



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0040266
(43) 공개일자 2015년04월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/02 (2006.01) C07K 5/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 5/02 (2013.01)
A61K 31/504 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7000173
- (22) 출원일자(국제) 2013년06월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년01월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/044809
- (87) 국제공개번호 WO 2013/185090
국제공개일자 2013년12월12일
- (30) 우선권주장
61/657,553 2012년06월08일 미국(US)

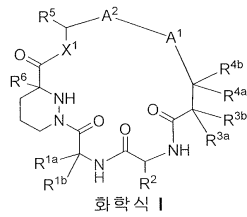
- (71) 출원인
길리아드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
셀시아 리미티드
영국 씨엠5 0지애스 에섹스 온가 파이필드 로드
파이필드 비즈니스 앤드 리서치 파크
- (72) 발명자
에이키로 캐롤린
영국 씨엠5 0지애스 에섹스 온가 파이필드 로드
셀시아 리미티드 파이필드 비즈니스 앤드 리서치
파크 씨/오
스테드먼 빅토리아 알렉산드라
영국 씨엠5 0지애스 에섹스 온가 파이필드 로드
셀시아 리미티드 파이필드 비즈니스 앤드 리서치
파크 씨/오
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 플라비바이러스과 바이러스의 마크로시클릭 저해인자

(57) 요약

하기 화학식 I 의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 에스테르가 제공된다:



제공되는 화합물, 조성물, 및 방법은 바이러스 감염, 특히 C 형 간염 감염의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/12 (2013.01)
C07D 487/08 (2013.01)
C07D 498/08 (2013.01)
C07D 498/18 (2013.01)
C07K 5/12 (2013.01)

(72) 발명자

페딧 사이먼 닐

영국 씨엠5 0지애스 에섹스 웅가 파이펠드 로드 셀
시아 리미티드 파이펠드 비즈니스 앤드 리서치 파
크 씨/오

플레벡 카린 지

영국 씨엠5 0지애스 에섹스 웅가 파이펠드 로드 셀
시아 리미티드 파이펠드 비즈니스 앤드 리서치 파
크 씨/오

라자리즈 리노스

영국 씨엠5 0지애스 에섹스 웅가 파이펠드 로드 셀
시아 리미티드 파이펠드 비즈니스 앤드 리서치 파
크 씨/오

던 데이비드 케네스

영국 씨엠5 0지애스 에섹스 웅가 파이펠드 로드 셀
시아 리미티드 파이펠드 비즈니스 앤드 리서치 파
크 씨/오

던바 닐 앤드류

영국 씨엠5 0지애스 에섹스 웅가 파이펠드 로드 셀
시아 리미티드 파이펠드 비즈니스 앤드 리서치 파
크 씨/오

하이턴 애드리안 존

영국 씨엠5 0지애스 에섹스 웅가 파이펠드 로드 셀
시아 리미티드 파이펠드 비즈니스 앤드 리서치 파
크 씨/오

키츠 앤드류 존

영국 씨엠5 0지애스 에섹스 웅가 파이펠드 로드 셀
시아 리미티드 파이펠드 비즈니스 앤드 리서치 파
크 씨/오

시켈 더스틴 스코트

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이
드 드라이브 333 길리아드 사이언시즈, 인코포레이
티드 씨/오

카르키 카필 쿠마르

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이
드 드라이브 333 길리아드 사이언시즈, 인코포레이
티드 씨/오

슈리어 애덤 제임스

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이
드 드라이브 333 길리아드 사이언시즈, 인코포레이
티드 씨/오

얀사 페트르

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이
드 드라이브 333 길리아드 사이언시즈, 인코포레이
티드 씨/오

맥먼 리차드

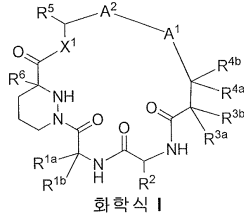
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이
드 드라이브 333 길리아드 사이언시즈, 인코포레이
티드 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물:



[식 중:

A^1 은 (C_2-C_5) 알킬렌, (C_2-C_5) 알케닐렌, (C_2-C_5) 알키닐렌, $-O-(C_2-C_4)$ 알킬렌, $-O-(C_2-C_4)$ 알케닐렌, 아릴렌, 아릴 (C_1-C_2) 알킬렌, 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로시클로알킬 (C_1-C_2) 알킬렌이고, A^1 의 sp^3 탄소 원자는 하나 이상의 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환되어 있고;

A^2 는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, A^2 는 할로로 임의로 치환되어 있고;

X^1 은 $-O-$, $-NH-$ 또는 $-N((C_1-C_4)알킬)-$ 이고;

R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_4) 알케닐 또는 (C_2-C_4) 알키닐이고;

R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_4) 알케닐 또는 (C_2-C_4) 알키닐이고;

R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;

R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, $-OH$, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;

R^5 는 H, (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_4) 알케닐 또는 (C_2-C_4) 알키닐이거나,

R^5 는 X^1 의 $-N((C_1-C_4)알킬)-$ 또는 A^2 의 아릴렌과 함께 시클릭 모이어티를 형성하고;

R^6 은 H 또는 (C_1-C_4) 알킬임].

청구항 2

제 1 항에 있어서, A^1 은 에테닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 옥시프로필렌, 옥시프로페닐렌, 피라졸릴렌, 페닐렌 또는 피리미디닐렌인 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, A^2 는 이소퀴놀리닐렌, 페닐렌 또는 할로페닐렌인 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 은 $-O-$ 또는 $-NH-$ 이고; R^{1a} 및 R^{1b} 중 하나는 H 이고, 다른

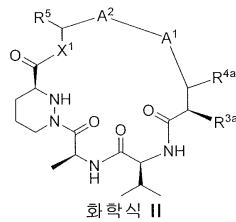
하나는 메틸이고; R² 는 이소-프로필이고; R⁵ 는 메틸이고, R⁶ 은 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 는 H 또는 메틸이고; R^{3b} 는 H 이고; R^{4a} 는 H, -OH, 메톡시, 트리플루오로에톡시이고; R^{4b} 는 H 인 화합물.

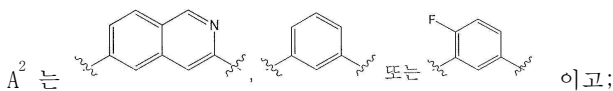
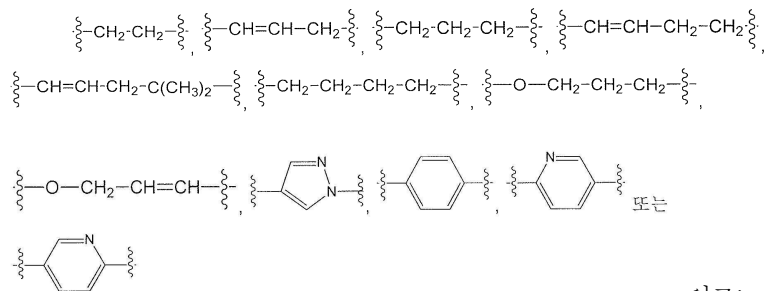
청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 II 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물인 화합물:



[식 중:

A¹ 은 에테닐렌,



X¹ 은 -O- 또는 -NH- 이고;

R^{3a} 는 H 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

R^{4a} 는 H, -OH, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시 또는 (C₁-C₈)알킬이고;

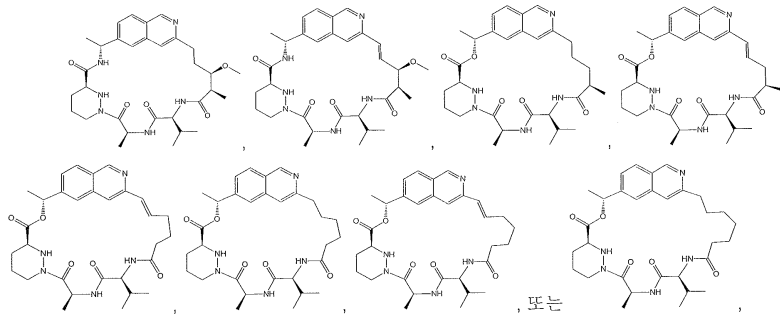
R⁵ 는 H 또는 (C₁-C₄)알킬임].

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, A² 는 헤테로아릴렌이고; A¹ 은 (C₂-C₅)알킬렌, (C₂-C₅)알케닐렌, (C₂-C₆)알키닐렌이고, A¹ 은 하나 이상의 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환되어 있고; R^{3a} 는 H 또는 (C₁-C₈)알킬이고; R^{4a} 는 H, -OH 또는 (C₁-C₄)알콕시인 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,



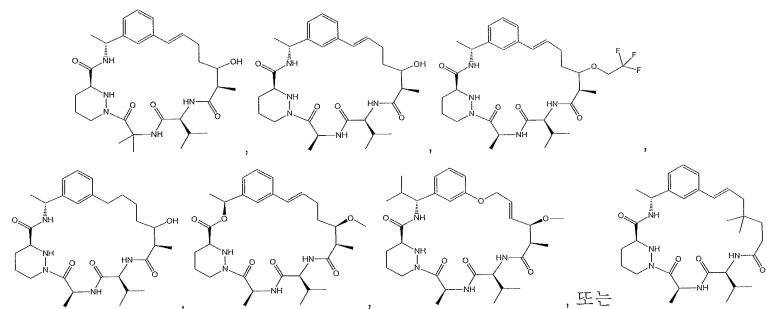
또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물인 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, A^2 는 아릴렌이고; A^1 은 (C_2-C_5) 알킬렌, (C_2-C_5) 알케닐렌, (C_2-C_5) 알키닐렌, $-O-(C_2-C_5)$ 알킬렌, $-O-(C_2-C_4)$ 알케닐렌이고, A^1 은 하나 이상의 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환되어 있고; R^{3a} 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이고; R^{4a} 는 H, $-OH$, (C_1-C_4) 알콕시 또는 할로 (C_1-C_4) 알콕시인 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,



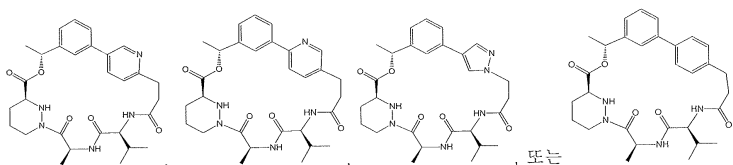
또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물인 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, A^2 는 아릴렌이고; A^1 은 피라졸릴렌, 페닐렌 또는 피리미디닐렌인 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,



