718.1	A
722		746.8008		A

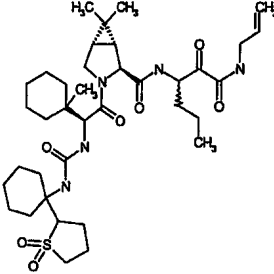
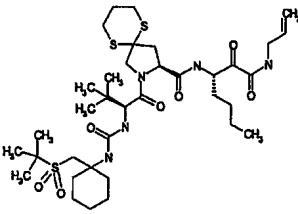
[1388]

723		734.7897		A
724		717.9761	718.2	B

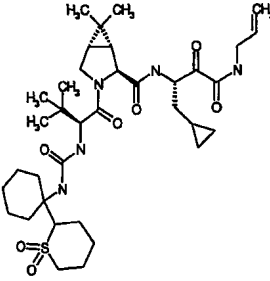
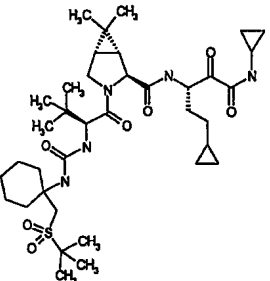
[1389]

725		717.9761	718.2	A
726		717.9761	718.2	A

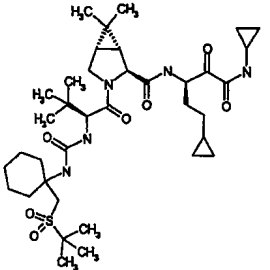
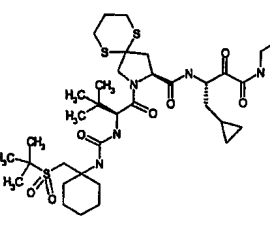
[1390]

727		717.9761	718.2	A
728		772.1089		A

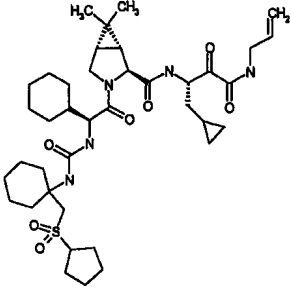
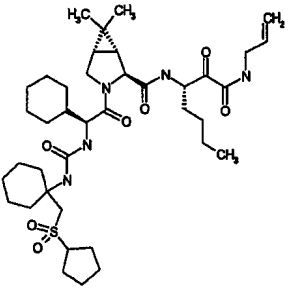
[1391]

729		703.949	704.2	A
730		719.992		5.6

[1392]

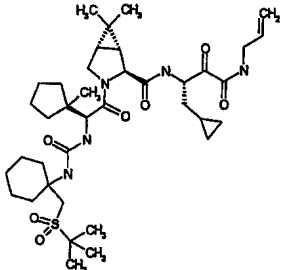
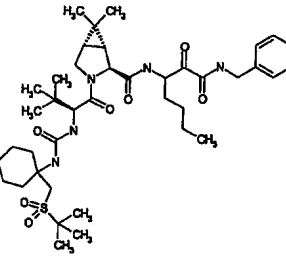
731		719.992		64
732		770.0929	770.2	A

[1393]

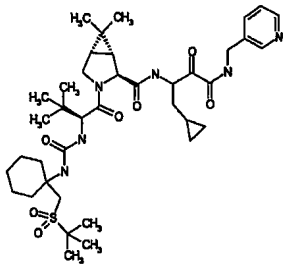
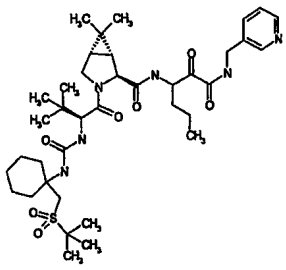
733		744.0143	744.3	A
734		746.0303	746.2	A

[1394]

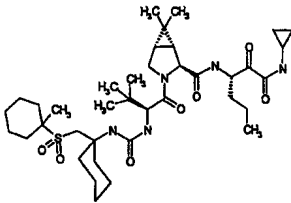
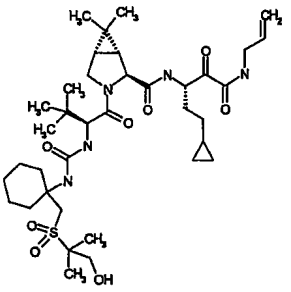


735		732.0032	732.4	A
736		759.029	759.4	A

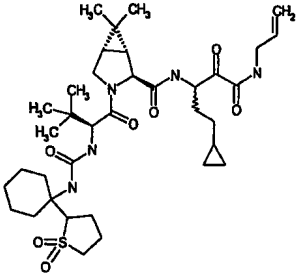
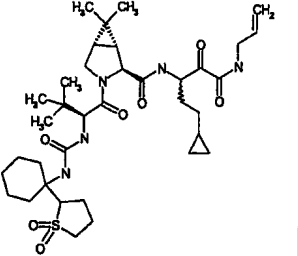
[1395]

737		757.0131	757.4	A
738		745.0019	745.4	A

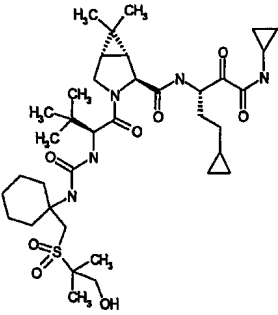
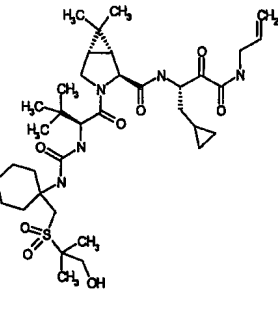
[1396]

739		734.0191	734.3	18
740		735.9914		A

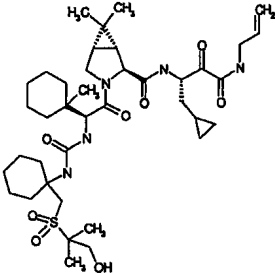
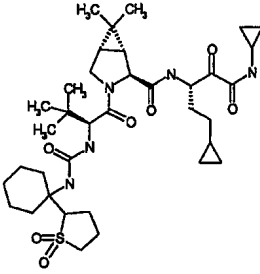
[1397]

741		703.949	704.2	A
742		703.949	704.2	A

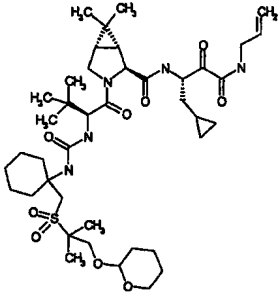
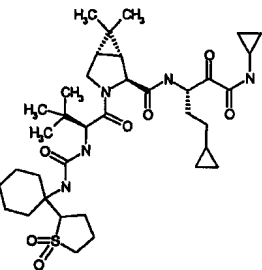
[1398]

743		735.9914		A
744		721.9643		A

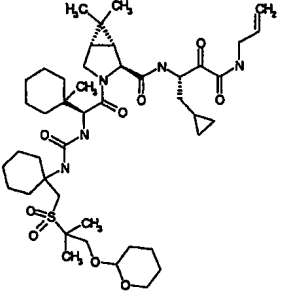
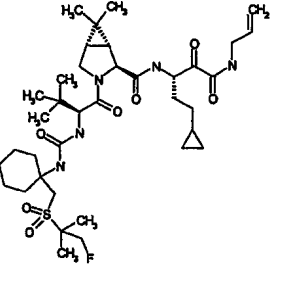
[1399]

745		762.0297		A
746		703.949	704.2	A

[1400]

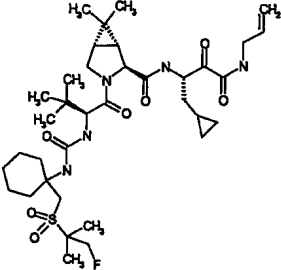
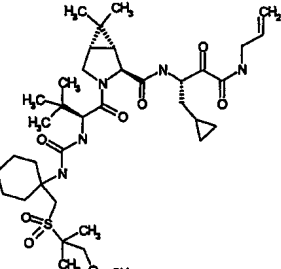
747		806.0832		A
748		703.949	704.2	A

[1401]

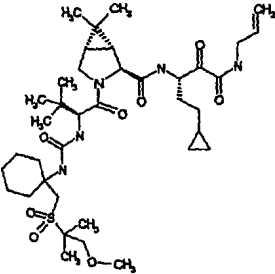
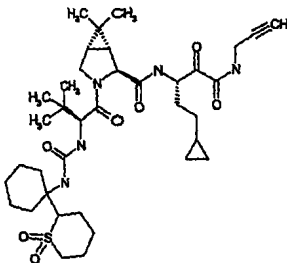
749		846.1486		A
750		737.9825		A

[1402]

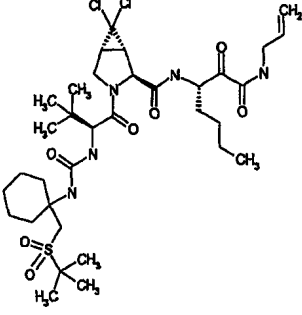
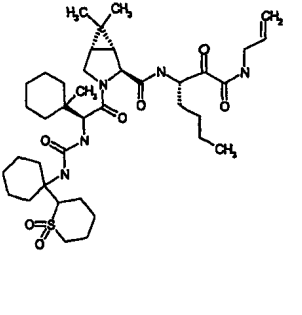


751		723.9554		A
752		735.9914		A

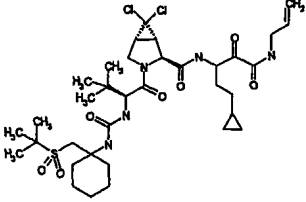
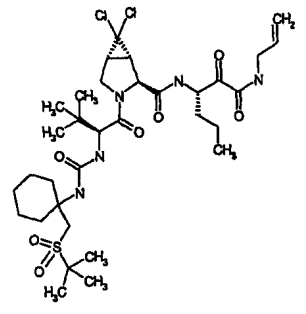
[1403]

753		750.0185		A
754		715.9601	716.1	A

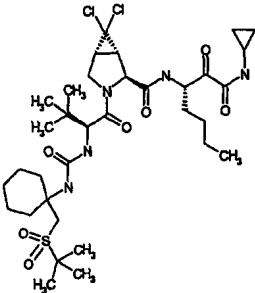
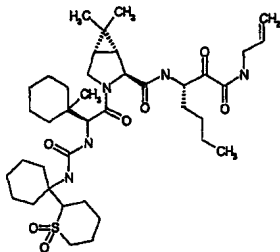
[1404]

755		748.8168	748.1	A
756		746.0303	746.1	A

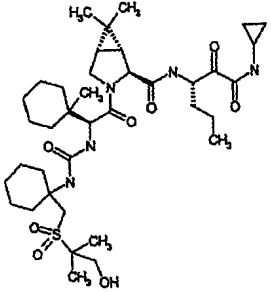
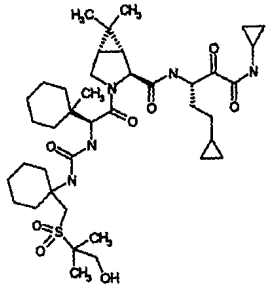
[1405]

757		760.8279	760.1	A
758		734.7897	734.1	A

[1406]

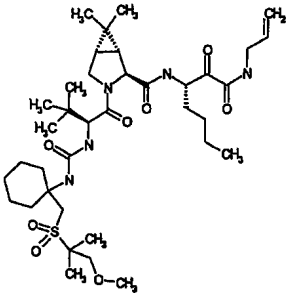
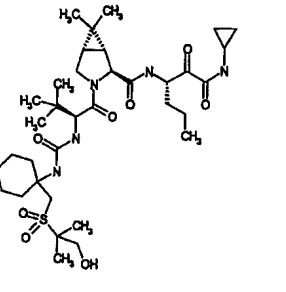
759		748.8168	748.1	A
760		746.0303		A

[1407]

761		750.0185		A
762		776.0568		A

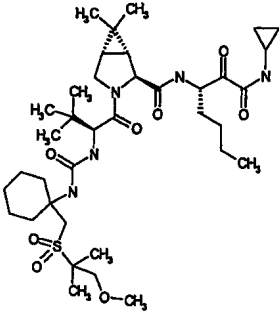
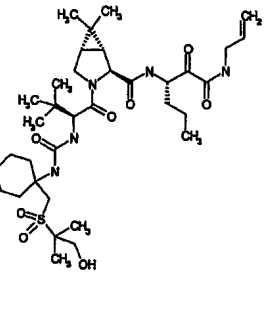
[1408]



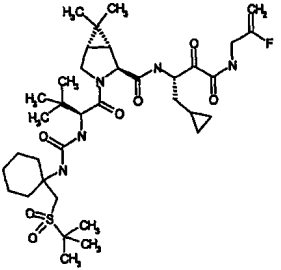
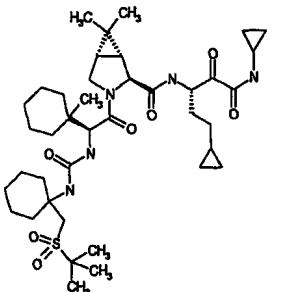
765		738.0074		A
766		709.9532		A

[1410]

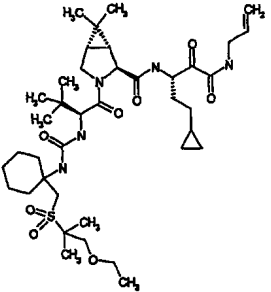
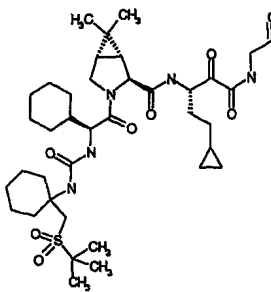


767		738.0074		A
768		709.9532		A

[1411]

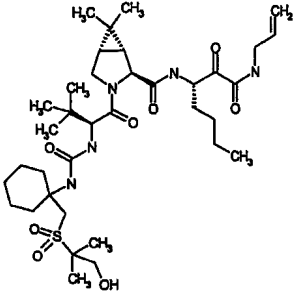
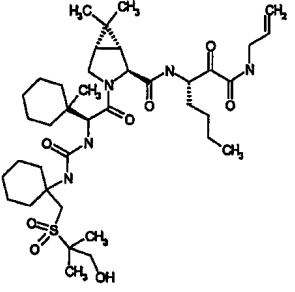
769		723.9554		A
770		760.0574		A

[1412]

771		764.0456		A
772		746.0303		A

[1413]

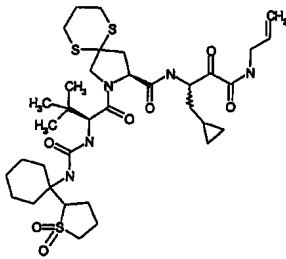
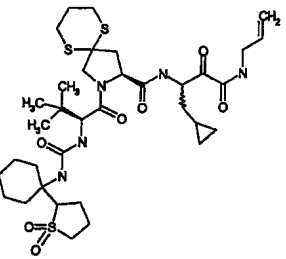


775		723.9803		A
776		764.0456		A

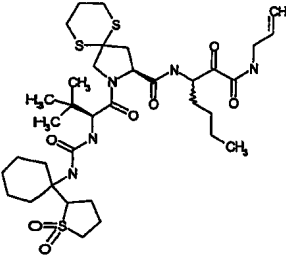
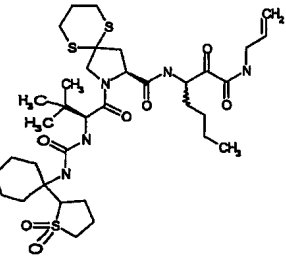
[1415]