또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르

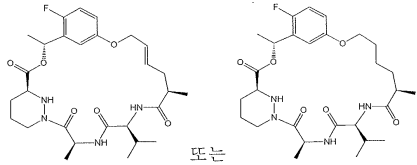
르 또는 전구약물인 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, A² 는 할로아릴렌이고; A¹ 은 -O-(C₂-C₅)알킬렌 또는 -O-(C₂-C₄)알케닐렌인 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

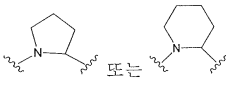


또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물인 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, A¹ 은 (C₂-C₅)알킬렌 또는 (C₂-C₅)알케닐렌이고; R⁵ 는 메틸이거나,

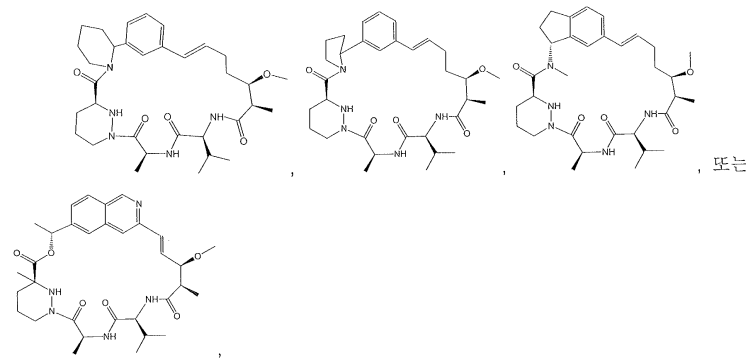
나, R⁵ 는 A² 의 아릴렌과 함께 를 형성하거나, R⁵ 는 X¹ 의 -N((C₁-C₄)알킬)- 과 함께



를 형성하고; R⁶ 은 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,



또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물인 화합물.

청구항 17

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 인터페론, 리바비린 (ribavirin), HCV NS3 프로테아제 저해인자, HCV NS5a 저해인자, HCV

NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해인자, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 저해인자, 및 TLR-7 아고니스트; 또는 그들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부가적 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 하나 이상의 부가적 치료제가 리바비린 (ribavirin), 텔라프레비르 (telaprevir), 보세프레비르 (boceprevir) 또는 소포스부비르 (sofosbuvir) 인 약학적 조성물.

청구항 20

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 그것을 필요로 하는 인간 환자에서 플라비바이러스과 (*Flaviviridae*) 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 바이러스 감염이 B 형 간염 바이러스 또는 C 형 간염 바이러스에 의해 야기되는 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 바이러스 감염이 뎅기열, 황열병, C 형 간염, 일본 뇌염, 키야사나 삼림병, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 진드기매개 뇌염 또는 웨스트 나일 뇌염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환을 야기하는 방법.

청구항 23

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 그것을 필요로 하는 인간 환자에서 코로나바이러스과 (*Coronaviridae*) 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 바이러스 감염이 SARS 코로나바이러스에 의해 야기되는 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 바이러스 감염이 급성 중증 호흡기 증후군 (SARS), 암, 염증, 비만증, 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 또는 경화증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환을 야기하는 방법.

청구항 26

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 그것을 필요로 하는 인간 환자에게 면역조정을 제공하는 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2012 년 6월 8 일에 제출된 미국 가 출원 일련 번호 61/657,553 에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권을 주장하며, 상기 문헌은 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 출원은 바이러스를 저해하는 신규한 화합물, 그러한 화합물을 함유하는 조성물, 및 그러한 화합물을 투여하

는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 플라비바이러스과 (*Flaviviridae*) 패밀리를 포함하는 RNA 바이러스는 페스티바이러스 (*pestivirus*), 플라비바이러스 (*flavivirus*), 및 헤파시바이러스 (*hepacivirus*) 를 포함하는 적어도 3 개의 구별가능한 속을 포함한다 (Calisher, *et al.*, *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). 페스티바이러스는 많은 경제적으로 중요한 동물 질환 예컨대 소 바이러스성 설사증 바이러스 (BVDV), 고전적 돼지 열병 바이러스 (CSFV, 돼지 콜레라) 및 양의 보더병 (border disease) (BDV) 을 야기하지만, 인간 질환에서의 그들의 중요성은 잘 특성분석되어 있지 않다 (Moennig, V., *et al.*, *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). 플라비바이러스는 중요한 인간 질환 예컨대 뎅기열 및 황열병의 원인이지만, 헤파시바이러스는 인간에서 C 형 간염 바이러스 감염을 야기한다. 플라비바이러스과 패밀리에 의해 야기되는 그 밖의 중요한 바이러스 감염은 웨스트 나일 바이러스 (WNV), 일본 뇌염 바이러스 (JEV), 진드기매개 뇌염 바이러스, 준진 (Junjin) 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 움스크 출혈열 바이러스 및 지카 (Zika) 바이러스를 포함한다.

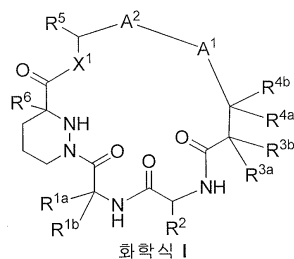
[0006] C 형 간염 바이러스 (HCV) 는 전 세계적으로 만성 간 질환의 주된 원인이므로 (Boyer, N. *et al.* *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000), 현재의 항바이러스 연구의 중요한 초점은 인간에서의 만성 HCV 감염의 개선된 치료 방법의 개발에 맞춰져 있다 (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., *et al.*, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., *et al.*, *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). 다수의 HCV 치료법이 Dymock *et al.* in *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000) 에 의해 리뷰되어 있다. 만성 HCV 감염 환자의 바이러스 치유는 달성하기 어려운데, 그 이유는 만성 감염 환자에서의 엄청난 일일 바이러스 생산량 및 HCV 바이러스의 높은 자발적 변이능 때문이다 (Neumann, *et al.*, *Science* 1998, 282, 103-7; Fukimoto, *et al.*, *Hepatology*, 1996, 24, 1351-4; Domingo, *et al.*, *Gene* 1985, 40, 1-8; Martell, *et al.*, *J. Virol.* 1992, 66, 3225-9).

[0007] 현재, 주로 2 개의 항바이러스 화합물, 리바비린 (ribavirin), 뉴클레오시드 유사체, 및 인터페론-알파 (α) (IFN) 가 인간에서 만성 HCV 감염의 치료에 사용되고 있다. 리바비린 단독은 바이러스 RNA 수준의 감소에 효과적이지 않고, 상당한 독성을 갖고, 빈혈증을 유도하는 것으로 알려져 있다. IFN 와 리바비린의 조합은 만성 C 형 간염의 관리에 효과적인 것으로 보고되었으나 (Scott, L. J., *et al.* *Drugs* 2002, 62, 507-556) 이러한 치료를 받은 환자의 절반 미만이 지속적 유익을 보인다. 그러므로, 더욱 효과적인 항-HCV 요법을 개발할 필요가 있다.

[0008] 마크로사이클 상글리페린 (sangliferin) 및 유도체는 면역조정성이고, 펩티달-프롤릴 시스/트랜스 이성화효소 (PPIase) 시클로필린에 독특한 방식으로 결합한다 (WO 97/02285; WO 98/07743; *J. Am. Chem. Soc* 2003, 125, 3849-3859; *J. Org. Chem.* 2000, 65, 9255-9260; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2443-2446). 시클로필린은 생체내에서 단백질 폴딩을 조절하고 C 형 간염 바이러스를 저해하는 펩티달-프롤릴 시스/트랜스 이성화효소 (PPIase) 이다 (Lin *et al.*, W02006/138507). 그러나, 상글리페린 또는 그의 유도체 중 어느 것도 인간 항-바이러스 요법에 이용가능하게 되지 않았다. 그러므로, 항-플라비바이러스과 바이러스 활성, 특히 항-HCV 활성을 갖는 마크로사이클릭 상글리페린을 개발할 지속적 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0009] 하나의 구현예에서, 하기 화학식 I 로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물이 제공된다:



[0010] 화학식 I
 [0011] [식 중:

- [0012] A^1 은 (C_2-C_5) 알킬렌, (C_2-C_5) 알케닐렌, (C_2-C_5) 알키닐렌, $-O-(C_2-C_4)$ 알킬렌, $-O-(C_2-C_4)$ 알케닐렌, 아릴렌, 아릴 (C_1-C_2) 알킬렌, 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로시클로알킬 (C_1-C_2) 알킬렌이고, A^1 의 sp^3 탄소 원자는 하나 이상의 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환되어 있고;
- [0013] A^2 는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, A^2 는 할로로 임의로 치환되어 있고;
- [0014] X^1 은 $-O-$, $-NH-$ 또는 $-N((C_1-C_4)알킬)-$ 이고;
- [0015] R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_4) 알케닐 또는 (C_2-C_4) 알키닐이고;
- [0016] R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_4) 알케닐 또는 (C_2-C_4) 알키닐이고;
- [0017] R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0018] R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, $-OH$, (C_1-C_4) 알콕시, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0019] R^5 는 H, (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_4) 알케닐 또는 (C_2-C_4) 알키닐이거나,
- [0020] R^5 는 X^1 의 $-N((C_1-C_4)알킬)-$ 또는 A^2 의 아릴렌과 함께 시클릭 모이어티를 형성하고;
- [0021] R^6 은 H 또는 (C_1-C_4) 알킬임.
- [0022] 또다른 구현예에서, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 구현예의 하나의 양상에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 부가적 치료제를 추가로 포함한다.
- [0023] 또다른 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물을 그것을 필요로 하는 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료 방법이 제공된다. 구현예의 하나의 양상에서, 치료는 환자에서 바이러스 존재량 (viral load) 의 감소 또는 바이러스 RNA 의 청소를 초래한다.
- [0024] 또다른 구현예에서, 치료적 유효량의 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물을 그것을 필요로 하는 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 코로나바이러스과 (*Coronaviridae*) 바이러스 감염의 치료 방법이 제공된다. 구현예의 하나의 양상에서, 치료는 환자에서 바이러스 존재량의 감소 또는 바이러스 RNA 의 청소를 초래한다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0025] **정의**
- [0026] 다르게 언급되지 않으면, 본원에서 사용되는 하기 용어 및 구절은 하기 의미를 갖는 것으로 의도된다:
- [0027] "알카노일" 은 $RC(O)-$ 이고; "알카노일옥시" 는 $RC(O)O-$ 이고; "알카노일아미노" 는 $RC(O)NR'-$ 이고; 여기서 R 은 본원에 정의된 바와 같은 알킬기이고, R' 는 수소 또는 알킬이다.
- [0028] "알케닐" 은 하나 이상의 불포화 자리, 즉 탄소-탄소, sp^2 이중 결합을 갖는, 직쇄 또는 분지형 히드로카르빌기를 의미한다. 일부 구현예에서, 알케닐은 C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{10} 알케닐기 또는 C_2-C_6 알케닐기이다. 알케닐기의 예는 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 시클로펜테닐 ($-C_5H_7$) 및 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$) 을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.
- [0029] "알케닐렌" 은 부모 알켄의 동일한 또는 2 개의 상이한 탄소 원자로부터 2 개의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1 가 라디칼 중심을 갖는, 불포화, 분지형 또는 직선형 사슬 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미

한다. 예를 들어, 알케닐렌기는 탄소수 2 내지 20, 탄소수 2 내지 10, 또는 탄소수 2 내지 6 일 수 있다. 전형적인 알케닐렌 라디칼은 1,2-에테닐렌 (-CH=CH-) 을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0030] "알콕시" 는 RO- 이며, 여기서 R 은 본원에서 정의한 바와 같은 알킬이다. 알콕시기의 비제한적 예는 메톡시, 에톡시 및 프로톡시를 포함한다.

[0031] "알킬" 은 직선형 또는 분지형 사슬 히드로카르빌기를 의미한다. 하나의 구현예에서, 알킬은 탄소수가 1 내지 20 이다 (즉, C₁-C₂₀ 알킬). 일부 구현예에서, 알킬은 C₁-C₁₀ 알킬기 또는 C₁-C₆ 알킬기이다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *t*-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 및 데실을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0032] "알킬렌" 은 부모 알칸의 동일한 또는 2 개의 상이한 탄소 원자로부터 2 개의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1 가 라디칼 중심을 갖는, 포화, 분지형 또는 직선형 사슬 라디칼 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 알킬렌기는 탄소수 1 내지 20, 탄소수 1 내지 10, 또는 탄소수 1 내지 6 일 수 있다. 알킬렌 라디칼의 예는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-) 및 부틸렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0033] "알킬닐" 은 하나 이상의 불포화 자리, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는, 노르말, 2 차 또는 3 차 탄소 원자 함유 탄화수소를 의미한다. 예를 들어, 알킬닐기는 탄소수 2 내지 20 (즉, C₂-C₂₀ 알킬닐), 탄소수 2 내지 12 (즉, C₂-C₁₂ 알킬) 또는 탄소수 2 내지 6 (즉, C₂-C₆ 알킬닐) 일 수 있다. 알킬닐기의 예는 아세틸렌기 (-C≡CH) 및 프로파르길 (-CH₂C≡CH) 을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0034] "알킬아미노" 는 하나 이상의 알킬기로 치환된 아미노기를 의미한다. "모노(알킬)아미노" 또는 "(알킬)아미노" 는 RNH- 이고, "디(알킬)아미노" 또는 "(알킬)₂아미노" 는 R₂N- 이며, 여기서 각각의 R 기는 본원에서 정의한 바와 같은 알킬이고 동일 또는 상이하다. 알킬아미노기의 예는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 메틸에틸아미노를 포함하나, 그에 제한되지 않는다.


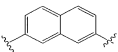
[0035] "아미노" 는 -NH₂ 를 의미한다.

[0036] "알킬닐렌" 은 부모 알칸의 동일한 또는 2 개의 상이한 탄소 원자로부터 2 개의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1 가 라디칼 중심을 갖는, 불포화, 분지형 또는 직선형 사슬 라디칼 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 알킬닐렌기는 탄소수 2 내지 20, 탄소수 2 내지 10, 또는 탄소수 2 내지 6 일 수 있다. 전형적인 알킬닐렌 라디칼은 아세틸렌 (-C≡C-), 프로파르길렌 (-CH₂C≡C-) 및 4-펜틸렌 (-CH₂CH₂CH₂C≡C-) 을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0037] "아릴" 은 각각의 고리 내에 7 개 이하 원자를 갖는 임의의 모노시클릭 또는 바이시클릭 탄소 고리를 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리는 방향족, 또는 5- 또는 6-원 시클로알킬기와 융합된 카르보시클릭 방향족 기를 포함하는 탄소수 5 내지 14 의 방향족 고리계이다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸 및 인다닐을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0038] "아릴알킬" 은 아릴 라디칼로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다.

[0039] "아릴렌" 은 부모 아릴의 2 개의 상이한 탄소 원자로부터 2 개의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1 가 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 아릴을 의미한다. 전형적인 아릴렌 라디칼은 페닐렌, 예를

들어,  , 및 나프틸렌, 예를 들어,  를 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0040] "아릴알킬렌" 은 아릴 라디칼로부터 하나의 수소 원자의 제거 및 상기 기의 알킬 라디칼로부터 다른 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1 가 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 아릴알킬을 의미한다.

[0041] "시클로알킬" 은 하나 이상의 포화 또는 부분 불포화 고리 구조를 함유하고, 고리 탄소를 통해 부착된, 히드로 카르빌기를 의미한다. 시클로알킬기는 탄화수소 모노-, 바이- 및 폴리-시클릭 고리를 포함하고, 융합형, 가 교형, 또는 스피로이다. 다양한 구현예에서, 이는 포화 또는 부분 불포화 C₃-C₁₂ 시클릭 부분을 의미하며, 그 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸 및 시클

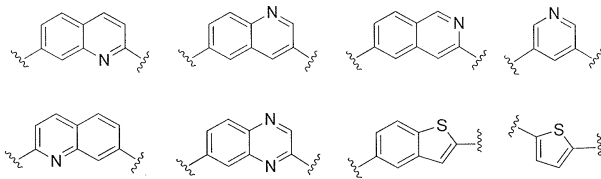
로옥틸을 포함한다.

- [0042] "시클로알킬알킬" 은 시클로알킬기로 치환된 알킬 부분을 의미한다. 시클로알킬알킬기의 예는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸에틸 및 시클로헥실메틸을 포함한다.
- [0043] "시클로알킬렌" 은 부모 시클로알킬의 동일한 또는 2 개의 상이한 탄소 원자로부터 2 개의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1 가 라디칼 중심을 갖는, 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬을 의미한다. 시클로알킬렌의 예는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌 및 시클로헥실렌을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.
- [0044] "디알킬아미노알킬" 은 디알킬아미노기로 치환된 알킬 부분을 의미하며, 여기서 디알킬아미노는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0045] "에스테르" 는 분자의 임의의 -COOH 관능기가 -C(O)OR 관능기로 대체되거나, 분자의 임의의 -OH 관능기가 -OC(O)R 관능기로 대체된 화합물의 임의의 에스테르를 의미하고, 이때 상기 에스테르의 R 부분은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 및 이의 치환된 유도체를 포함하나, 그에 제한되지 않는, 안정적 에스테르 부분을 형성하는 임의의 탄소-함유기이다.
- [0046] "할로" 는 클로로 (-Cl), 브로모 (-Br), 플루오로 (-F) 또는 요오도 (-I) 를 의미한다.
- [0047] "할로알콕시" 는 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알콕시를 의미한다.
- [0048] "할로알콕시알킬" 은 본원에 정의된 바와 같은, 할로알콕시기로 치환된 알킬 부분을 의미한다.
- [0049] "할로알킬" 은 알킬기의 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자에 의해 대체되어 있는 알킬기를 의미한다. 할로알킬기의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CFH₂ 및 -CH₂CF₃ 을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.
- [0050] "헤테로시클로알킬" 은 2 내지 14 개 고리-탄소 원자 및, 고리-탄소 원자에 추가로, P, N, O 및 S 로부터 선택되는 1 내지 4 개 헤테로원자의 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭기를 의미한다. 헤테로시클릭기는 탄소 원자를 통해 또는 헤테로원자를 통해 부착되어 있을 수 있고, 치환되었을 때, 치환기는 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합되어 있을 수 있다. 헤테로시클릴의 예는 아제티디닐, 벤조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜닐, 벤조사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프토프리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 옥세타닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리딜, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사히드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리딘-2-오닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오펜닐, 디히드로벤조사졸릴, 디히드로푸라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로이속사졸릴, 디히드로이소티아졸릴, 디히드로옥사디아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디히드로퀴놀리닐, 디히드로테트라졸릴, 디히드로티아디아졸릴, 디히드로티아졸릴, 디히드로티에닐, 디히드로트리아졸릴, 디히드로아제티디닐, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라히드로푸라닐 및 테트라히드로티에닐 및 이의 N-산화물을 포함한다.
- [0051] "헤테로시클로알킬렌" 은 부모 헤테로시클로알킬기의 동일한 또는 2 개의 상이한 탄소 원자로부터 2 개의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1 가 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬을 의미한다.
- [0052] "헤테로시클로알킬알킬렌" 은 헤테로시클로알킬 라디칼로부터 1 개의 수소 원자의 제거 및 상기 기의 알킬 라디칼로부터 다른 수소의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬을 의미한다.
- [0053] "헤테로아릴" 은 각 고리 내에 7 개 이하 원자를 갖는 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리를 의미하며, 여기에서 하나 이상의 고리는 방향족이고, N, O 및 S 로 이루어지는 군로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 고리 내에 함유한다. 헤테로아릴의 비제한적 예는 피리딜, 티에닐, 푸라닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 피라닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피리다

지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소인돌릴, 벤조트리아졸릴, 퓨리닐, 티아나프테닐 및 피라지닐을 포함한다. 헤테로아릴의 부착은 방향족 고리를 통해 일어날 수 있거나, 헤테로아릴이 바이시클릭 또는 트리시클릭이고 고리 중 하나가 방향족이 아니거나 헤테로원자를 함유하지 않는 경우, 비-방향족 고리 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리를 통해 발생할 수 있다. "헤테로아릴" 은 또한 임의의 질소 함유 헤테로아릴의 N-산화물 유도체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0054] "헤테로아릴알킬" 은 수소 원자가 헤테로아릴기에 의해 대체되어 있는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

[0055] "헤테로아릴렌" 은 부모 헤테로아릴기의 동일한 또는 2 개의 상이한 탄소 원자로부터 2 개의 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2 개의 1 가 라디칼 중심을 갖는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 의미한다. 헤테로아릴렌기의 비제한적 예는 아래와 같다:



[0056] [0057] "히드록시알콕시" 는 히드록실기 (-OH) 로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알콕시를 의미한다. 히드록시알콕시의 예는 히드록시에톡시이다.