777		770.0929	770.2	B
778		756.0658	756.1	A

[1416]

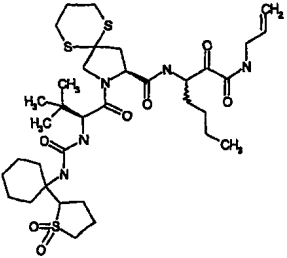
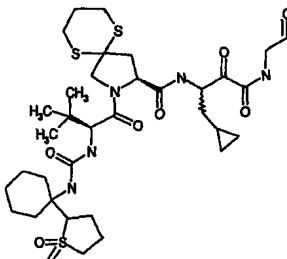
779		754.0499	754.1	A
780		754.0499	754.1	A

[1417]

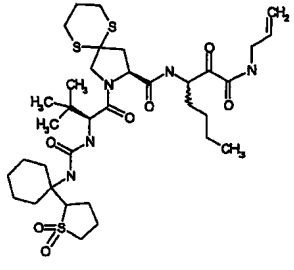
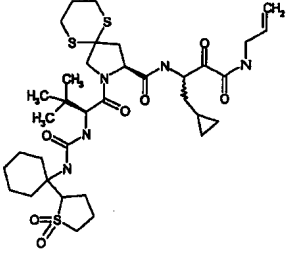
781		756.0658	756.1	A
782		756.0658	756.1	A

[1418]



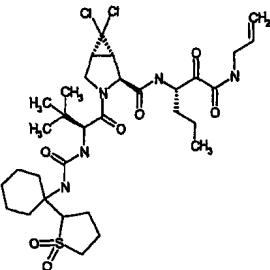
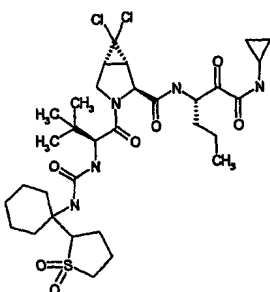
783		756.0658	756.1	A
784		754.0499	754.1	A

[1419]

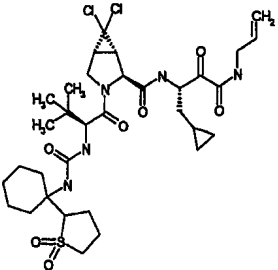
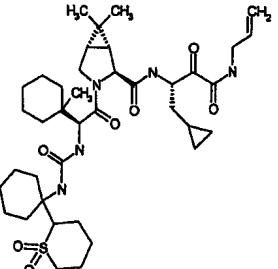
785		756.0658	756.1	A
786		754.0499	754.1	A

[1420]

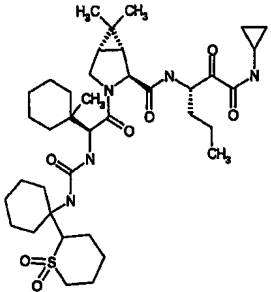
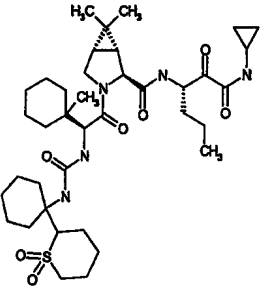


789		718.7466	718.2	A
790		718.7466	718.2	A

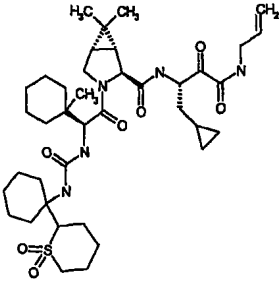
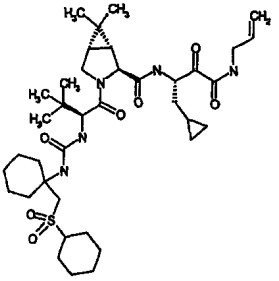
[1422]

791		730.7578	730.2	A
792		744.0143		A

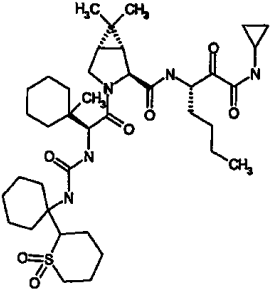
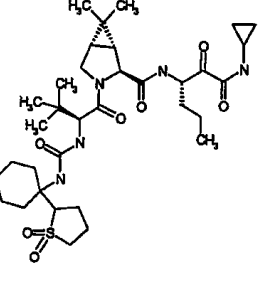
[1423]

793		732.0032	732.1	A
794		732.0032		A

[1424]

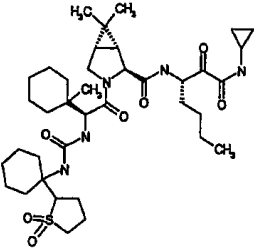
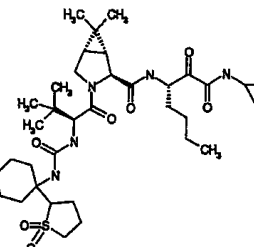
795		744.0143		A
796		732.0032	732.1	A

[1425]

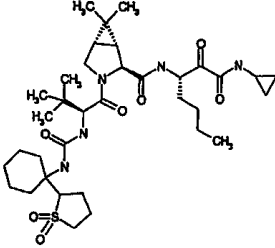
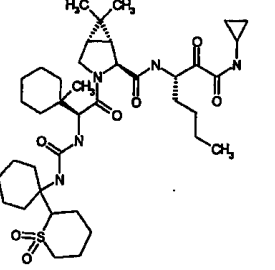
797		746.0303		A
798		677.9108	678.1	A

[1426]

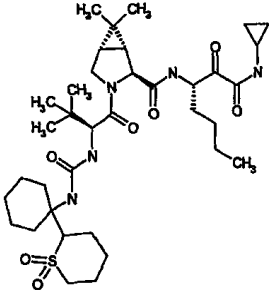
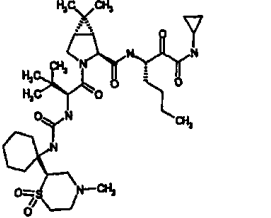


799		732.0032	732.2	A
800		691.9378	692.2	A

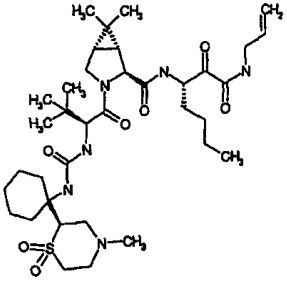
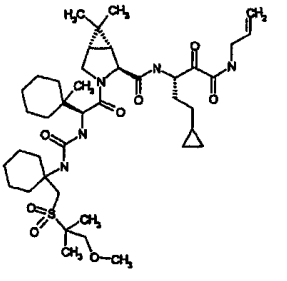
[1427]

801		692	692.2	A
802		746.0303		A

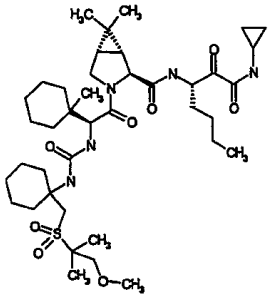
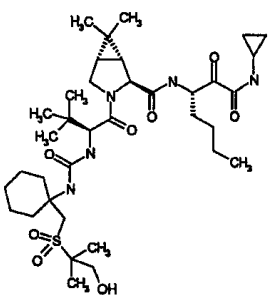
[1428]

803		705.9649		A
804		720.9796		A

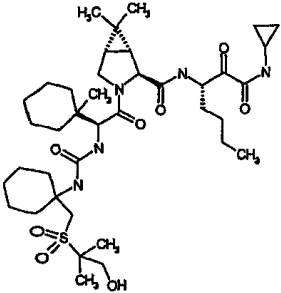
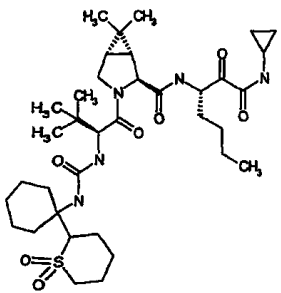
[1429]

805		720.9796		A
806		790.0838		A

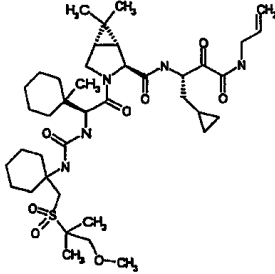
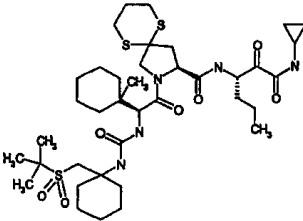
[1430]

807		778.0727		A
808		723.9803		A

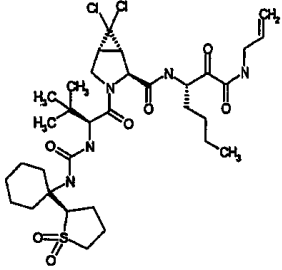
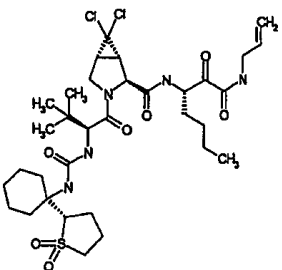
[1431]

809		764.0456		A
810		705.9649	706.4	A

[1432]

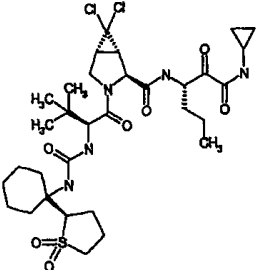
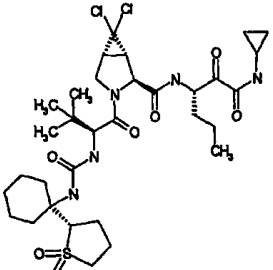
811		776.0568		A
812		798.1471	798.4	A

[1433]

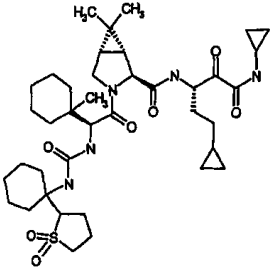
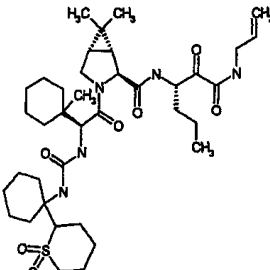
813		732.7737	732.1	A
814		732.7737	732.1	A

[1434]

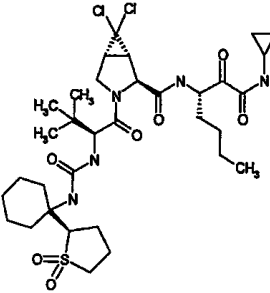
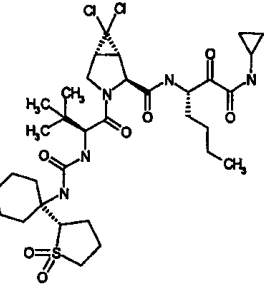


815		718.7466	718.1	A
816		718.7466	718.1	A

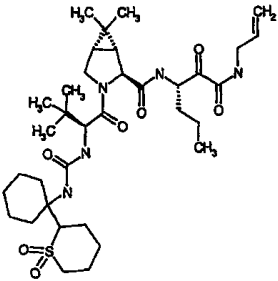
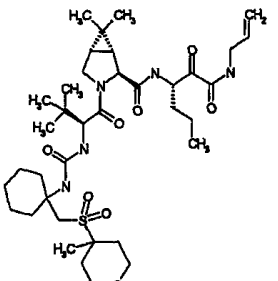
[1435]

817		744.0143	744.1	A
818		732.0032	732.1	A

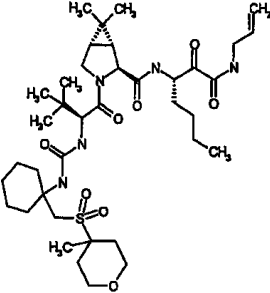
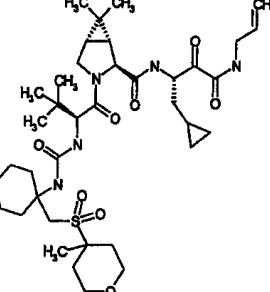
[1436]

819		732.7737	732.1	A
820		732.7737	732.1	A

[1437]

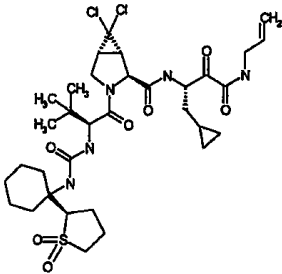
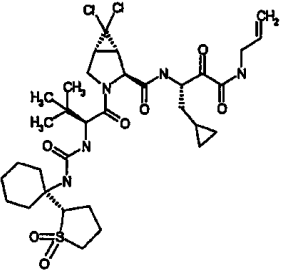
821		691.9378	692.1	A
822		735.9914	736.1	A

[1438]

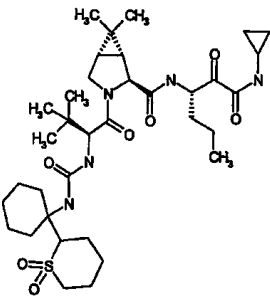
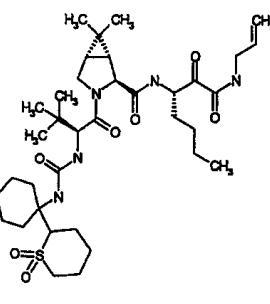
823		750.0185	750.1	A
824		748.0026	748.1	A

[1439]



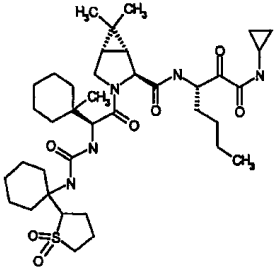
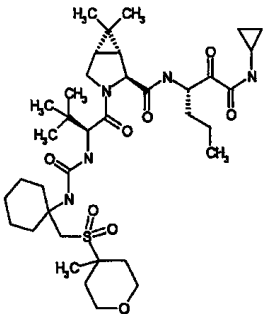
827		730.7578	730.2	A
828		730.7578	730.2	A

[1441]

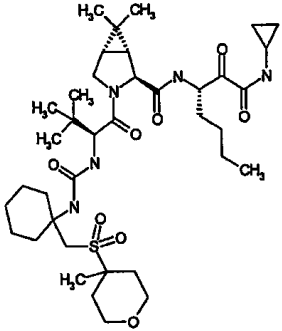
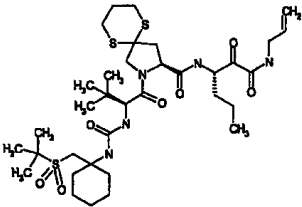
829		691.9378		A
830		705.9649	706.1	A

[1442]

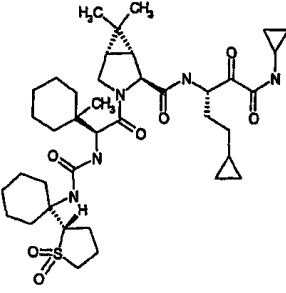
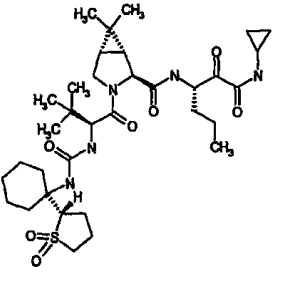