[0058] "히드록시알킬" 은 하나 이상의 히드록시기로 치환된 알킬기를 의미한다. 히드록시알킬기의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 히드록시부틸을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0059] "전구약물" 은 생물체에 투여되었을 때, 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매화된 화학 반응(들), 광분해 및/또는 대사성 화학 반응(들)의 결과로서, 약물 물질, 즉 활성 성분을 생성하는 임의의 화합물을 의미한다. 따라서, 전구약물은 치료적 활성 화합물의 공유적으로 개질된 유사체 또는 잠재 형태이다. 전구약물의 비제한적 예는 에스테르 부분, 4 차 암모늄 부분, 글리콜 부분 등을 포함한다.

[0060] 용어 "임의로 치환된" 은 모든 치환기가 수소이거나, 부분의 하나 이상의 수소가 비-수소 치환기에 의해 대체되어 있는 부분을 의미한다. 화학적으로 실현가능한 경우에, 동일한 원자 상의 다중 치환이 또한 허용된다 (예를 들어 같은 자리 치환기인 -S(O)₂-, 스피로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리 등이 제공되도록 하는 디옥소 치환). 일부 구현예에서, "하나 이상의" 치환기는 1 내지 3 개의 치환기이다.

[0061] 적용가능한 경우, 허용가능한 이성질체 예컨대 호변이성질체, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애이성질체, 이중 결합의 배위 이성질체 (E- 및/또는 Z-), 고리 치환 패턴에서의 시스- 및 트랜스- 배치, 및 동위원소 변형물이 본원에서 포함된다.

[0062] "약학적으로 허용가능한" 은 약학 제제에서 사용하기에 적합하거나, 일반적으로 그러한 용도에 안전하다고 여겨지거나, 그러한 용도에 대해 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 공식 승인되었거나, 동물, 더욱 특히 인간 용도에 대해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인식된 약전에 열거되어 있는 것을 의미한다.

[0063] "약학적으로 허용가능한 담체" 는 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 약학적으로 허용가능한 희석제, 아주반트, 부형제 또는 담체, 또는 기타 성분을 의미한다.

[0064] "약학적으로 허용가능한 염" 은 원하는 약리학적 활성을 증진시킬 수 있는 염을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 무기산 또는 유기산으로 형성된 산 부가염, 금속 염 및 아민 염을 포함한다. 무기산으로 형성된 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산과의 염을 포함한다. 유기산으로 형성된 산 부가 염의 예는 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 헵탄산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, o-(4-히드록시-벤조일)-벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄-술폰산, 벤젠술폰산, p-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, p-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸-바이시클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코-헵톤산, 4,4'-메틸렌비스(3-히드록시-2-나프토)산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸-아세트산, 3 차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시-나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 뮤콘산과의 염

이다. 금속 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 철 및 아연 이온과의 염을 포함한다. 아민 염의 예는 카르복실산과의 염을 형성하기에 충분히 강한 유기 질소성 염기 및 암모니아와의 염을 포함한다.

- [0065] 제시된 화학식의 화합물 (예를 들어, 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e 또는 II 를 또한 포함하는, 화학식 I 의 화합물) 은 공개물의 화합물, 및 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 공개물의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고, 라세미 혼합물로서 또는 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 생성될 수 있다. 제시된 화학식의 임의의 제시된 화합물에 존재하는 입체이성질체의 수는 존재하는 비대칭 중심의 수 (n 이 비대칭 중심의 수일 때 2^n 개의 입체이성질체가 존재할 수 있음) 에 좌우된다. 개별 입체이성질체는 합성의 일부 적절한 단계에서의 중간체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물 분해에 의해, 또는 종래의 수단에 의한 화합물의 분해에 의해 수득될 수 있다. 개별 입체이성질체 (개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 포함) 뿐 아니라 입체이성질체의 라세미 및 비-라세미 혼합물이 본 공개물의 범위 내에 포함되며, 이들 모두는 구체적으로 다르게 명시되지 않으면 본 명세서의 구조에 의해 표현되는 것으로 의도된다.
- [0066] "이성질체" 는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. 이성질체는 입체이성질체, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다.
- [0067] "입체이성질체" 는 원자가 공간에서 배열되는 방식만 상이한 이성질체이다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다.
- [0068] "거울상이성질체" 는 서로 중첩되지 않는 거울상인 입체이성질체의 쌍이다. 거울상이성질체 쌍의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)" 는 적절한 경우 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다.
- [0069] "부분입체이성질체" 는 2 개 이상의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.
- [0070] 절대 입체화학은 Cahn Ingold Prelog R S 시스템에 따라 구체화된다. 화합물이 순수 거울상이성질체인 경우, 각각의 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S 에 의해 구체화될 수 있다. 그의 절대 배치가 알려지지 않은 분해된 화합물은 나트륨 D 선의 파장에서 편광의 면을 회전하는 방향 (텍스트로- 또는 좌선성) 에 따라 (+) 또는 (-) 로 지정된다.
- [0071] 화합물의 일부는 호변이성질체성 이성질체 또는 "호변이성질체" 로서 존재한다. 호변이성질체성 이성질체는 서로 평형 상태에 있다. 예를 들어, 아미드 함유 화합물은 이미드산 호변이성질체와 평형으로 존재할 수 있다. 호변이성질체가 보이는지 여부와 무관하게, 그리고 호변이성질체들 사이의 평형의 성질과 무관하게, 화합물은 아미드 및 이미드산 호변이성질체를 둘다 포함하는 것으로 당업자에 의해 이해된다. 따라서, 아미드 함유 화합물은 그의 이미드산 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 이미드산 함유 화합물은 그의 아미드 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0072] 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e 또는 II 를 포함하는, 본원에 제공된 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 미표지된 형태 뿐 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. "동위원소" 는 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되어 있는 것을 제외하고는, 본원에 제시된 화학식에 의해 표현된 구조를 가질 수 있다. 본 공개물의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 비제한적으로 ^2H (중수소, D), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}Cl 및 ^{125}I 를 포함한다. 본 공개물의 다양한 동위원소 표지 화합물, 예를 들어 ^3H , ^{13}C 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 포함되어 있는 것들이 존재한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구, 반응 속도 연구, 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 양전자 방사 단층 촬영 (PET) 또는 단일-광자 방사 단층 촬영 (SPECT) 예를 들어 환자의 방사성 치료 또는 약물 또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다.
- [0073] 본 공개물은 또한, 탄소 원자에 부착된 1 내지 n 개의 수소가 중수소에 의해 대체되어 있고, 여기서 n 은 분자 내 수소의 개수인, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e 또는 II 의 화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 대사에 대해 증가된 저항성을 나타내고, 따라서 포유동물에게 투여하는 경우 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e 또는 II 의 화합물의 반감기를 증가시키는데 유용하다. 예를 들어, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984) 를 참고한다. 이러한 화합물은 당업계에 잘 알려진 수단, 예를 들어 하나 이상의 수소가 중수소에 의해 대체되어 있는 출발 물질을 이

용하여 합성된다.

[0074] 본 공개물의 중수소 표지된 또는 치환된 치료적 화합물은 분포, 대사 및 분비 (ADME) 에 관련하여 향상된 DMPK (약물 대사 및 약동학) 특성을 가질 수 있다. 더 무거운 동위원소 예컨대 중수소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 초래되는 특정 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투약 요건 및/또는 치료 지수의 향상을 제공할 수 있다. ¹⁸F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 공개물의 동위원소 표지된 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로, 비-동위원소 표지 시약을 용이하게 입수가 가능한 동위원소 표지 시약으로 대체하여, 하기 반응식 또는 실시예 및 제조에서 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 이러한 맥락에서의 중수소는 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e 또는 II 의 화합물에서의 치환기로서 여겨진다고 이해된다.

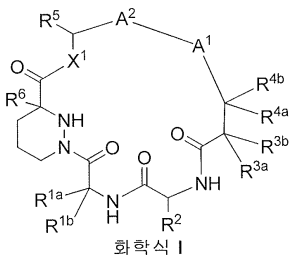
[0075] 그러한 더 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 본 공개물의 화합물에서 특정 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 그 원자의 임의의 안정적 동위원소를 나타내는 것으로 의도된다. 다르게 언급되지 않으면, 위치가 "H" 또는 "수소" 로서 구체적으로 지정되지 않는 경우, 위치는 이의 자연 존재비 동위원소 조성으로 수소를 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 공개물의 화합물에서 중수소 (D) 로서 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것을 의미한다.

[0076] "치료적 유효량" 은 질환을 치료하기 위해 대상에게 투여되었을 때, 상기 질환의 치료를 유효하게 하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량" 은 화합물, 질환 및 그것의 중증도, 치료될 대상의 연령, 체중 등에 따라 달라질 수 일 수 있다.

[0077] 용어 "치료" 및 그의 문법적 등가물은, 질환 치료의 맥락에서 사용될 때, 질환의 진행의 감속 또는 중단, 질환의 하나 이상의 증상의 개선, 더욱 바람직하게는 질환의 하나 초과 증상의 개선을 의미한다. 예를 들어, C 형 간염 바이러스 감염의 치료는 HCV 감염된 인간에서 HCV 바이러스 존재량의 감소 및/또는 HCV 감염된 인간에서 존재하는 황달의 중증도의 감소를 포함할 수 있다.

[0078] **화합물**

[0079] 본 출원은 하기 화학식 I 로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물을 제공한다:



[0080]

[0081] [식 중:

[0082] A¹ 은 (C₂-C₅)알킬렌, (C₂-C₅)알케닐렌, (C₂-C₅)알키닐렌, -O-(C₂-C₄)알킬렌, -O-(C₂-C₄)알케닐렌, 아릴렌, 아릴 (C₁-C₂)알킬렌, 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로시클로알킬(C₁-C₂)알킬렌이고, A¹ 의 sp³ 탄소 원자는 하나 이상의 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환되어 있고;

[0083] A² 는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, A² 는 할로로 임의로 치환되어 있고;

[0084] X¹ 은 -O-, -NH- 또는 -N((C₁-C₄)알킬)- 이고;

[0085] R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, (C₁-C₄)알킬, (C₂-C₄)알케닐 또는 (C₂-C₄)알키닐이고;

[0086] R² 는 H, (C₁-C₄)알킬, (C₂-C₄)알케닐 또는 (C₂-C₄)알키닐이고;

[0087]

R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 (C₁-C₈)알킬이고;

[0088]

R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, -OH, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시 또는 (C₁-C₈)알킬이고;

[0089]

R^5 는 H, (C₁-C₄)알킬, (C₂-C₄)알케닐 또는 (C₂-C₄)알키닐이거나,

[0090]

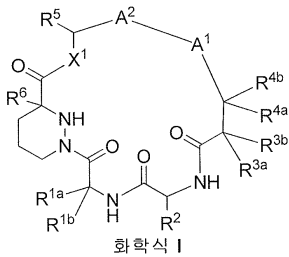
R^5 는 X^1 의 -N((C₁-C₄)알킬)- 또는 A^2 의 아릴렌과 함께 시클릭 모이어티를 형성하고;

[0091]

R^6 은 H 또는 (C₁-C₄)알킬임].

[0092]

특정 구현예에서, 하기 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 전구약물이 제 공된다:



[0093]

[식 중:

[0094]

A^1 은 (C₁-C₅)알킬렌, (C₂-C₅)알케닐렌, (C₂-C₅)알키닐렌, -O-(C₂-C₄)알킬렌, -O-(C₂-C₄)알케닐렌, 아릴렌, 아릴 (C₁-C₂)알킬렌, 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로시클로알킬(C₁-C₂)알킬렌이고, A^1 의 sp³ 탄소 원자는 하나 이상의 (C₁-C₄)알킬로 임의로 치환되어 있고;

[0096]

A^2 는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, A^2 는 할로로 임의로 치환되어 있고;

[0097]

X^1 은 -O-, -NH- 또는 -N((C₁-C₄)알킬)- 이고;

[0098]

R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 H, (C₁-C₄)알킬, (C₂-C₄)알케닐 또는 (C₂-C₄)알키닐이고;

[0099]

R^2 는 H, (C₁-C₄)알킬, (C₂-C₄)알케닐 또는 (C₂-C₄)알키닐이고;

[0100]

R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 H 또는 (C₁-C₈)알킬이고;

[0101]

R^{4a} 및 R^{4b} 는 독립적으로 H, -OH, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시 또는 (C₁-C₈)알킬이고;

[0102]

R^5 는 H, (C₁-C₄)알킬, (C₂-C₄)알케닐 또는 (C₂-C₄)알키닐이거나,

[0103]

R^5 는 X^1 의 -N((C₁-C₄)알킬)- 또는 A^2 의 아릴렌과 함께 시클릭 모이어티를 형성하고;

[0104]

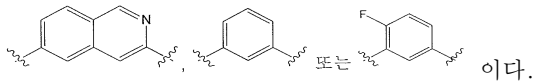
R^6 은 H 또는 (C₁-C₄)알킬임].

[0105]

구현예의 하나의 양상에서, A^1 은 에테닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 옥시프로필렌, 옥시프로페닐렌, 피라졸릴렌, 페닐렌 또는 피리미디닐렌이다.

[0106]

구현예의 또다른 양상에서, A^2 는 헤테로아릴렌 예컨대 이소퀴놀리닐렌, 페닐렌 또는 할로페닐렌이다. 하나의 양상에서, A^2 는



[0107]

구현예의 또다른 양상에서, X^1 은 -O- 또는 -NH- 이고; R^{1a} 는 H 이고; R^{1b} 는 메틸이고; R^2 는 이소-프로필이고; R^5 는 메틸이고, R^6 은 H 또는 메틸이다.

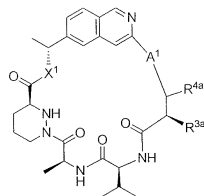
[0108]

[0109]

구현예의 또다른 양상에서, R^{3a} 는 H 또는 메틸이고; R^{3b} 는 H 이고; R^{4a} 는 H, -OH, 메톡시, 트리플루오로에톡시 이고; R^{4b} 는 H 이다.

[0110]

구현예의 또다른 양상에서, A^2 는 헤테로아릴렌이고; A^1 은 (C_2-C_5) 알킬렌, (C_2-C_5) 알케닐렌 또는 (C_2-C_5) 알키닐렌 이고, A^1 은 하나 이상의 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환되어 있고; R^{3a} 는 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고; R^{4a} 는 H, -OH 또는 (C_1-C_4) 알콕시이다. 구현예의 또다른 양상에서, A^2 는 헤테로아릴렌이고; A^1 은 (C_1-C_5) 알킬렌, (C_2-C_5) 알케닐렌 또는 (C_2-C_5) 알키닐렌이고, A^1 은 하나 이상의 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환되어 있고; R^{3a} 는 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고; R^{4a} 는 H, -OH 또는 (C_1-C_4) 알콕시이다. 그러한 화합물의 비제한적 예는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.



화학식 (I-a)

[0111]

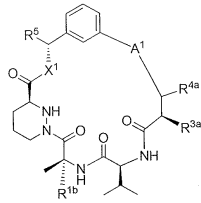
| 화합물 번호 | X^1 | A^1 | R^{3a} | R^{4a} |
|--------|-------|--|----------|----------|
| a-1 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | 메톡시 |
| a-2 | -NH- | -CH=CH- | 메틸 | 메톡시 |
| a-3 | -O- | -CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | 메톡시 |
| a-4 | -O- | -CH=CH- | 메틸 | 메톡시 |
| a-5 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | -H |
| a-6 | -NH- | -CH=CH- | 메틸 | -H |
| a-7 | -O- | -CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | -H |
| a-8 | -O- | -CH=CH- | 메틸 | -H |
| a-9 | -NH- | -CH=CHCH ₂ - | -H | -H |
| a-10 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -H |
| a-11 | -O- | -CH=CHCH ₂ - | -H | -H |
| a-12 | -O- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -H |
| a-13 | -NH- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | -H | -H |
| a-14 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -H |
| a-15 | -O- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | -H | -H |
| a-16 | -O- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -H |

[0112]

여기서 A^1 링커의 왼쪽 결합은 A^2 에 부착되어 있음.

[0113]

구현예의 또다른 양상에서, A^2 는 아릴렌이고; A^1 은 (C_2-C_5) 알킬렌, (C_2-C_5) 알케닐렌, (C_2-C_5) 알키닐렌, -O- (C_2-C_5) 알킬렌 또는 -O- (C_2-C_4) 알케닐렌이고, A^1 은 하나 이상의 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환되어 있고; R^{3a} 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이고; R^{4a} 는 H, -OH, (C_1-C_4) 알콕시 또는 할로 (C_1-C_4) 알콕시이다. 구현예의 또다른 양상에서, A^2 는 아릴렌이고; A^1 은 (C_1-C_5) 알킬렌, (C_2-C_5) 알케닐렌, (C_2-C_5) 알키닐렌, -O- (C_2-C_5) 알킬렌 또는 -O- (C_2-C_4) 알케닐렌이고, A^1 은 하나 이상의 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환되어 있고; R^{3a} 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이고; R^{4a} 는 H, -OH, (C_1-C_4) 알콕시 또는 할로 (C_1-C_4) 알콕시이다. 그러한 화합물의 비제한적 예는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.



화학식 (I-b)

[0114]

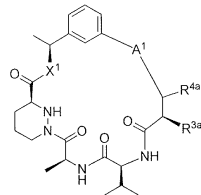
| No. | X ¹ | A ¹ | R ^{1b} | R ^{3a} | R ^{4a} | R ⁵ |
|------|----------------|--|-----------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|
| b-1 | -NH- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | -H | -H | -OH | 메틸 |
| b-2 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -H | -OH | 메틸 |
| b-3 | -O- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | -H | -H | -OH | 메틸 |
| b-4 | -O- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -H | -OH | 메틸 |
| b-5 | -NH- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | -H | -H | -OCH ₂ CF ₃ | 메틸 |
| b-6 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -H | -OCH ₂ CF ₃ | 메틸 |
| b-7 | -O- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | -H | -H | -OCH ₂ CF ₃ | 메틸 |
| b-8 | -O- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -H | -OCH ₂ CF ₃ | 메틸 |
| b-9 | -NH- | -CH=CHCH ₂ C(CH ₃) ₂ - | -H | -H | -H | 메틸 |
| b-10 | -O- | -CH=CHCH ₂ C(CH ₃) ₂ - | -H | -H | -H | 메틸 |
| b-11 | -NH- | -OCH ₂ CH=CH- | -H | 메틸 | 메톡시 | 이소프로필 |
| b-12 | -O- | -OCH ₂ CH=CH- | -H | 메틸 | 메톡시 | 이소프로필 |
| b-13 | -NH- | -OCH ₂ CH=CH- | -H | 메틸 | 메톡시 | 메틸 |
| b-14 | -O- | -OCH ₂ CH=CH- | -H | 메틸 | 메톡시 | 메틸 |
| b-15 | -NH- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | 메틸 | -H | -OH | 메틸 |
| b-16 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | -H | -OH | 메틸 |

[0115]

여기서 A¹ 링커의 왼쪽 결합은 A² 에 부착되어 있음.

[0116]

하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이 또한 포함된다.