831		732.0032	732.2	A
832		735.9914	736.1	A

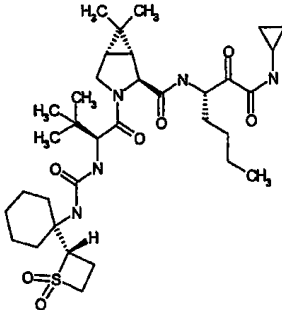
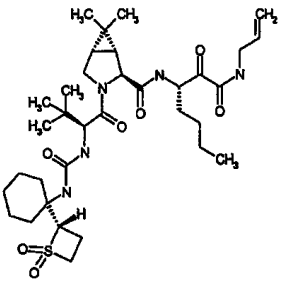
[1443]

833		750.0185	750.1	A
834		758.0818	758.2	A

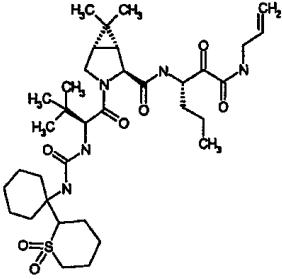
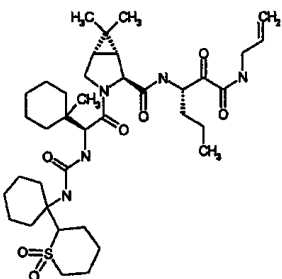
[1444]

835		744.0143	744.1	A
836		677.9108		A

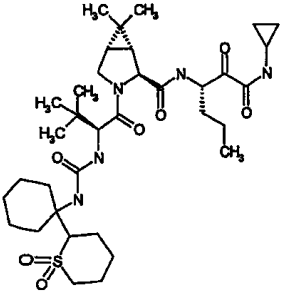
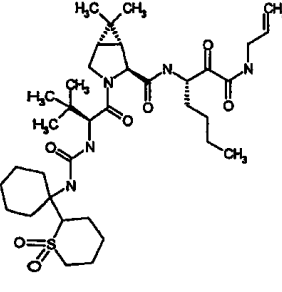
[1445]

837		677.9108	678.3	A
838		677.9108	678.3	A

[1446]

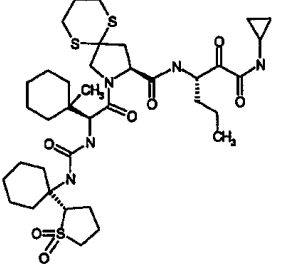
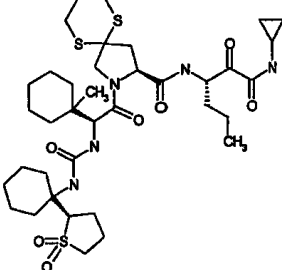
839		691.9378		A
840		732.0032		A

[1447]

841		691.9378		A
842		705.9649		A

[1448]

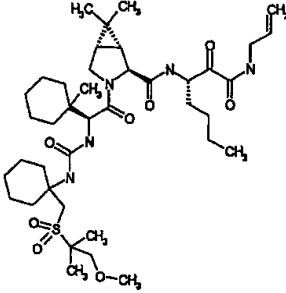
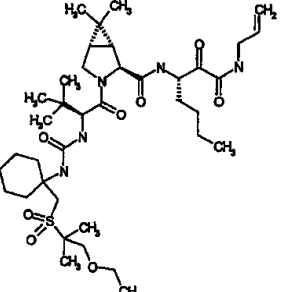


846		782.1041	782.4	A
847		782.1041	782.4	A

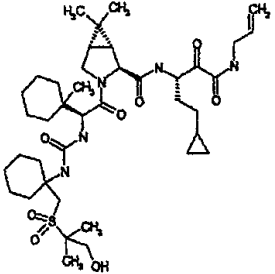
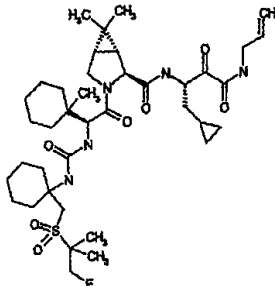
[1450]



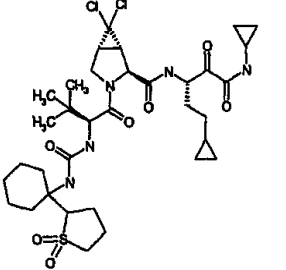
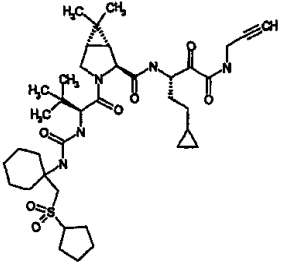


850		778.0727		A
851		752.0345		A

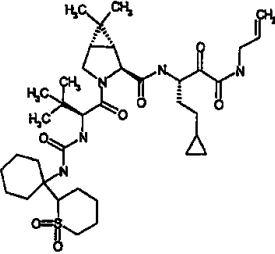
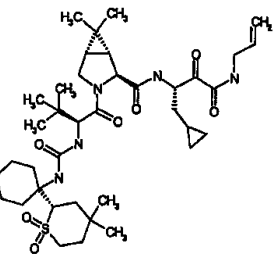
[1452]

852		776.0568		A
853		764.0207		A

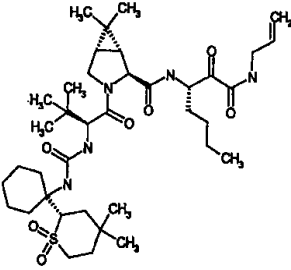
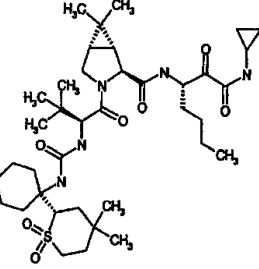
[1453]

854		744.7849	744.4	A
855		729.9872	730.2	A

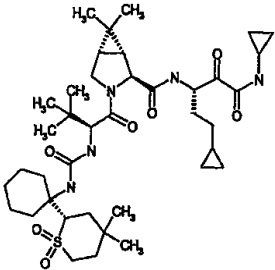
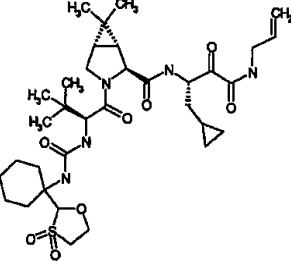
[1454]

856		717.9761		5
857		732.0032	732.4	A

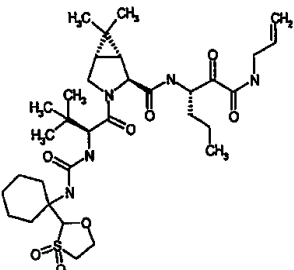
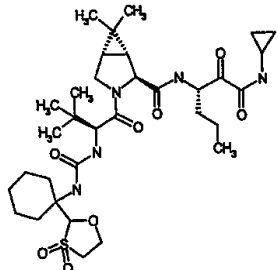
[1455]

858		734.0191	734.4	A
859		734.0191	734.41	A

[1456]

860		746.0303	746.5	A
861		691.8942	692.4	A

[1457]

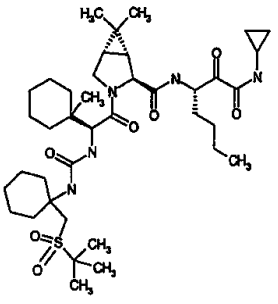
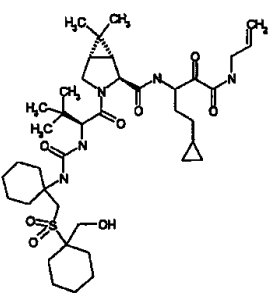
862		679.8831	680.38	A
863		679.8831	680.4	A

[1458]

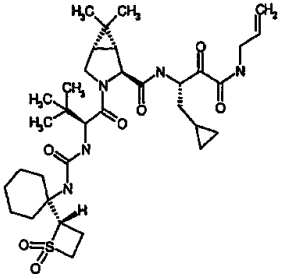
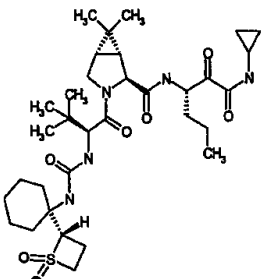


864		744.0143	744.1	A
865		734.0191	734.4	A

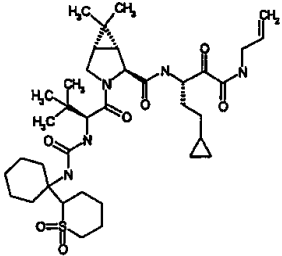
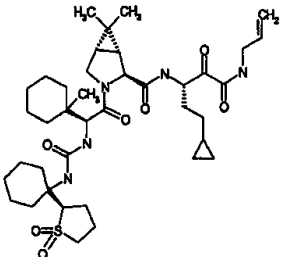
[1459]

866		748.0462	748.4	A
867		776.0568		A

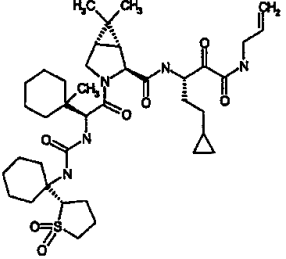
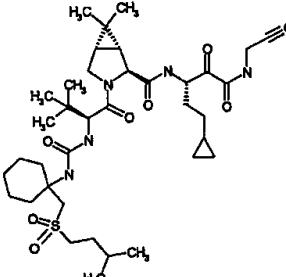
[1460]

868		675.8948	A
869		663.8837	A

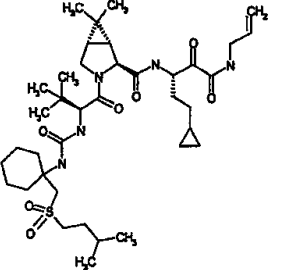
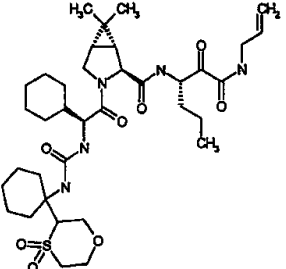
[1461]

870		717.9761		A
871		744.0143		A

[1462]

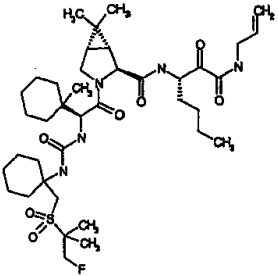
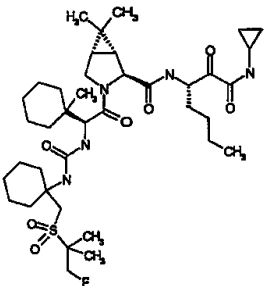
872		744.0143		A
873		732.0032	732.1	A

[1463]

874		734.0191	734.1	A
875		719.9484		A

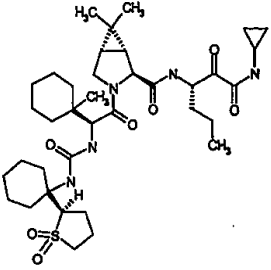
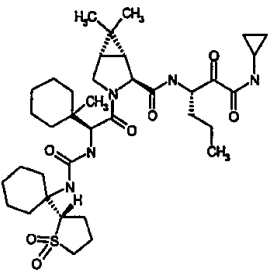
[1464]



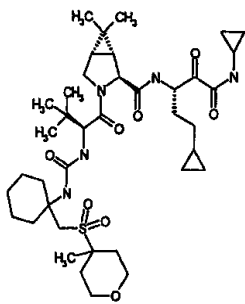
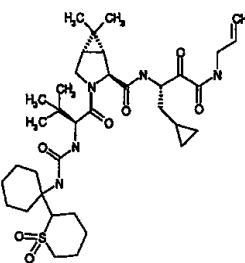
878		766.0366		A
879		766.0366		A

[1466]

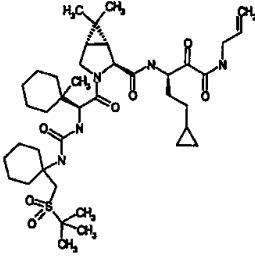
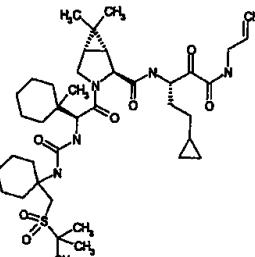


880		717.9761	718.1	A
881		717.9761	718.1	A

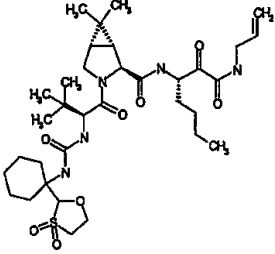
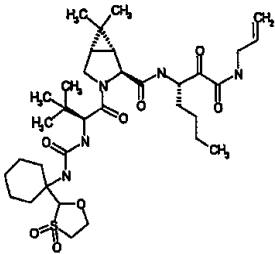
[1467]

882		762.0297	762.1	A
883		703.949	704.1	A

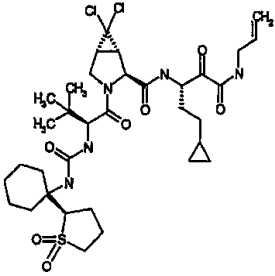
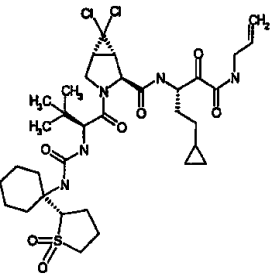
[1468]

	 <p>The chemical structure of compound 883-a is a complex molecule. It features a central cyclohexane ring substituted with a methyl group and a carbonyl group. This carbonyl is part of a larger amide system. Another branch from the central ring is a sulfonamide group, specifically a methanesulfonyl group (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). A side chain includes a cyclopropylmethyl group and a terminal vinyl group (-CH=CH<sub>2</sub>).</p>	760.0574		B
883-a	 <p>The chemical structure of compound 883-b is identical to that of 883-a. It consists of a central cyclohexane ring with a methyl group, a carbonyl group, a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), a cyclopropylmethyl group, and a terminal vinyl group (-CH=CH<sub>2</sub>).</p>	760.0574		A
883-b				

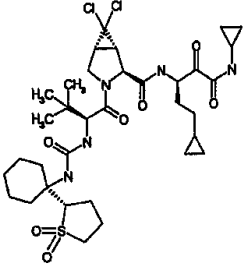
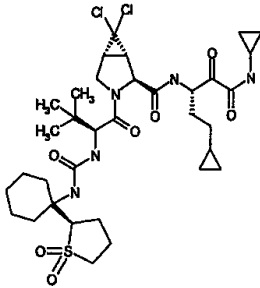
[1469]

883-c	 <p>The chemical structure of 883-c is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a 2,2,3-trimethyl-1,3-dioxolane-5-carbonyl group, a 2,2,3-trimethyl-1,3-dioxolane-5-carbonyl group, and a 2,2,3-trimethyl-1,3-dioxolane-5-carbonyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a 2,2,3-trimethyl-1,3-dioxolane-5-carbonyl group. The molecule contains multiple ester and amide linkages, and a terminal vinyl group.</p>	693.9102		3
883-d	 <p>The chemical structure of 883-d is identical to that of 883-c. It features a central pyrrolidine ring substituted with a 2,2,3-trimethyl-1,3-dioxolane-5-carbonyl group, a 2,2,3-trimethyl-1,3-dioxolane-5-carbonyl group, and a 2,2,3-trimethyl-1,3-dioxolane-5-carbonyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a 2,2,3-trimethyl-1,3-dioxolane-5-carbonyl group. The molecule contains multiple ester and amide linkages, and a terminal vinyl group.</p>	693.9102		A

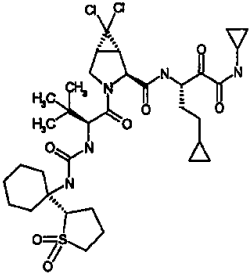
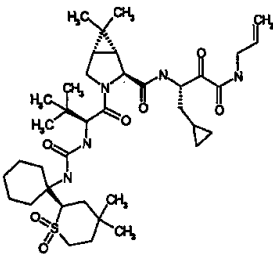
[1470]

883-e	 <p>The chemical structure of compound 883-e is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a 1,1-dichloroethyl group, a 2-methyl-2-propionylamino group, and a 2-((cyclopropylmethyl)amino)-3-oxopropyl group. This pyrrolidine is further substituted with a 2-((cyclopropylmethyl)amino)-3-oxopropyl group. The entire molecule is linked to a 2-((cyclopropylmethyl)amino)-3-oxopropyl group, which is in turn linked to a 2-((cyclopropylmethyl)amino)-3-oxopropyl group. The structure is highly symmetrical and complex, with multiple amide and ester linkages.</p>	744.7849		A
883-f	 <p>The chemical structure of compound 883-f is identical to the structure of compound 883-e. It features a central pyrrolidine ring substituted with a 1,1-dichloroethyl group, a 2-methyl-2-propionylamino group, and a 2-((cyclopropylmethyl)amino)-3-oxopropyl group. This pyrrolidine is further substituted with a 2-((cyclopropylmethyl)amino)-3-oxopropyl group. The entire molecule is linked to a 2-((cyclopropylmethyl)amino)-3-oxopropyl group, which is in turn linked to a 2-((cyclopropylmethyl)amino)-3-oxopropyl group. The structure is highly symmetrical and complex, with multiple amide and ester linkages.</p>	744.7849		A

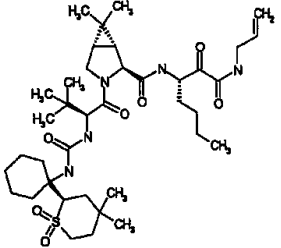
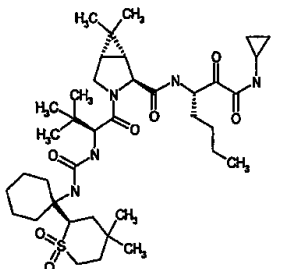
[1471]

		744.7849		A
883-fa		744.7849		A
883-g				

[1472]

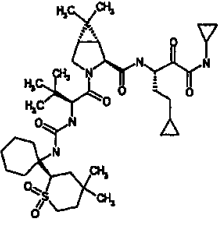
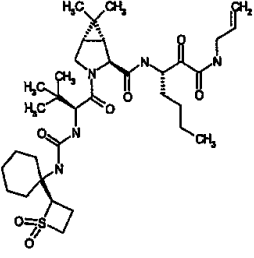
883-h		744.7849		A
883-i		732.0032		A

[1473]

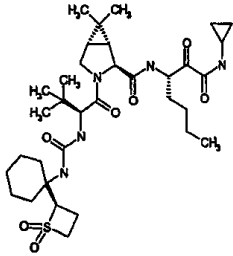
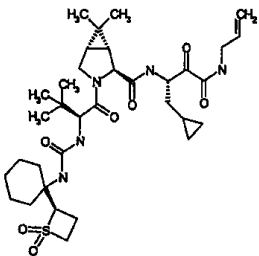
		734.0191		A
883-]		734.0191		A
883-k				

[1474]

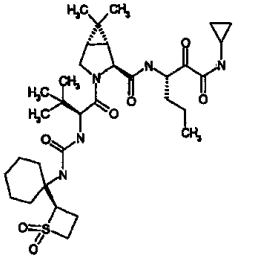
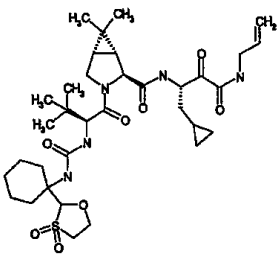


883-l		746.0303		A
883-m		677.9108		A

[1475]

883-n		677.9108		A
883-o		675.8948		A

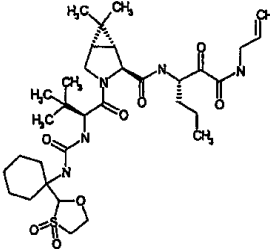
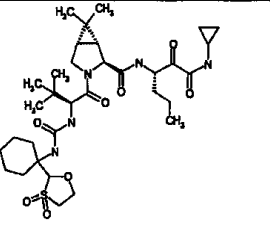
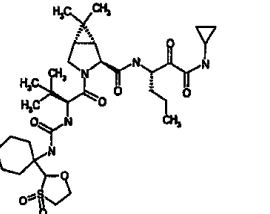
[1476]

	 <p>Chemical structure of compound 883-p: A complex molecule featuring a cyclohexane ring fused to a sulfone group, which is connected via a nitrogen atom to a carbonyl group. This carbonyl is part of a larger chain containing a cyclopropane ring, a carbonyl group, and a terminal carbonyl group with a methyl group.</p>	663.8837		A
883-p	 <p>Chemical structure of compound 883-q: A complex molecule featuring a cyclohexane ring fused to a sulfone group, which is connected via a nitrogen atom to a carbonyl group. This carbonyl is part of a larger chain containing a cyclopropane ring, a carbonyl group, and a terminal carbonyl group with a methyl group.</p>	691.8942		A
883-q				

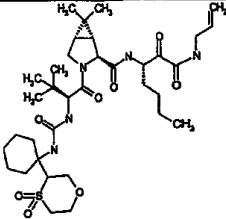
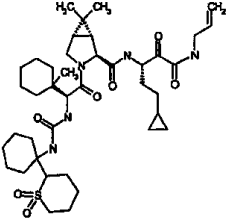
[1477]

883-r		691.8942		A
883-s		679.8831		A

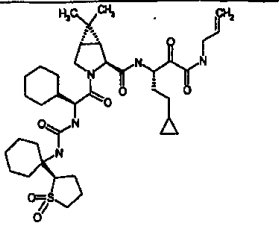
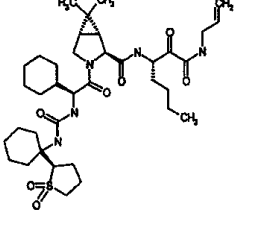
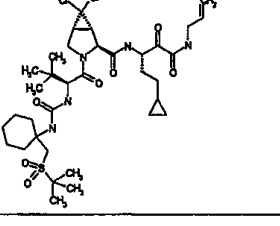
[1478]

883-t		679.8831		A
883-u		679.8831		A
883-v		679.8831		A

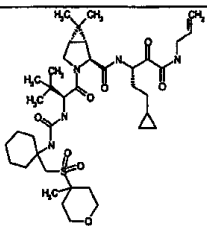
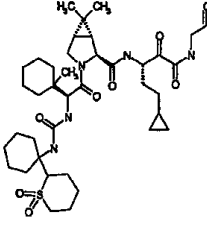
[1479]

883-w		707.9372		3
883-x		758.0414		A

[1480]

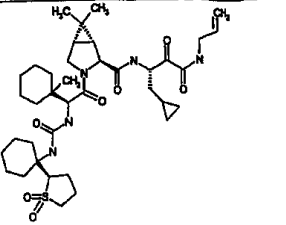
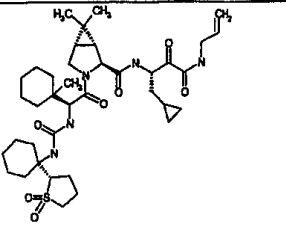
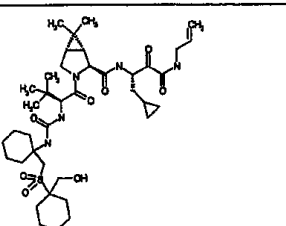
883-y		729.9872		A
883-z		717.9761		A
883-aa		760.8279		A

[1481]

883-ab		762.0297		A
883-ac		758.0414		A

[1482]

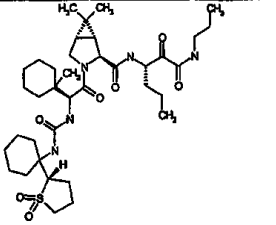
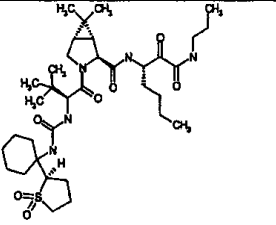
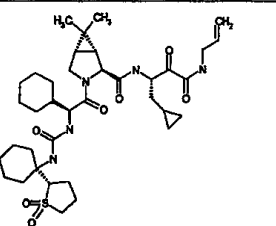


		729.9872		A
883-ad		729.9872		A
883-ae		762.0297		A
883-af				

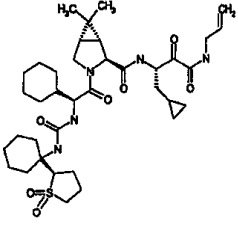
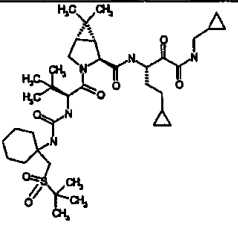
[1483]

883-ag		764.0456		A
883-ah		719.992		A

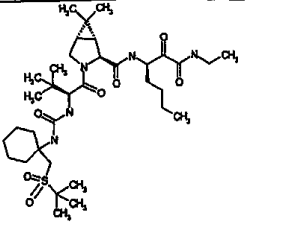
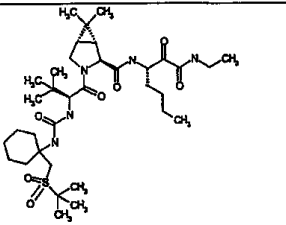
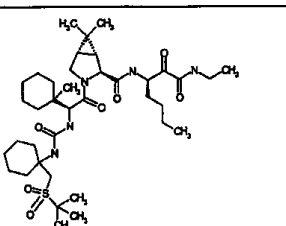
[1484]

883-ai		719.992		A
883-aj		693.9538		A
883-ak		715.9601		A

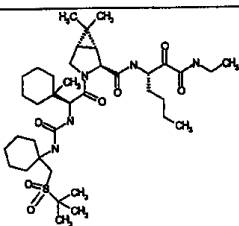
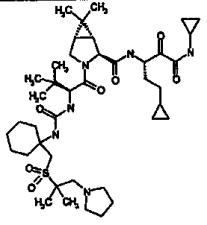
[1485]

883-al		715.9601		A
883-am		734.0191		A

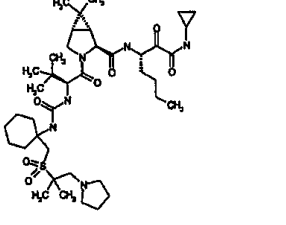
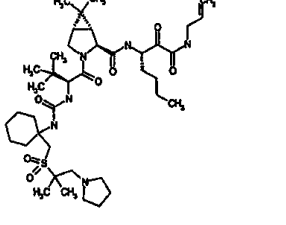
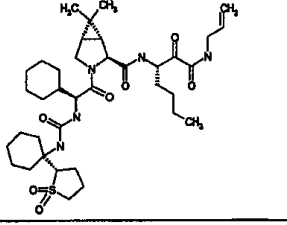
[1486]

883-an		695.9697		C
883-ao		695.9697		A
883-ap		736.0351		B

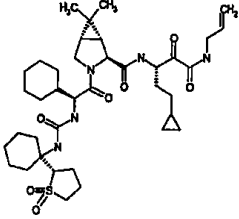
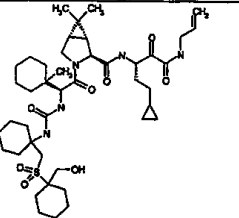
[1487]

883-aq		736.0351		A
883-ar		789.0991		A

[1488]

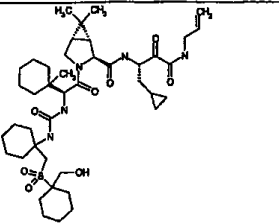
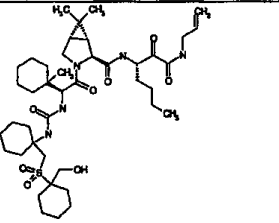
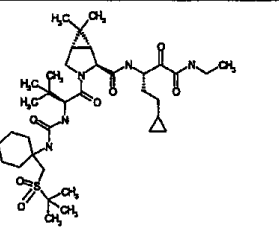
883-as		777.088		A
883-at		777.088		A
883-au		717.9761		A

[1489]

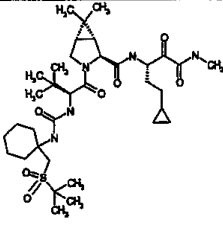
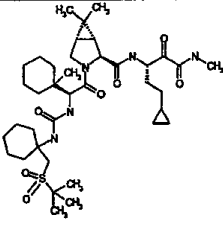
883-av		729.9872		A
883-aw		816.1221		A

[1490]

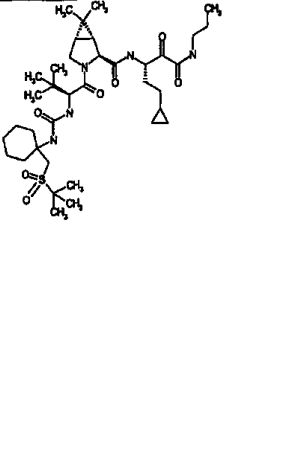
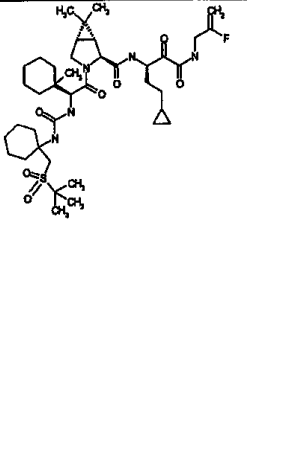
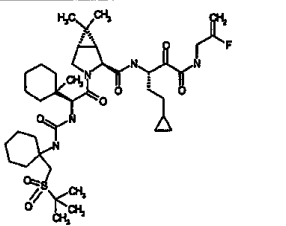


883-ax		802.095		A
883-ay		804.1109		A
883-az		707.9809		A

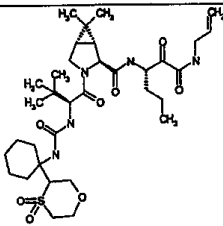
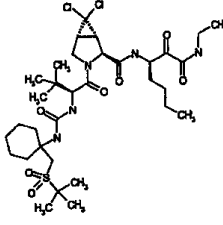
[1491]

		693.9538	A	
883-ba				
		734.0191	A	
883-bb				

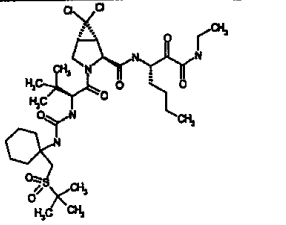
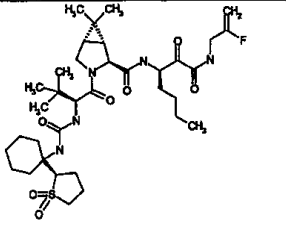
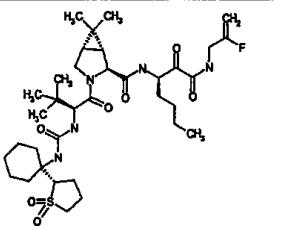
[1492]