화학식 (I-c)

[0117]

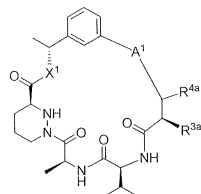
| No. | X ¹ | A ¹ | R ^{3a} | R ^{4a} |
|-----|----------------|--|-----------------|-----------------|
| c-1 | -NH- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | 메틸 | 메톡시 |
| c-2 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | 메톡시 |
| c-3 | -O- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | 메틸 | 메톡시 |
| c-4 | -O- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | 메톡시 |
| c-5 | -NH- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | -H | -OH |
| c-6 | -NH- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -OH |
| c-7 | -O- | -CH=CHCH ₂ CH ₂ - | -H | -OH |
| c-8 | -O- | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | -H | -OH |

[0118]

여기서 A¹ 링커의 왼쪽 결합은 A² 에 부착되어 있음.

[0119]

구현예의 또다른 양상에서, A² 는 페닐렌이고; A¹ 은 피라졸릴렌, 페닐렌 또는 피리미디닐렌이다. 그러한 화합물의 비제한적 예는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.



화학식 (I-d)

[0120]

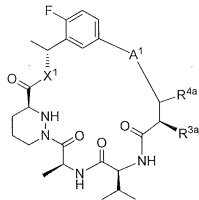
| 화합물 번호 | X ¹ | A ¹ | R ^{3a} | R ^{4a} |
|--------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| d-1 | -O- | | -H | -H |
| d-2 | -O- | | -H | -H |
| d-3 | -O- | | -H | -H |
| d-4 | -O- | | -H | -H |
| d-5 | -NH- | | -H | -H |
| d-6 | -NH- | | -H | -H |
| d-7 | -NH- | | -H | -H |
| d-8 | -NH- | | -H | -H |

여기서 A¹ 링커의 왼쪽 결합은 A² 에 부착되어 있음.

[0121]

[0122]

구현예의 또다른 양상에서, A² 는 할로페닐렌이고; A¹ 은 -O-(C₂-C₅)알킬렌 또는 -O-(C₂-C₄)알케닐렌이다. 그러한 화합물의 비제한적 예는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.



화학식 (I-e)

[0123]

| 화합물 번호 | X ¹ | A ¹ | R ^{3a} | R ^{4a} |
|--------|----------------|---|-----------------|-----------------|
| e-1 | -NH- | -OCH ₂ CH=CH- | 메틸 | -H |
| e-2 | -O- | -OCH ₂ CH=CH- | 메틸 | -H |
| e-3 | -NH- | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | -H |
| e-4 | -O- | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | -H |
| e-5 | -NH- | -OCH ₂ CH=CH- | 메틸 | 메톡시 |
| e-6 | -O- | -OCH ₂ CH=CH- | 메틸 | 메톡시 |
| e-7 | -NH- | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | 메톡시 |
| e-8 | -O- | -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ - | 메틸 | 메톡시 |

여기서 A¹ 링커의 왼쪽 결합은 A² 에 부착되어 있음.

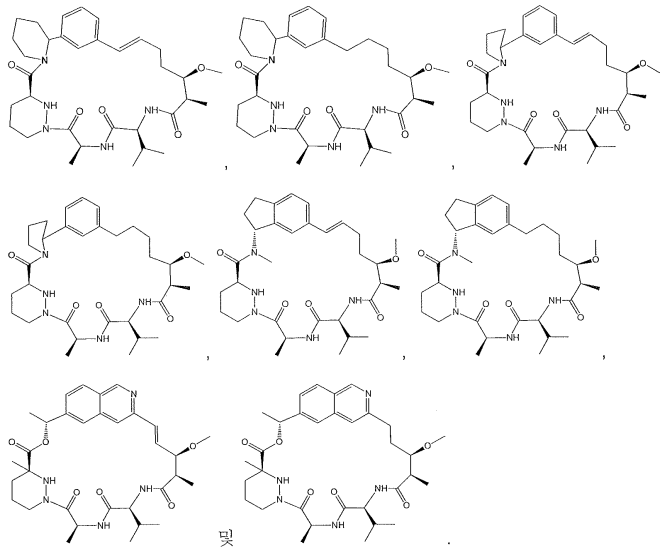
[0124]

[0125]

구현예의 하나의 양상에서, A¹ 은 (C₂-C₅)알킬렌 또는 (C₂-C₅)알케닐렌이고; R⁵ 는 메틸이거나, R⁵ 는 A² 의 아릴

렌과 함께 를 형성하거나, R⁵ 는 X¹ 의 -N((C₁-C₄)알킬)- 과 함께 또는 를 형성하고; R⁶ 은 H 또는 메틸이다. 구현예의 또다른 양상에서, A¹ 은 (C₁-C₅)알킬렌 또는 (C₂-C₅)알케닐렌이고; R⁵ 는

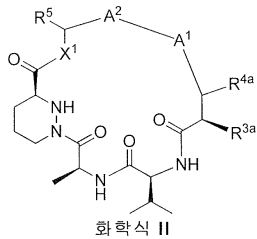
메틸이거나, R⁵ 는 A² 의 아릴렌과 함께 를 형성하거나, R⁵ 는 X¹ 의 -N((C₁-C₄)알킬)- 과 함께 또는 를 형성하고; R⁶ 은 H 또는 메틸이다. 그러한 화합물의 비제한적 예는 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0126]

[0127]

또다른 구현예에서, 하기 화학식 II 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물이 제공된다:



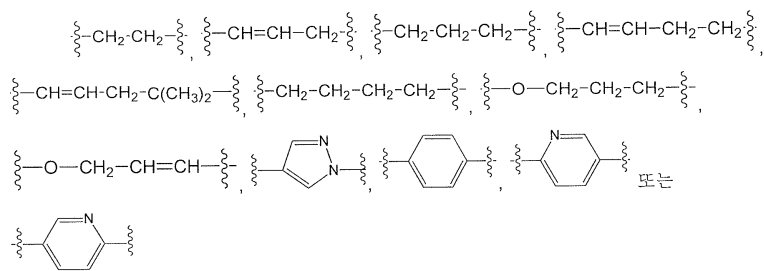
[0128]

[0129]

[식 중:

[0130]

A¹ 은 에테닐렌,



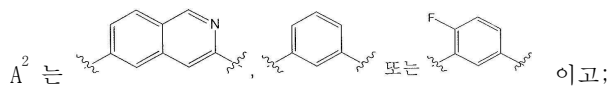
[0131]

이고,

[0132]

A¹ 링커의 왼쪽 결합은 A² 에 부착되어 있고;

[0133]



[0134]

X¹ 은 -O- 또는 -NH- 이고;

[0135]

R^{3a} 는 H 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

[0136]

R^{4a} 는 H, -OH, (C₁-C₄)알콕시, 할로(C₁-C₄)알콕시 또는 (C₁-C₈)알킬이고;

[0137]

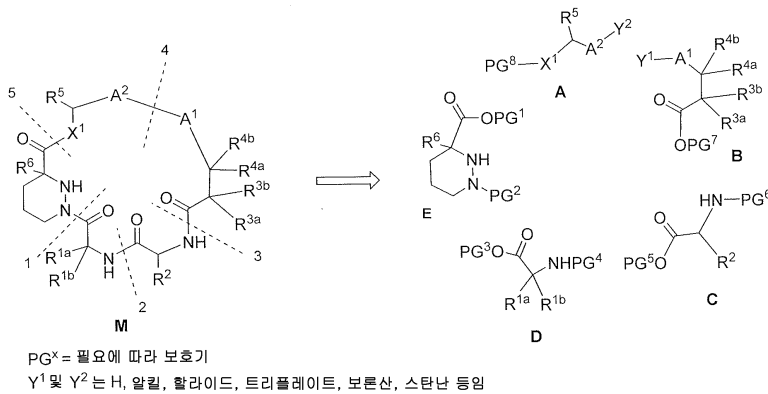
R⁵ 는 H 또는 (C₁-C₄)알킬임.

[0138] 당업자는 허용가능하게 안정적인 약학적 조성물로 제형화될 수 있는 약학적으로 유용한 화합물을 제공하기에 충분히 안정적인 화합물을 제공하기 위해 본원의 일반식의 화합물의 치환기 및 기타 모이어티가 선택되어야 함을 이해할 것이다. 그러한 안정성을 갖는 화합물은 본 발명의 범위에 속한다고 여겨진다. 당업자는 위에 기재된 정의 및 치환기의 임의의 조합이 실시불가능한 중 또는 화합물을 초래하지 않아야 함을 이해할 것이다.

[0139] **마크로시클릭 화합물의 제조**

[0140] 본 발명의 화합물 예컨대 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e 또는 II 의 화합물은 아래 기재된 반응식에 따라 제조될 수 있으나, 제시된 과정의 변형 또는 다른 과정이 또한 사용될 수 있다고 이해될 것이다. 반응식 1에 나타난 바와 같이, 마크로시클릭 화합물 **M** 은 당업자에 의해 5 가지 핵심 성분들 **A-E** 로부터 보호기 (PG¹⁻⁸) 를 적절히 사용하여 그들을 차례로 함께 조합함으로써 합성된다. 번호 1-5 의 점선은, 본원에서 연결 1, 연결 2 등으로 각각 언급되며, 성분들 **A-E** 를 조합하는 5 개의 연결이다. 특정 연결이 발생하는 순서는 보호기의 선택 및 요구되는 화학에 따라 달라질 수 있고, 그에 좌우된다. 특정 구현예에서, 연결 3, 4 또는 5 는 최종 마크로사이클화 단계로서 사용된다.

[0141] **반응식 1**



[0142] 설명적으로, 연결 1 내지 5 는 아래 기재된 바와 같이 수행될 수 있다:
[0143]

[0144] 연결 1, 2 및 3 은 아마이드 결합이다. 이러한 연결은 각각의 산과 아민 사이에서 당업자에게 알려진 표준 펩티드 커플링제 (EDC/HOBT, DCC, PyBOP, PyBROP, HATU, HBTU, COMU 등) 를 사용하여 만들어진다. 산 및 아민 커플링 파트너는 커플링제에 의해 유기 용매, 예를 들어, DMF, 디클로로메탄, 아세트ونی트릴 등 중에서, 염기, 예를 들어, DIPEA, 트리에틸아민 등의 존재 하에, RT 또는 약간 상승된 온도에서 조합된다. 이들 3 개의 단계 중 임의의 것, 예를 들어 연결 3 이 최종 마크로사이클화 단계로서 선택될 때, 마크로락탐화 조건이 바람직하다. 적합한 마크로락탐화 절차는 하기 참고문헌에서 기재된 것들을 포함하나 그에 제한되지 않는다: Davies, J. S. J. *Peptide Sci.* **2003**, *9*, 471-501.