883-bc		722.008		A
883-bd		778.0478		b
883-be		778.0478		A

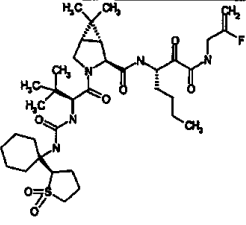
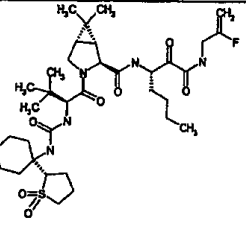
[1493]

883-bf		693.9102		A
883-bg		736.8056		B

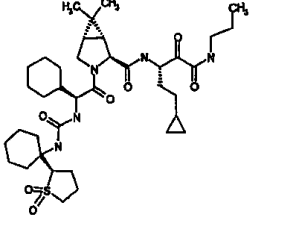
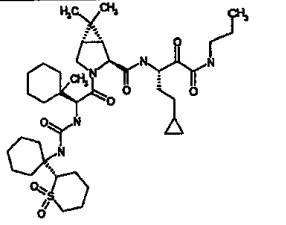
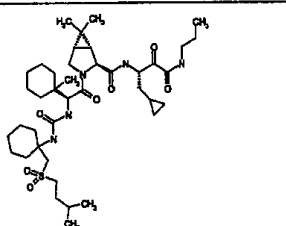
[1494]

883-bh		736.8056		A
883-bi		709.9283		B
883-bj		709.9283		B

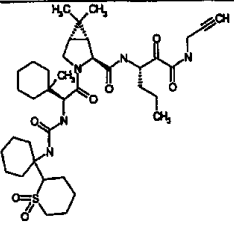
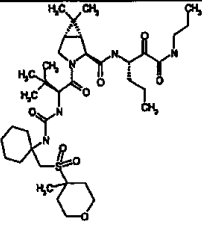
[1495]

883-bk		709.9283		A
883-bl		709.9283		A

[1496]

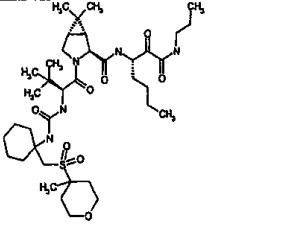
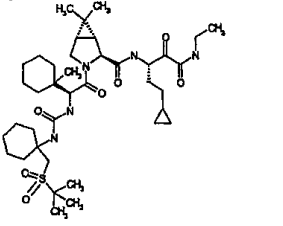
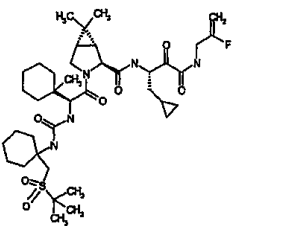
883-bm		732.0032		A
883-bn		760.0574		A
883-bo		762.0733		A

[1497]

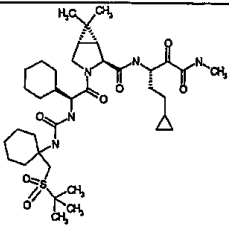
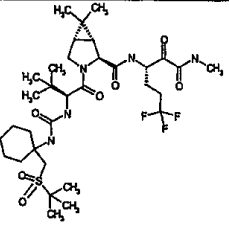
883-bp		729.9872		A
883-bq		738.0074		A

[1498]

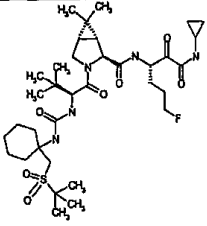
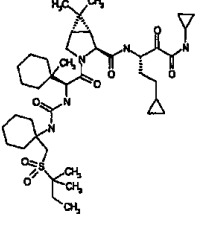
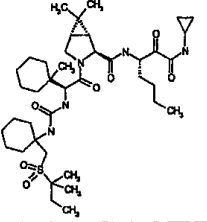


883-br		752.0345		A
883-bs		748.0462		A
883-bt		764.0207		A

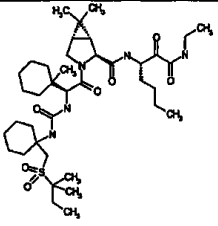
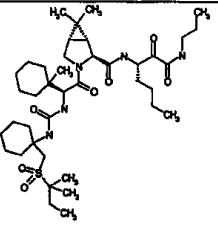
[1499]

883-bu		719.992		A
883-bv		721.8868		A

[1500]

883-bw		711.9442		A
883-bx		774.0844		A
883-by		762.0733		A

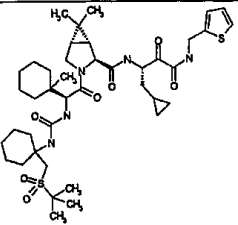
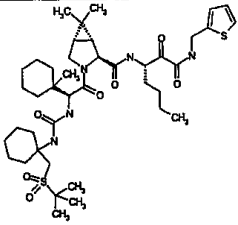
[1501]

		750.0621		A
883-bz		764.0892		A
883-ca				

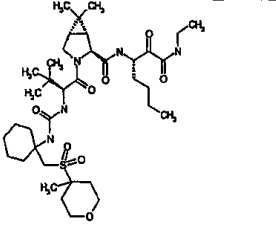
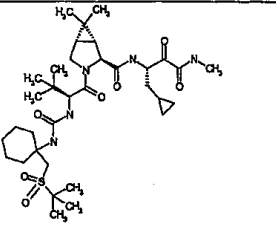
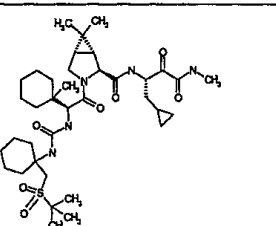
[1502]

		735.9139		A
883-cb		717.9761		A
883-cc		719.992		A
883-cd				

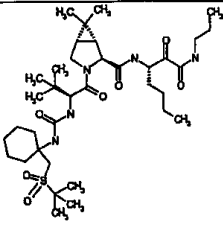
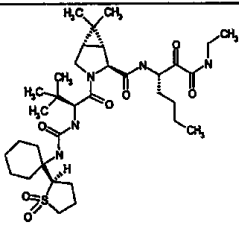
[1503]

883-ce		802.1166		A
883-cf		804.1325		A

[1504]

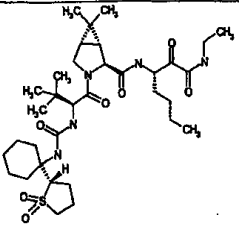
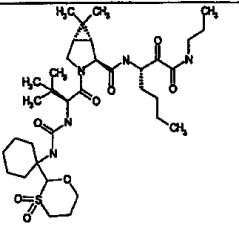
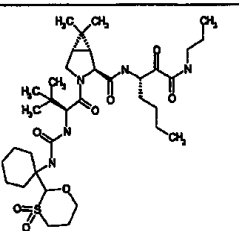
883-cg		738.0074		A
883-ch		679.9267		A
883-ci		719.992		A

[1505]

883-cj		709.9968		A
883-ck		679.9267		A

[1506]

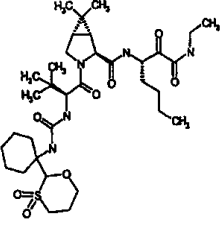
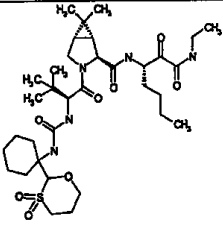
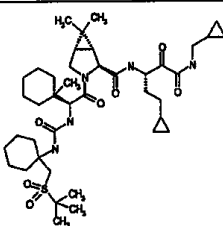


883-cl		679.9267		A
883-cm		709.9532		A
883-cn		709.9532		A

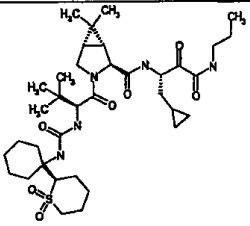
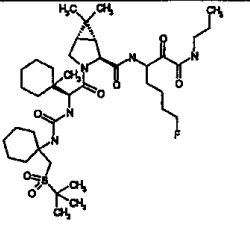
[1507]

883-co		721.9643		A
883-cp		721.9643		A

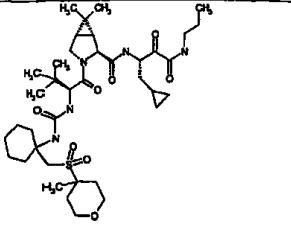
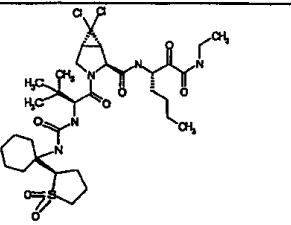
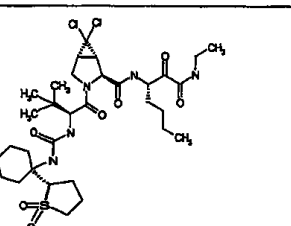
[1508]

883-cq		695.9261		A
883-cr		695.9261		B
883-cs		774.0844		A

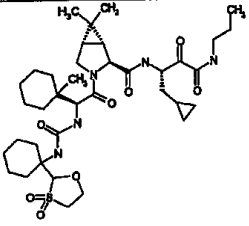
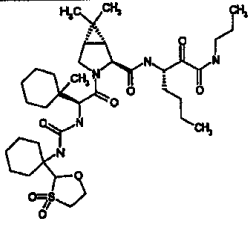
[1509]

883-ct		705.9649	A	
883-cu		768.0526	A	

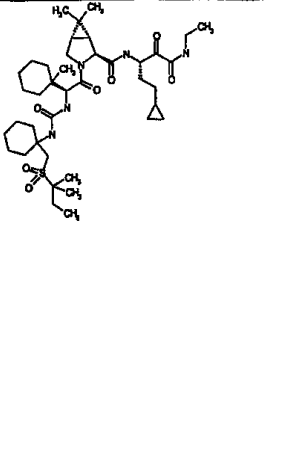
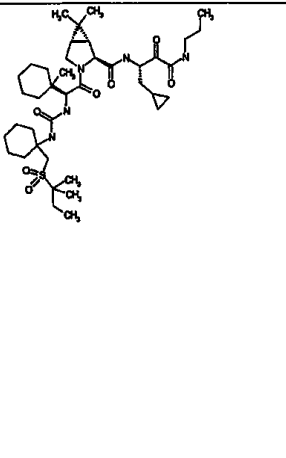
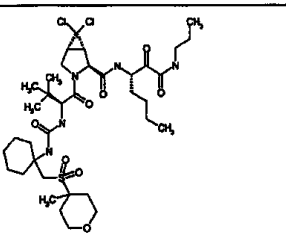
[1510]

883-cv		750.0185		A
883-cw		720.7626		A
883-cx		720.7626		A

[1511]

883-cy		733.9755		A
883-cz		735.9914		A

[1512]

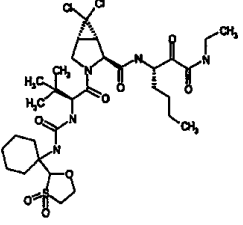
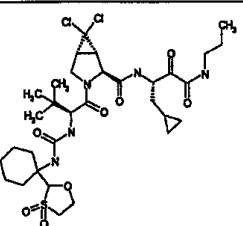

883-da		762.0733		A
883-db		762.0733		A
883-dc		792.8703		A

[1513]

883-dd		733.9755		A
883-de		722.7349		A

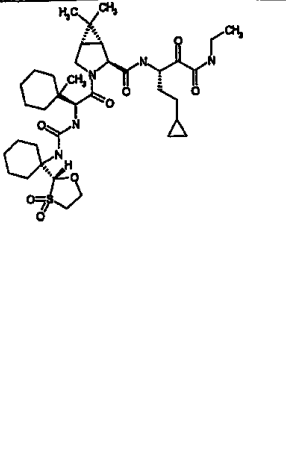
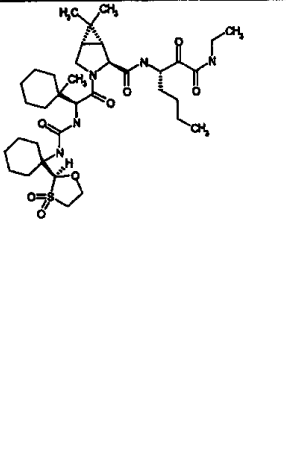
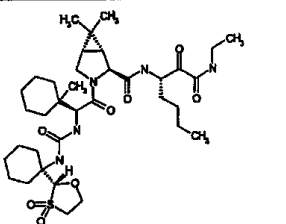
[1514]



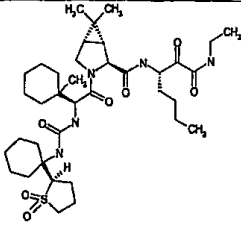
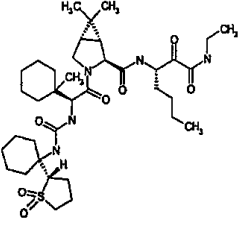
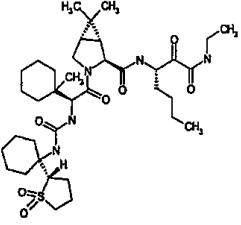
		722.7349		A
883-df				
		734.746		A
883-dg				
883-dh		734.746		A

[1515]

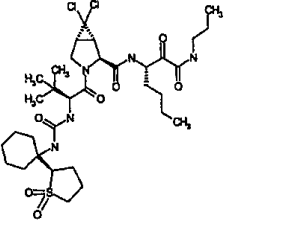
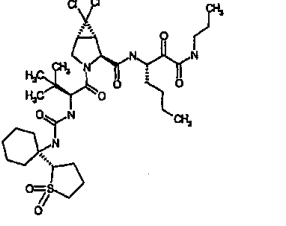
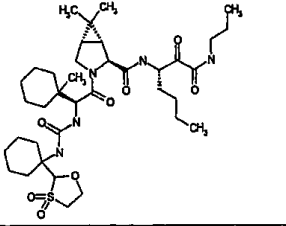


883-dk		733.9755		A
883-dl		721.9643		A
883-dm		721.9643		A

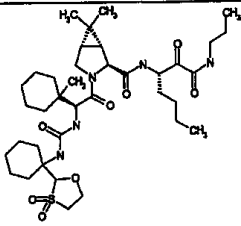
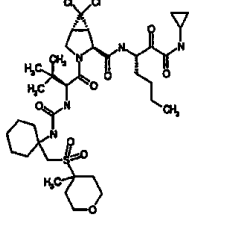
[1517]

		719.992		A
883-dn		719.992		A
883-do				

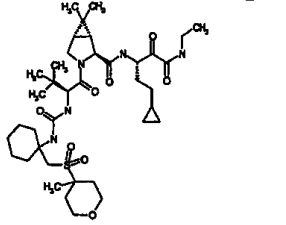
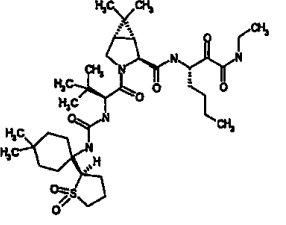
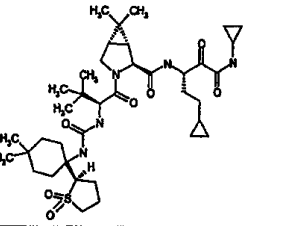
[1518]

883-dp		734.7897		A
883-dq		734.7897		A
883-dr		735.9914		A

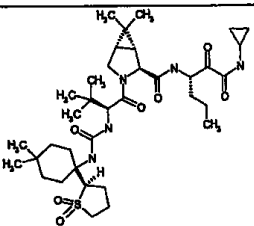
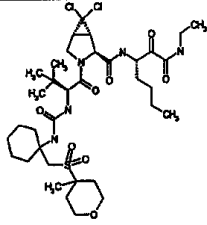
[1519]

883-ds		735.9914		A
883-dt		790.8544		A

[1520]

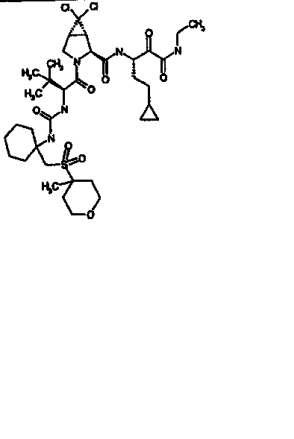
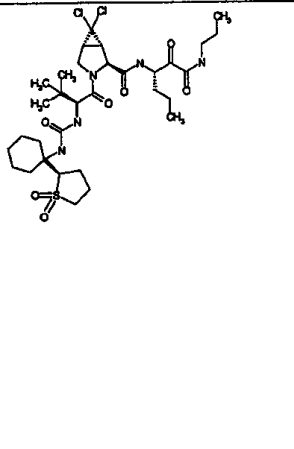
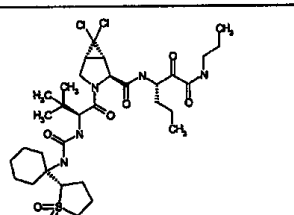
883-du		750.0185		A
883-dv		707.9809		A
883-dw		732.0032		A

[1521]

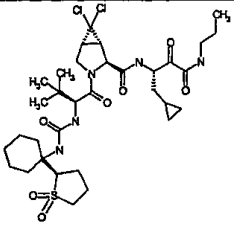
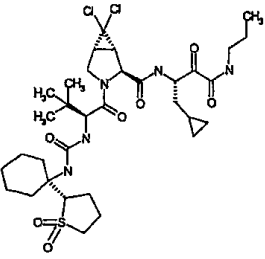
883-dx		705.9649		A
883-dy		778.8432		A

[1522]

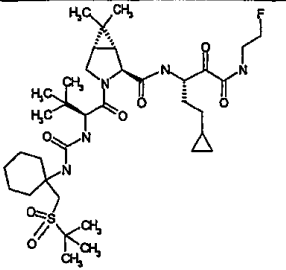
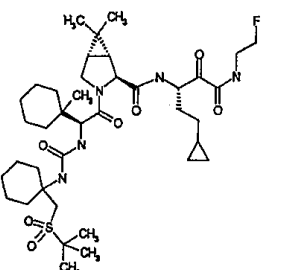


883-dz		790.8544		A
883-ea		720.7626		A
883-eb		720.7626		A

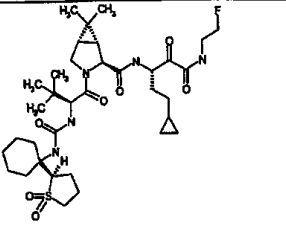
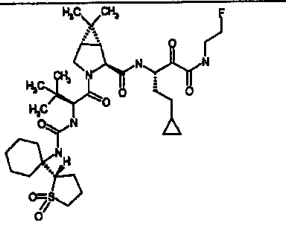
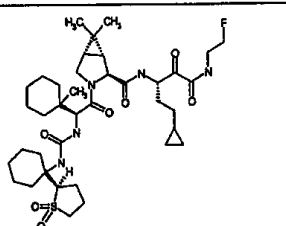
[1523]

883-ec		732.7737		A
883-ed		732.7737		A

[1524]

883-ee		725.9713		A
883-ef		766.0366		A

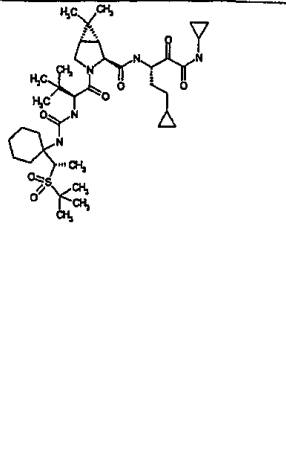
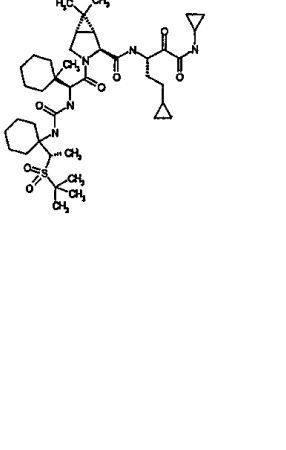
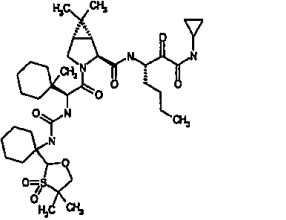
[1525]

883-eg		709.9283		A
883-eh		709.9283		A
883-ei		749.9936		A

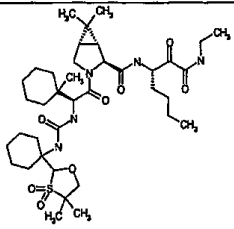
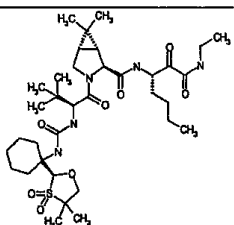
[1526]

883-ej		749.9936		A
883-ek		722.008		A

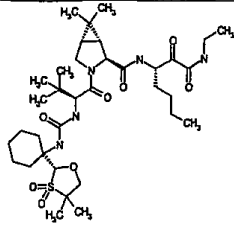
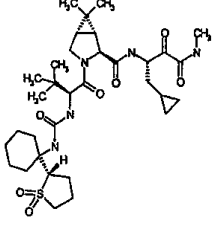
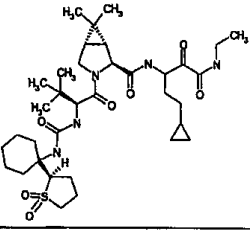
[1527]

883-el		734.0191		A
883-em		774.0844		A
883-en		762.0297		A

[1528]

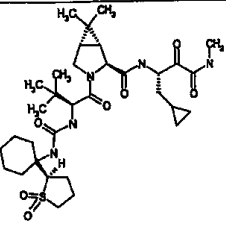
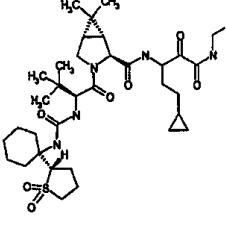
		750.0185		A
883-eo				
		709.9532		A
883-ep				

[1529]

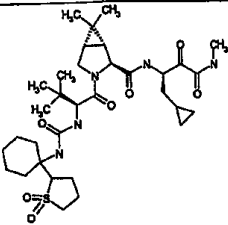
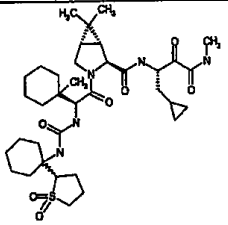
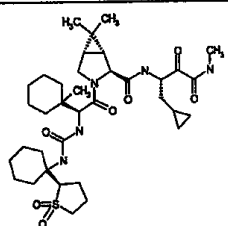
883-eq		709.9532		A
883-er		663.8837		A
883-es		691.9378		A

[1530]

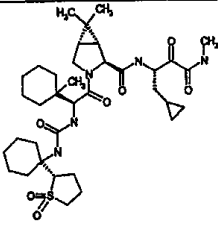
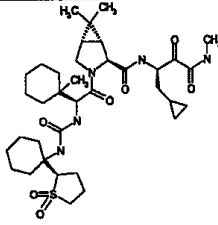


883-et		663.8837		A
883-eu		691.9378		A

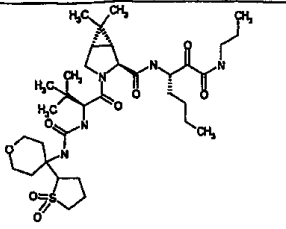
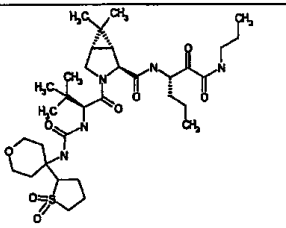
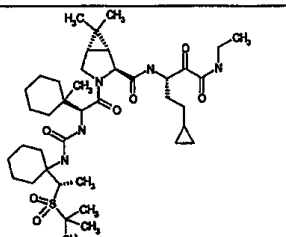
[1531]

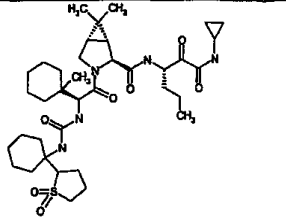
		663.8837		A
883-ev				
		703.949		A
883-ew				
		703.949		A
883-ex				

[1532]

883-ey		703.949		A
883-ez		703.949		A

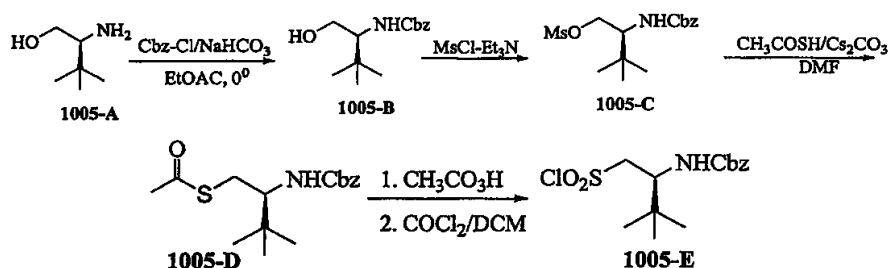
[1533]

883-fa		695.9261		B
883-fb		681.899		A
883-fc		762.0733		A

883-fd		717.9761		A
--------	---	----------	--	---

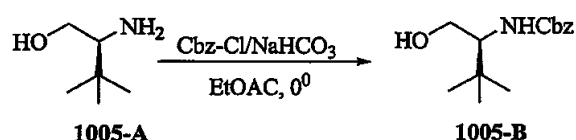
또한 표 4 및 표 4a에서의 하기 화합물을 기술한다. 표 4 및 표 4a에서의 화합물의 제조 방법은 하기에 기술되어 있다:

[1537] 실시예 1005:



[1538]

[1539] 단계 1



[1540]

[1541] 0°C에서 100ml의 EtOAc중 화합물 1005-A(알드리히로부터 시판됨) 5g의 용액에 40 ml의 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액에 이어 6.5 ml의 Cbz-Cl을 한번에 가하였다. 수득되는 혼합물을 2시간 동안 교반하고 층을 분리하였다. 수성 층을 50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 1회 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 무색 액체로 농축시키며 이는 정치시 고화되었다. 10.7g의 1005-B를 백색 고체로서 수득하였다. MS: 274 [M+Na]<sup>+</sup>.

[1542] 단계 2



[1543]

[1544] 0°C에서 120ml의 DCM중 10.7g의 화합물 1005-B의 용액에 7.04ml의 트리에틸아민 및 4.05ml의 메탄설폰일 클로라이드를 가하였다. 당해 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하고 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 1M KHSO<sub>4</sub> 용액, 물 및 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 DCM으로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 13g의 화합물 1005-C를 무색의 점성 오일로 수득하였다. MS: 352 [M+Na]<sup>+</sup>.

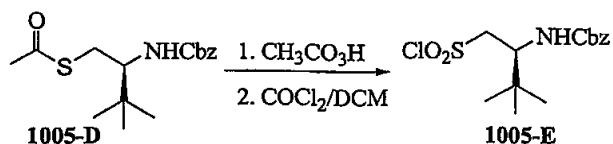
[1545] 단계 3



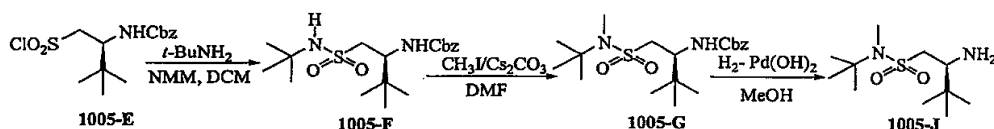
[1546]

[1547] 100 ml의 무수 DMF중 8.3g의 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 현탁액에 3.3 ml의 티오아세트산을 가하였다. 암갈색 슬러리에 30 ml의 무수 DMF중 12.97g의 화합물 1005-C의 용액을 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 300ml의 빙수로 희석시키고 2x250 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 약 10g의 조 생성물을 수득하고 이를 헥산중 10% EtOAc를 사용하는 실리카 겔위에서 정제하였다. 4.8g의 화합물 1005-D를 백색 고체로서 수득하였다. MS: 310 [M+H]<sup>+</sup>, 332 [M+Na]<sup>+</sup>.

단계 4



15 ml의 AcOH중 4.4g의 화합물 1005-D의 용액에 15 ml의 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  및 30 ml의 AcOH를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 75 mg의 10% Pd/C를 가하고 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 MeOH로 세정시켰다. 합한 여액을 농축시키고 3x100 ml의 톨루엔으로 공-증발시켜 고체를 수득하였다. 90 ml의 무수 DCM을 가하여 고체를 용해시키고 당해 용액에 톨루엔[플루카(Fluka) 제조원]중 20% 포스젠 15ml에 이어 1.8ml의 무수 DMF를 가하였다. 가스를 방출시키고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축시켜 고체 잔사를 수득하였다. DCM으로 용출시키는 실리카 겔상에서 정제하여 3.94 g의 화합물 1005-E를 고체로서 수득하였다. MS: 356, 358  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



단계 5

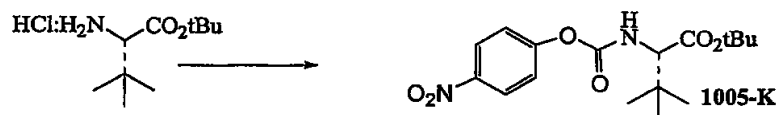
40ml의 DCM중 900 mg의 화합물 1005-E, 1.0 ml의 t-부틸아민 및 0.4 ml의 NMM의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 1M  $\text{KHSO}_4$  용액 및 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 445 mg의 조 생성물을 수득하고 이를 DCM, 및 DCM중 5% EtOAc로 실리카 겔 상에서 정제하였다. 617 mg의 화합물 1005-F를 수득하였다. MS: 379  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

단계 6

10ml의 무수 DMF중 600 mg의 화합물 1005-F, 2.64 g의 탄산세슘 및 0.5 ml의 요오드화메틸을 실온에서 밤새 교반하고, 50 ml의 빙-냉수로 희석시키고 2x50 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 용액을 물로 2회 및 염수로 1회 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  위에서 건조시켰다. 진공하에 용매를 제거하여 620 mg의 화합물 1005-G를 백색 고체로서 수득하였다. MS: 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

단계 7

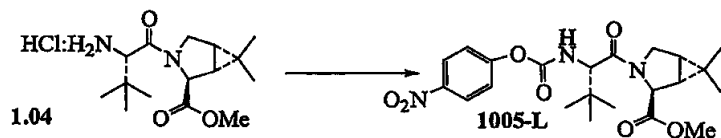
MeOH중 화합물 1005-G(600 mg) 및  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (70mg)의 용액을 수소 대기하에 밤새 두었다. 고체를 여과하고 MeOH로 철저히 세척하였다. 휘발물을 감압하에 제거하여 아민(1005-J; 380mg)을 수득하였다. MS: 251  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



단계 8

디클로로메탄(50ml)중 하이드로클로라이드 염[바켄(Bachem) 제조원; 2.24g]의 용액에 NMM(2.6ml)에 이어 p-니트로페닐 클로로포르메이트(2.42g)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수성 1N HCl 및 포화된 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키며, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 EtOAc:헥산(1:10)을 용출제로 사용하는 실리카 겔로 정제하여 카바메이트(1005-K; 2.97g)를 수득하였다.