[0145] 연결 4 는 전형적으로는 탄소-탄소 결합 또는 헤테로원자-탄소 결합이며, 여기서 헤테로원자는 O, S 또는 N 이다. 연결 4 가 탄소-탄소 결합일 때, 전형적으로 금속 매개 교차 커플링 반응을 수반하는 표준 탄소-탄소 결합 형성 절차가 바람직하다. 바람직하게는 탄소-탄소 결합은 *sp*² 할라이드 기와 말단 알켄 사이의 Heck) 유형 커플링, *sp*² 할라이드 기와 비닐 또는 아릴 보로네이트 사이의 스즈키 (Suzuki) 커플링, 또는 2 개의 알켄 사이의 고리 닫기 메타세시스 (RCM) 를 사용하여 형성된다. 스틸레 (Stille) 반응이 또한 비닐 스타난과 아릴 또는 비닐 할라이드 사이에서 *Journal of American Chemical Society* 2000, *122*, 3830 Nicolaou et al 에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 상기 각각의 예에서 아릴 또는 비닐 할라이드 기는 또한 아릴 또는 비닐 트리플레이트일 수 있다.

[0146] 예를 들어, **A** 에서 A²-Y² 가 말단 알켄, 예컨대 -CH=CH₂ 를 함유할 때, **B** 에서 A¹-Y¹ 은 말단 알켄, 또는 CH₃-CH=CH- 을 함유하고, 이때 교차 메타세시스 반응이 수행된다. 2 개의 성분들은 용매, 예를 들어, 아세트ونی트릴, 톨루엔 등에서 혼합되고, 메타세시스 촉매, 예를 들어, 그럽스 (Grubbs) I, 그럽스 II 또는 호베이다-그럽스 (Hoveyda-Grubbs) I, 호베이다-그럽스 II 가 첨가되고, 그에 뒤이어 가열된다. 이러한 연결이 마크로시클릭 고리를 닫는 최종 절차인 경우, RCM 조건이 바람직하다 (예를 들어, 이량체화를 회피하는 더욱 희석된 조건). 적절한 RCM 조건 및 실시예에 대해 *Journal of American Chemical Society* 2003, *125*, 3849

Sedrani et al 및 *Journal of American Chemical Society* 2000, 122, 3830 Nicolaou et al 을 참고한다. 전형적 RCM 절차는 용매 에컨대 톨루엔, 또는 1,2-디클로로에탄 중에서, RCM 촉매, 예를 들어, 그룹스 I, 그룹스 II 또는 호베이다-그룹스 I, 호베이다-그룹스 II 의 존재 하에 비고리형 전구체의 가열 (관습적으로 또는 마이크로웨이브에 의해) 을 포함한다.

[0147] 대안적으로, 연결 4 가 핵 커플링 반응을 통해 만들어질 때, 비닐 또는 아릴 할라이드, 또는 트리플레이트 **A** 및 알켄 성분 **B** 는 극성 용매, 예를 들어, 아세트니트릴, 또는 톨루엔 중에서 팔라듐(II) 촉매, 예를 들어, 팔라듐(OAc)₂, 포스핀 리간드, 예를 들어, P(*o*-톨루엔)₃, P(*t*-부틸)₃ 등, 및 염기, 예를 들어, 트리에틸아민의 존재 하에 혼합된다. 반응 혼합물은 관습적으로 또는 마이크로웨이브 반응기 내에서 가열된다.

[0148] 대안적으로, 연결 4 가 스즈키 커플링 반응을 통해 만들어질 때, 비닐 또는 아릴 할라이드, 또는 트리플레이트 **A** 및 비닐 또는 아릴 보로네이트 **B** 는 적합한 용매, 예를 들어, 시클로펜틸 메틸 에테르, 톨루엔, DMF, DME 등 중에서, 팔라듐 촉매 (예를 들어, 팔라듐(II)Cl₂(*p*-NMe₂Ph)₂ 및 K₃PO₄ 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트) 의 존재 하에 혼합된다. 반응 혼합물은 관습적으로 또는 마이크로웨이브 반응기 내에서 가열된다. 그러한 커플링 반응에서 2 개의 출발 물질 상의 반응성 관능기를 뒤바꿔서, **A** 는 아릴 또는 비닐 보로네이트이고 **B** 는 비닐 또는 아릴 할라이드 또는 트리플레이트를 함유하는 것도 가능하다.

[0149] 대안적으로, 연결 4 는 탄소-산소 결합일 수 있고, 이 경우에 전형적 알킬화 또는 친핵성 방향족 치환 조건이 히드록실 기와 알킬 할라이드, 또는 아릴 (또는 헤테로아릴) 할라이드 사이에서 사용될 수 있다. 히드록실 시약과 알킬 또는 헤테로아릴 할라이드 (바람직하게는 요오드화물 또는 브롬화물) 는 불활성 용매, 예를 들어, CPME, DMF, THF 등 중에서, 염기, 예를 들어, 세슘 카르보네이트, 세슘 히드록시드, 나트륨 히드리드, MaHMDS 등의 존재 하에 혼합되고; 가열된다.

[0150] 대안적으로, 연결 4 는 탄소-질소 결합일 수 있고, 이 경우에 전형적 알킬화, 친핵성 방향족 치환 또는 부흐발트 (Buchwald) 조건이 아민 기와 알킬 할라이드 또는 헤테로아릴 할라이드 사이에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 아민 및 알킬 또는 헤테로아릴 할라이드는 불활성 용매, 예를 들어, CPME 중에서, 염기, 예를 들어, 세슘 카르보네이트, 나트륨 히드리드 등의 존재 하에 혼합되고 가열된다. 탄소-질소 연결을 위한 대안적 절차는 아민과 카르보닐 화합물 사이에 환원성 아민화를 수행하는 것이다. 전형적으로는 아민 및 알데히드 또는 케톤은 불활성 용매, 예를 들어, THF, 디옥산 중에서 혼합되고, 일정한 시간 후에 나트륨 아세톡시 보로히드리드 또는 대안적 환원제로 처리된다.

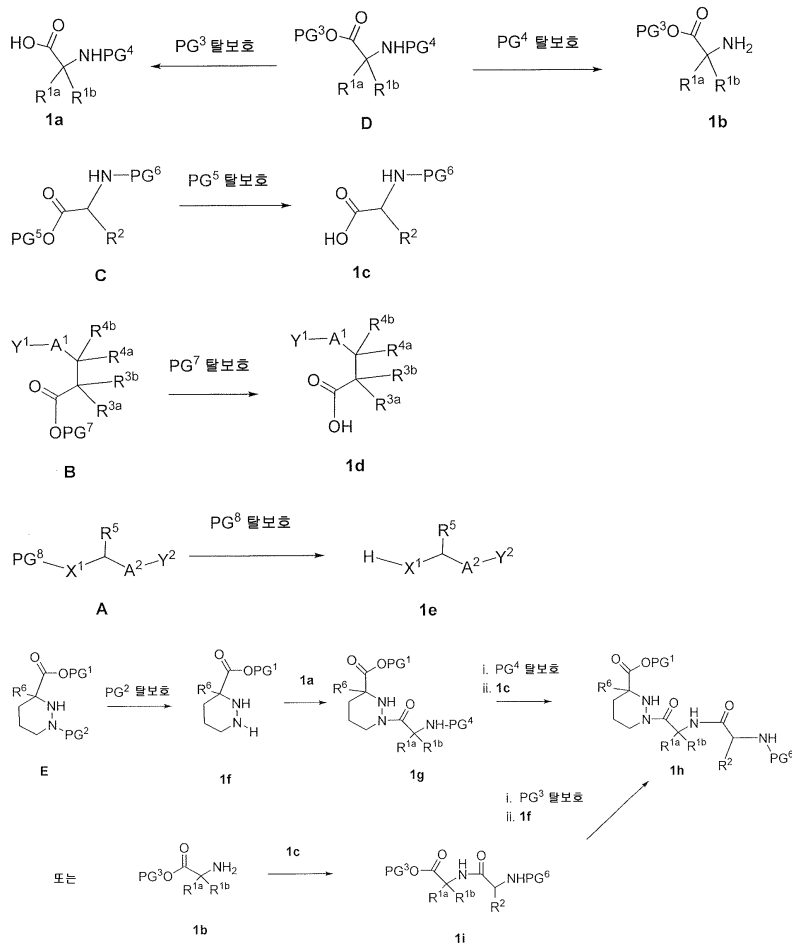
[0151] 연결 5 는 전형적으로는 아마이드 ($X^1 = -NH$ 또는 치환된 N), 또는 에스테르 ($X^1 = O$) 결합이다. 아마이드 결합을 형성할 때, 연결 1-3 에 대해 기재된 바와 같은 표준 커플링 절차가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이는 매크로사이클을 닫는 최종 단계이다. 그러므로, 매크로락탐화 유형의 커플링 절차가 더욱 효과적이다. 적합한 매크로락탐화 절차는 Davies, J. S. *J. Peptide Sci.* **2003**, *9*, 471-501 에 기재된 것들을 포함하나, 그에 제한되지 않는다.

[0152] 에스테르 결합을 형성할 때, 표준 커플링 시약 (예를 들어, EDC, DCC, PyBOP, HATU, COMU) 이 사용될 수 있으며, 또는 이것이 매크로사이클의 형성에 있어서 최종 단계일 때, 매크로락탐화 절차가 바람직하다 (예를 들어, Shina, Yamaguchi). 매크로락탐화 단계에 대한 예시적 방법은 *Journal of American Chemical Society* 2002, 124, 4257 Paquette et al 또는 *Chemical Reviews* **2006**, 106(3), 911-939 에서 찾을 수 있다. 전형적으로는, 산 및 알코올은 극성 용매, 예를 들어, DMF, 아세트니트릴 등 중에서, 커플링제 및 염기, 예를 들어, DIPEA, DMAP 의 존재 하에 혼합된다.