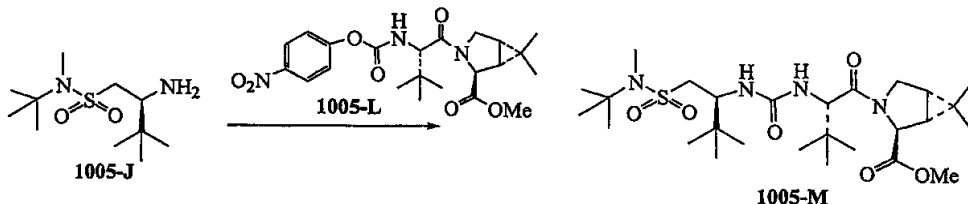
[1561] 단계 9



[1562]

[1563] 단계 8에 설정된 과정을 사용하여 카바메이트 1005-L을 아민-하이드로클로라이드 염 1.04로부터 제조하였다.

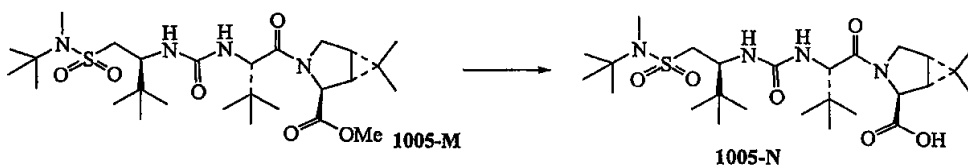
[1564] 단계 10



[1565]

[1566] NMM(0.12ml)을 아세트니트릴(15ml)중 아민(1005-J; 0.20g) 및 카바메이트(1005-L; 0.375g)의 혼합물에 가하고 수득되는 혼합물을 질소 대기하에 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며 농축시켰다. 조 반응 생성물을 EtOAc:헥산(2:3)을 용출제로 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적인 우레아(1005-M; 0.43g)를 수득하였다. MS: 559.28 [M+H]<sup>+</sup>.

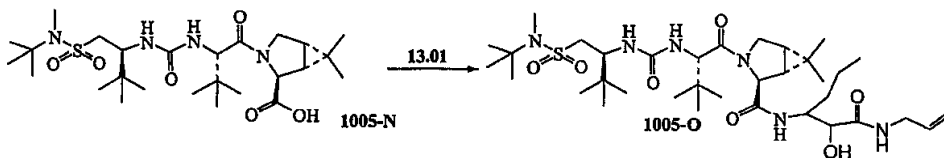
[1567] 단계 11



[1568]

[1569] 물(2ml)중 수산화리튬(0.020g)을 디옥산(15ml)중 메틸 에스테르(1005-M; 0.41g)의 용액에 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수성 HCl (0.01 N)을 가하고 유기물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키며 농축시켜 카복실산(1005-N; 0.395g)을 수득하였다. MS: 545.32 [M+H]<sup>+</sup>.

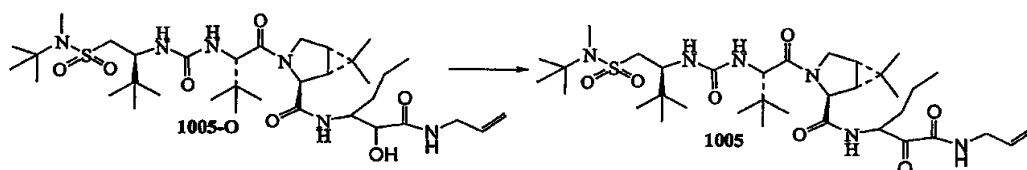
[1570] 단계 12



[1571]

[1572] 휴니그 염기(0.050ml)를 디클로로메탄(5ml)중 카복실산(1005-N; 0.030g) 및 하이드로클로라이드 염(13.01; 0.015g)의 혼합물에 -20℃에서 질소 대기하에 가하였다. 반응물을 당해 온도에서 20시간 동안 유지시켰다. 수성 후처리하여 반응 생성물(1005-O)를 수득하고 이를 단계 12에서 사용하였다.

[1573] 단계 13

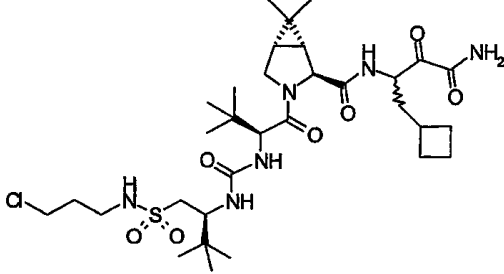
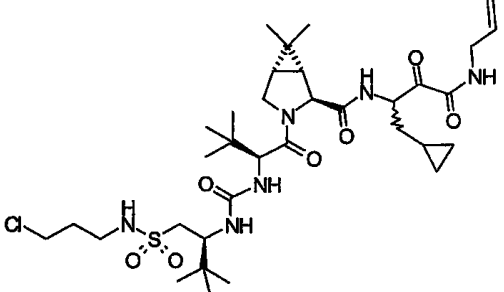
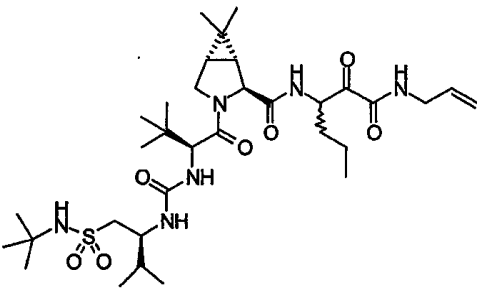


[1574]

[1575] 디클로로메탄(3ml)중 조 물질(1005-O; 상기 단계 11)에 데쓰-마틴 퍼요오디난(0.050g)을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 수성 후처리하고 용출제로서 디클로로메탄:메탄올(20:1)을 사용하는

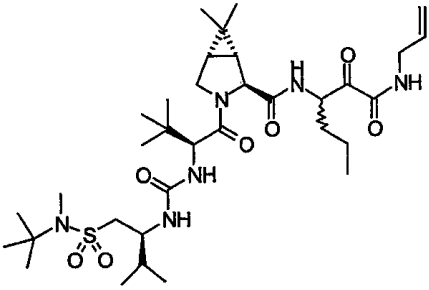
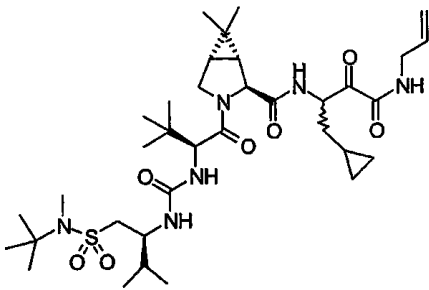
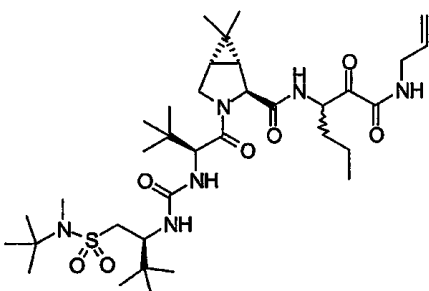
실리카 겔 플레이트 크로마토그래피로 백색 고체로서의 목적인  $\alpha$ -케토-아미드(0.0282g)를 수득하였다.  $K_i^*$  범위는 다음과 같다: A = <75 nM; B = 75 내지 250 nM; C = > 250 nM.

표 4

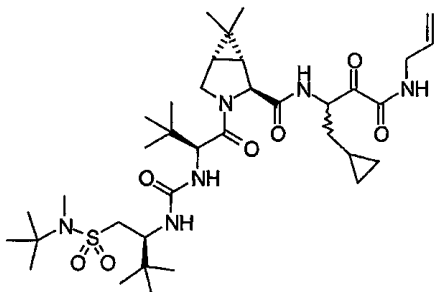
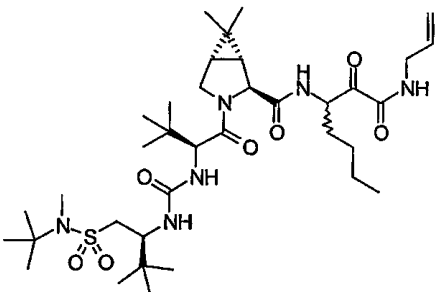
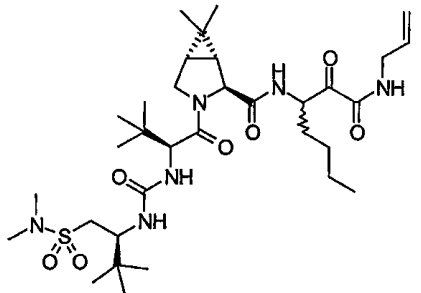
제조 실시예	화합물	FABMS: MH <sup>+</sup>	Ki* 범위
1000		703.7	A
1001		729.7	B
1002		683.3	C

[1576]



1003		697.3	A
1004		709.3	A
1005		711.3	B

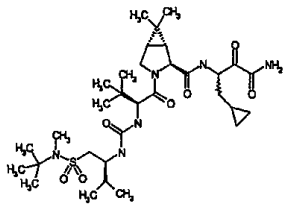
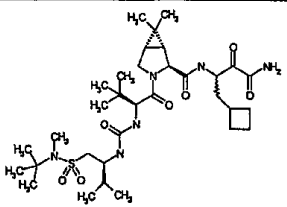
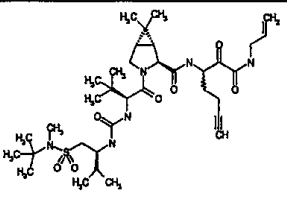
[1577]

1006		723.3	B
1007		725.3	B
1008		683.3	B

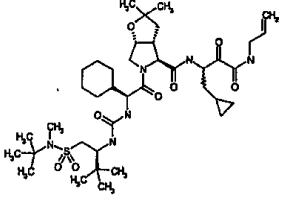
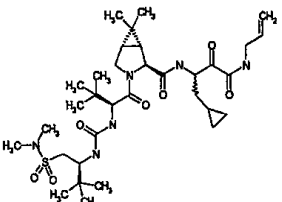
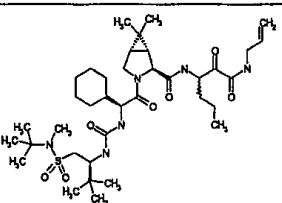
[1578]

[1579] 표 4a는 본 발명을 나타내는 여전히 추가의 화합물을 나타낸다:

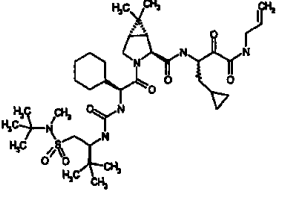
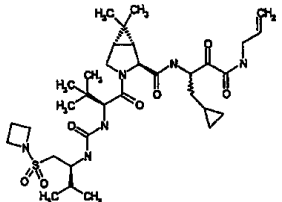
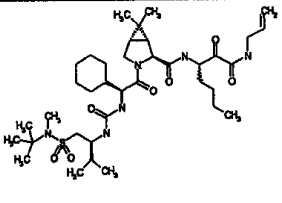
[1580] [표 4a]

제조 실시예	화합물	선택적 질량 스펙트럼 데이터	Ki* 범위
1100			A
1101			A
1102			A

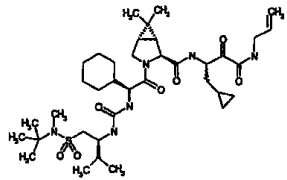
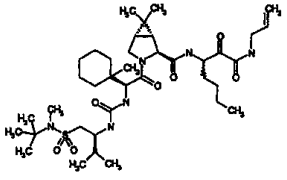
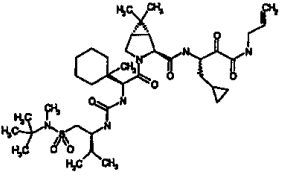
[1581]

1103			B
1104			B
1105			B

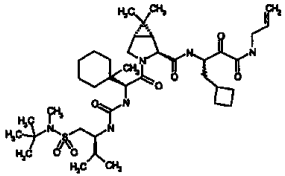
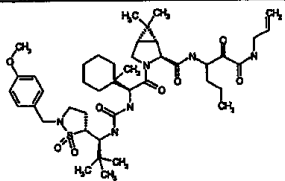
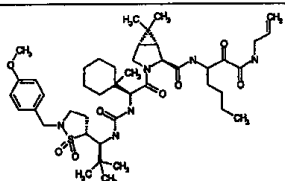
[1582]

1106			B
1107			A
1108			A

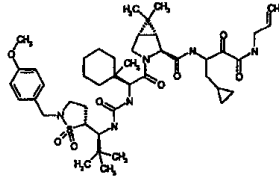
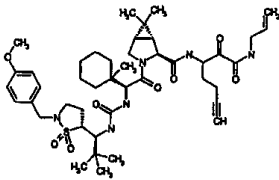
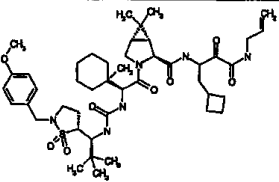
[1583]

1109			B
1110			A
1111			C

[1584]

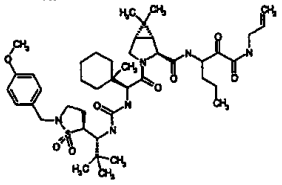
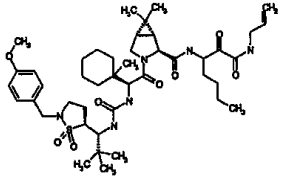
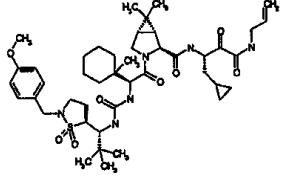
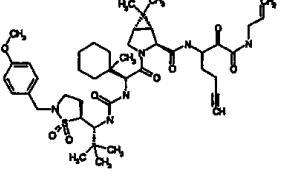
1112			A
1113			C
1114			C

[1585]

1115			C
1116			C
1117			C

[1586]



1118			C
1119			C
1120			
1121			C

[1587]

[1588]

[1589] 본 발명은 신규 HCV 프로테아제 억제제에 관한 것이다. 당해 유용성은 HCV NS2/NS4a 세린 프로테아제를 억제하는 이들의 능력에서 명백할 수 있다. 이러한 입증에 대한 일반 과정은 하기 시험관내 검정으로 나타낸다.

[1590] HCV 프로테아제 억제 활성에 대한 검정:

[1591] 분광광도계 검정: HCV 세린 프로테아제에 대한 분광광도계 검정을, 기술 내용이 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: R. Zhang et al, Analytical Biochemistry, 270(1999) 268-275]의 과정에 의해 본 발명의 화합물에서 수행하였다. 색원체성 에스테르 기질의 단백질분해를 기초로 하는 검정은 HCV NS3 프로테아제 활성을 연속적으로 모니터링하는데 적합하다. 기질은 NS5A-NS5B 연결 서열(Ac-DTEDVWX(Nva)(여기서, X = A 또는 P이다)의 P 부위로부터 유도되었으며, 이의 C-말단 카복실 그룹은 4개의 상이한 색원체성 알콜중 하나(3- 또는 4-니트로페놀, 7-하이드록시-4-메틸-쿠마린 또는 4-페닐아조페놀)로 에스테르화되었다. 하기에는 고 처리 스크리닝(high throughput screening)에 대한 이들 신규한 분광광도계적 에스테르 기질의 합성, 특성화 및 적용, 및 HCV NS3 프로테아제 억제제의 상세한 역학적 평가를 나타낸다.

[1592] 물질 및 방법:

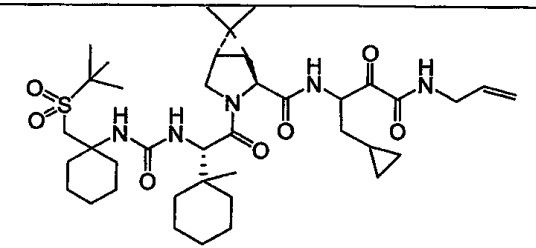
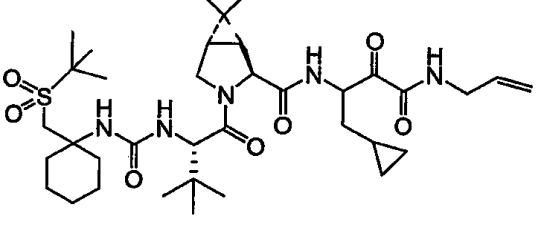
- [1593] 물질: 검정 관련 완충액에 대한 화학 시약은 시그마 케미칼 캄파니(미국 미조리주 세인트 루이스 소재)로부터 입수하였다. 펩타이드 합성용 시약은 알드리히 케미칼스, 노바바이오켄(미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재), 어플라이드 바이오시스템스(미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재) 및 퍼셉티브 바이오시스템스(미국 매사추세츠주 프라밍햄 소재)로부터 입수하였다. 펩타이드를 수동으로 또는 자동화된 ABI 모델 431A 합성기(제조원: 어플라이드 바이오시스템스)상에서 합성하였다. UV/VIS 분광계 모델 LAMBDA 12는 퍼킨 엘머(미국 커넥티컷 노르윅 소재)로부터 입수하였으며 96-웰 UV 플레이트는 코닝(미국 뉴욕 코닝 소재)으로부터 입수하였다. 예비 가온 블럭은 US 사이언티픽(미국 플로리다 오칼라 소재)에서 입수하였으며, 96-웰 플레이트 와동기(96-well plate vertex)는 라블린 인스트루먼트(미국 일리노이주 멜로세 파크 소재)로부터 입수하였다. 단색광기(monochromator)가 장착된 스펙트라마스 플러스 미세역가 플레이트 판독기(Spectramax Plus microtiter plate reader)는 몰레큘러 디바이스(미국 캘리포니아주 서니베일 소재)로부터 입수하였다.
- [1594] 효소 제조: 재조합 이중이량체성 HCV NS3/NS4A 프로테아제(제 1a종; Strain 1a)는 이미 공지된 과정[참조: D. L. Sali et al, Biochemistry, 37(1998) 3392-3401]을 사용하여 제조하였다. 단백질 농도는 아미노산 분석기로 이미 정량화시킨 재조합 HCV 프로테아제 표준물을 사용하는 바이오래드 염색법(Biorad dye method)으로 측정하였다. 검정 개시 전에, 효소 저장 완충액(50 mM 인산나트륨 pH 8.0, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토사이드 및 10 mM DTT)을 검정 완충액(25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토사이드, 5  $\mu$ M EDTA 및 5  $\mu$ M DTT)으로 Biorad Bio-Spin P-6 예비충전 컬럼(prepacked column)을 이용하여 교환하였다.
- [1595] 기질 합성 및 정제: 기질의 합성은 알, 장(R. Zhang) 등(상기 참조)에 의해 보고된 바와 같이 수행하였고 표준 프로토콜[참조: K. Barlos et al, Int. J. Pept. Protein Res., 37(1991), 513-520]을 사용하여 2-클로로트리틸 클로라이드 수지에 Fmoc-Nva-OH를 고정시켜 개시하였다. 펩타이드를 Fmoc 화학을 사용하여 수동으로 또는 자동화된 ABI 모델 431 펩타이드 합성기상에서 후속적으로 조립하였다. N-아세틸화되고 완전히 보호된 펩타이드 단편을 수지로부터 디클로로메탄(DCM)중 10% 아세트산(HOAc) 및 10% 트리플루오로에탄올(TFE)에 의해 30분 동안 분해하거나 DCM 중 2% 트리플루오로아세트산(TFA)에 의해 10분 동안 분해하였다. 합한 여액 및 DCM 세척물을 공비 증발(또는  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액으로 반복 추출)하여 분해시 사용된 산을 제거하였다. DCM 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  위에서 건조시키고 증발시켰다.
- [1596] 에스테르 기질을 표준 산-알콜 커플링 과정[참조: K. Holmber et al, Acta Chem. Scand., B33(1979) 410-412]을 사용하여 조립하였다. 펩타이드 단편을 10 몰 당량의 발색단 및 촉매량(0.1 당량)의 파라-톨루엔설폰산(pTSA)이 가해진 무수 피리딘(30-60 mg/ml)에 용해시켰다. 디사이클로헥실카보디이미드(DCC, 3 당량)을 가하여 커플링 반응을 개시하였다. 생성물 형성을 HPLC로 모니터링하며 실온에서 12 내지 72 시간 반응후 완결됨이 밝혀졌다. 피리딘 용매를 진공하에 증발시키고 톨루엔과 함께 공비 증발시켜 제거하였다. 펩타이드 에스테르를 DCM중 95% TFA로 탈보호시키고 무수 에틸 에테르로 3회 추출하여 과량의 발색단을 제거하였다. 탈보호된 기질을 30% 내지 60% 아세트니트릴 구배(6개 컬럼 용적을 사용)를 사용하는 역상 C3 또는 C8 컬럼상에서 역상 HPLC로 정제하였다. HPLC 정제에 따른 총 수율은 대략 20 내지 30%이었다. 분자량은 전기분무 이온화 질량 분광학으로 확인하였다. 기질을 건조하에 무수 분말형으로 저장하였다.
- [1597] 기질 및 생성물의 스펙트럼:
- [1598] 기질 및 상응하는 발색단 생성물의 스펙트럼을 pH 6.5 검정 완충액에서 취득하였다. 흡광 계수는 다수의 희석물을 사용하여 1-cm 큐벳(cuvette)내 최적 오프-피크 파장(3-Np 및 HMC의 경우 340nm, PAP의 경우 370 nm 및 4-Np의 경우 400 nm)에서 측정하였다. 최적 오프-피크 파장은, 기질 및 생성물 간의 흡광도에 있어서의 최대 분수 차이(maximum fractional difference)를 생성하는 파장으로서 정의한다(생성물 OD-기질 OD)/기질 OD).
- [1599] 프로테아제 검정: HCV 프로테아제 검정을 96-웰 미세역가 플레이트에서 200 $\mu$ l의 반응 혼합물을 사용하여 30 $^{\circ}$ C에서 수행하였다. 검정 완충액 조건(25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토사이드, 5  $\mu$ M EDTA 및 5  $\mu$ M DTT)을 NS3/NS4A 이중이량체(참조: D. L. Sali et al, 상기 참조)를 사용하여 최적화하였다. 통상적으로, 완충액, 기질 및 억제제의 150  $\mu$ l의 혼합물을 웰 속에 두고(DMSO  $\leq$  4% v/v의 최종 농도) 대략 3분 동안 30 $^{\circ}$ C에서 예비향온처리하였다. 이후에, 검정 완충액중 50 $\mu$ l의 예비가온시킨 프로테아제(12nM, 30 $^{\circ}$ C)을 사용하여 반응을 개시하였다(최종 용적 200 $\mu$ l). 플레이트를 단색광기가 장착된 스펙트로마스 플러스 미세역가 플레이트 판독기를 사용하여 적절한 파장(3-Np 및 HMC의 경우 340 nm, PAP의 경우 370 nm, 및 4-Np의 경우 400 nm)에서 흡광도에 있어서의 변화에 대한 검정 길이(60분)에 걸쳐 모니터링하였다(허용되는 결과는 컷오프 여과기를 사용하는 플레이트 판독기를 사용하여 취득할 수 있다). Nva 및 발색단 간의 에스테르 결합의 단백질

분해적 절단을 비-효소 가수분해에 대한 대조군으로서 효소 블랭크(enzyme blank) 부재에 대하여 적절한 파장에서 모니터하였다. 기질 역학 매개변수의 평가를 30배 기질 농도 범위(~6 내지 200  $\mu$ M)에 걸쳐 수행하였다. 초기 속도를 선형 회귀법(linear regression)을 사용하여 측정하고, 데이터를 비-선형 회귀 분석(Mac Curve Fit 1.1, K. Raner)을 사용하는 미카엘리스-멘텐 방정식(Michaelis-Menten equation)에 적용시켜 수득하였다. 효소가 완전히 활성화된 것으로 추정하여 턴오버 수(turnover number;  $k_{cat}$ )를 계산한다.

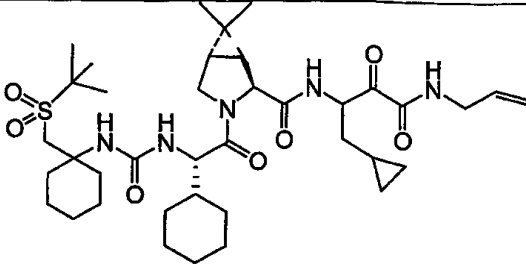
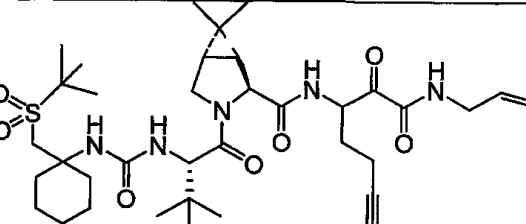
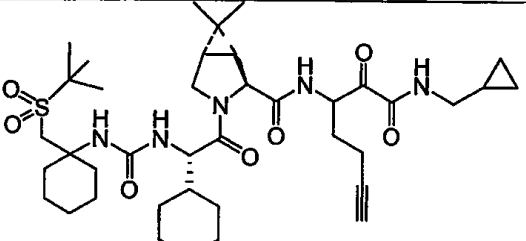
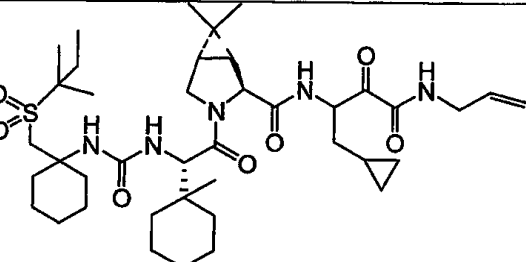
[1600]

억제제 및 불활성화제의 평가: 경쟁적 억제제 Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH(27), Ac-DTEDVVA(Nva)-OH 및 Ac-DTEDVVP(Nva)-OH에 대한 억제 상수( $K_i$ )를 고정 농도의 효소 및 기질에서 경쟁적 억제 역학:  $v_o/v_i = 1 + [I]_o/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$ (여기서,  $v_o$ 는 억제되지 않은 초기 속도이고,  $v_i$ 는 제공된 특정한 억제제 농도( $[I]_o$ )에서 억제제의 존재하의 초기 속도이고  $[S]_o$ 는 사용된 기질 농도이다)에 대한 재배열된 미카엘리스-멘텐 방정식에 따른  $v_o/v_i$  대 억제제 농도( $[I]_o$ )를 도시함으로써 고정된 농도의 효소 및 기질에서 실험적으로 측정하였다. 수득되는 데이터를 선형 회귀법을 사용하여 적용시키고, 수득되는 기울기,  $1/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$ 를 사용하여  $K_i^*$  값을 계산하였다. 하기 표 5는 본 발명의 화합물에 대해 수득된  $K_i^*$  값(나노몰)을 나열한다. 일부 다른 화합물들도 앞서의 페이지의 표에 기록되어 있다.

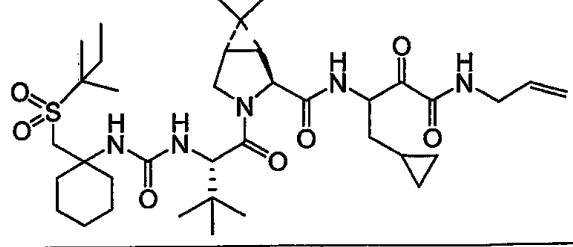
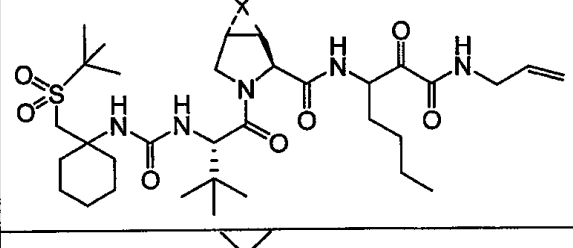
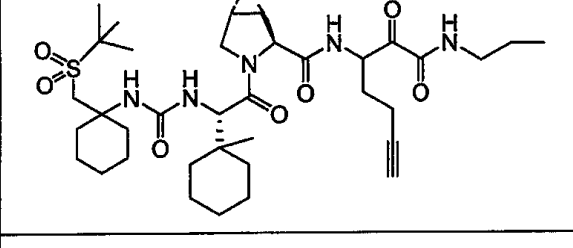
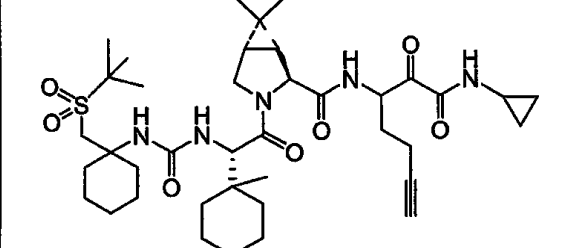
표 5

구조식	$K_i^*$ (nM)
	10
	14

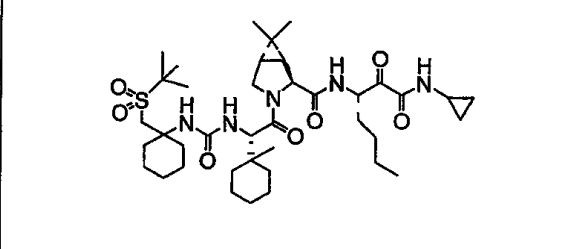
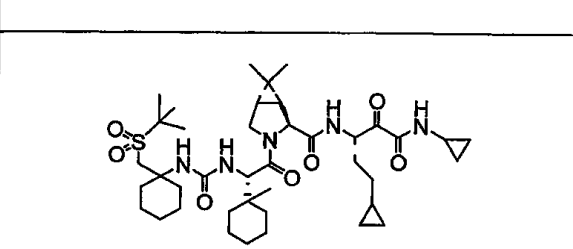
[1601]

	4.1
	2
	19
	9

[1602]

	14
	11
	4
	6

[1603]

	5
	3

[1604]

[1605] 본 발명은 상기한 구체적인 양태와 관련지어 기술하였지만, 당해 기술 분야의 숙련가들에게는 본 발명에 많은

대안, 수정 및 기타 변형을 가할 수 있음이 명백할 것이다. 이러한 모든 대안, 수정 및 변형은 본 발명의 정신 및 영역내에 포함시키고자 한다.