[0153] 하기 일반 반응식은 공통의 전구체 **A-E** 로부터 매크로시클릭 화합물 **M** 을 구축하는 것에 대한 일반적 실시예 및 시퀀스를 제공한다.

[0154]

반응식 2: 연결 4 를 위한 RCM 방법의 사용



[0155]

[0156]

화합물 A-E 는 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc. 에 기재된 조건을 사용하여 탈보호 (PG²-PG⁸) 되어 화합물 1a-1f 를 제공할 수 있다.

[0157]

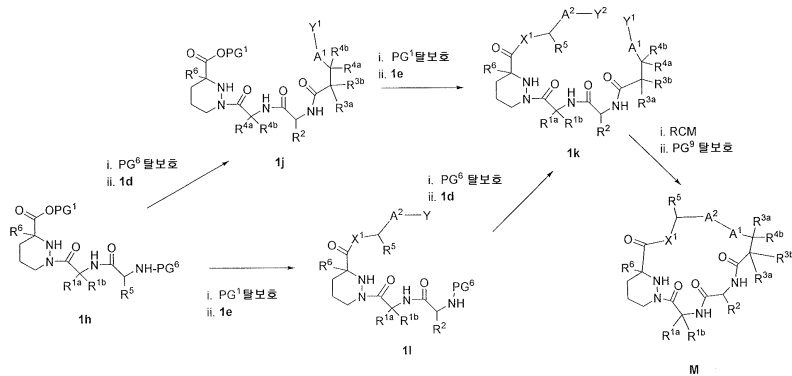
많은 경우에 최적의 보호기 및 그들의 탈보호 방법은 다음과 같다. 화합물 E 의 경우, 산에 대한 전형적 보호기 PG¹ 은 메틸 또는 트리클로로에틸 에스테르이다. 메틸 및 트리클로로에틸 에스테르는 염기, 예를 들어, LiOH 에 의해 극성 용매, 예를 들어, 수성 THF 등 중에서 제거될 수 있다. 트리클로로에틸 에스테르는 또한 아연 및 암모늄 아세테이트에 의한 처리에 의해 극성 용매, 예를 들어, THF 중에서 제거될 수 있다. 전형적으로는, PG² 및 PG⁴ 는 산 불안정 기, 예를 들어, BOC 이고, HCl 을 사용하여 디옥산 중에서, 또는 TMSOTf 를 사용하여 디옥산, 디클로로메탄 중에서 탈보호된다. 전형적으로는, PG³ 및 PG⁵ 는 에스테르 기이고, 알칼리 금속 히드록시드에 의한 처리에 의해 수성 THF 또는 디옥산 중에서 제거된다. 전형적으로는 PG⁶ 은 산 불안정 기, 예를 들어, 아민에 대한 BOC 이고, PG² 에 대해 기재된 바와 같이 제거되거나, 히드록실 기에 대한 실릴 에테르이고, TBAF 의 HF · 피리딘에 의한 처리에 의해 유기 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 중에서 제거될 수 있다. 전형적으로는 PG⁸ 은 아민 보호기, 예를 들어, BOC 이고, PG² 에 대해 기재된 바와 같이 제거되거나, 히드록실 기에 대한 실릴 에테르이고, PG⁶ 에 대해 기재된 바와 같이 제거될 수 있거나, 아세테이트 보호기이고, 알칼리 금속 히드록시드에 의해 수성 THF 또는 디옥산 중에서 제거될 수 있다.

[0158]

화합물 1f 는 그 후 연결 1 에 대해 위에 기재된 조건을 사용하여 산 1a 에 커플링되어 화합물 1g 를 생성한다. 화합물 1g 는 그 후 Greene and Wuts 에 기재된 조건을 사용하여 탈보호되고 1c 에 커플링되어 연결 2 에 대해 위에 기재된 조건을 사용하여 1h 를 제공한다. 1h 를 생성하는 대안적 시퀀스는 연결 2 에 대해 위에 기재된 조건을 사용하여 아민 1b 를 산 1c 에 커플링시키는 것으로 시작하며, 1i 를 형성한다; Greene and Wuts

에 기재된 조건을 사용하는 **1i** 내의 보호기 PG³의 탈보호, 및 마지막으로 연결 1에 대해 위에 기재된 조건을 사용하는 아민 **1f**와의 커플링으로 **1h**가 형성된다.

[0159] 반응식 3



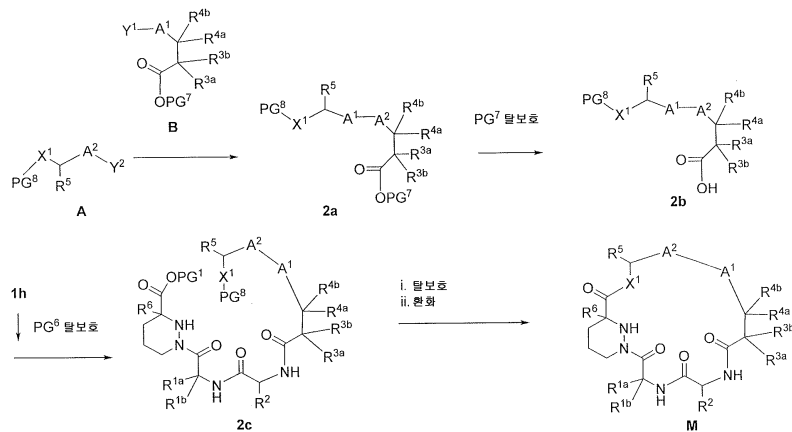
[0160]

[0161]

화합물 **1h**는 Greene and Wuts에 기재된 조건을 사용하여 PG⁶에서 탈보호되고, 아민이 그 후 연결 3에 대해 위에 기재된 조건을 사용하여 **1d**에 커플링되어 **1j**를 형성한다. 화합물 **1j** 내의 보호기 PG¹은 그 후 Greene and Wuts에 기재된 조건을 사용하여 제거되고, 산은 그 후 연결 5에 대해 기재된 조건을 사용하여 **1e**에 커플링되어 비고리형 중간체 **1k**를 형성한다. **1k**로의 대안적 시퀀스는 첫째로 PG¹의 탈보호 및 그 후 연결 5에 대해 기재된 바와 같은 **1e**에의 커플링; 그에 뒤이어 Greene and Wuts에 기재된 바와 같은 PG⁶의 탈보호, 그에 뒤이어 연결 3에 대해 기재된 조건을 사용하는 **1d**에의 커플링으로 **1k**를 형성하는 것이다. 비고리형 중간체 **1k**는 그 후 연결 4에 대해 위에 기재된 바와 같은 RCM에 적용되어 매크로사이클 **M**을 형성한다.

[0162]

반응식 4: 매크로락탐화/매크로락톤화 연결 5



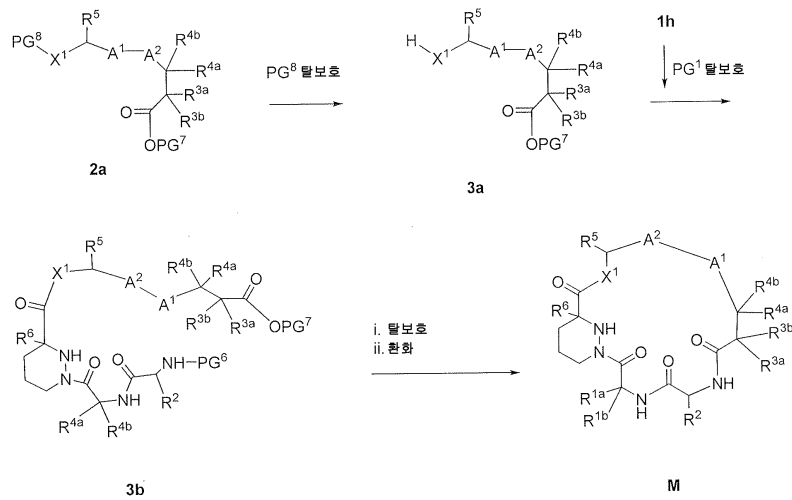
[0163]

[0164]

화합물 **A**는 연결 4에 대해 위에 기재된 조건을 사용하여 화합물 **B**에 커플링되어 **2a**를 생성한다. 화합물 **2a**는 그 후 Greene and Wuts에 기재된 바와 같이 PG⁷에서 탈보호되어 산 **2b**를 생성한다. 산 **2b**는 그 후 **1h**의 탈보호된 산물 (**1h**로부터 Greene and Wuts에 기재된 PG⁶의 탈보호에 의해 제조됨)에 커플링되어 전구체 **2c**를 생성한다. **2c**의 탈보호는 Greene and Wuts에 기재된 조건을 사용하여 수행되고, 그 후 생성물은 연결 5에서 매크로락탐화 또는 매크로락톤화에 대해 위에 기재된 조건을 사용하여 환화되어, 화합물 **M**을 제공한다.

[0165]

반응식 5: 마크로락탐화/마크로락톤화 연결 5



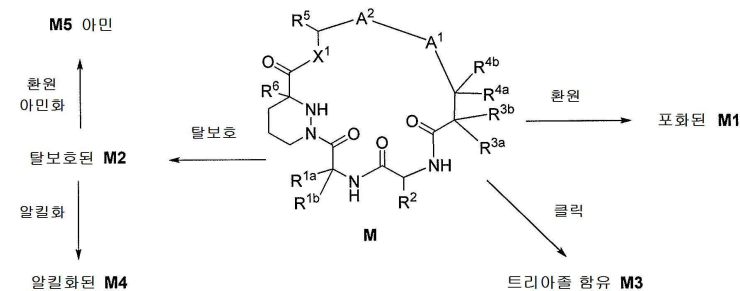
[0166]

[0167]

화합물 **2a** 는 Greene and Wuts 에서 및 위에 연결 5 에서 기재된 바와 같이 PG⁸ 에서 탈보호되어 **3a** 를 생성하고, 이는 그 후, 연결 5 에 대해 위에 기재된 조건을 사용하여, **1h** 의 탈보호된 산물 (**1h** 로부터 Greene and Wuts 에 기재된 PG¹ 의 탈보호에 의해 제조됨) 에 커플링되어 전구체 **3b** 를 생성한다. **3b** 의 탈보호는 Greene and Wuts 에 기재된 조건을 사용하여 수행되고, 그 후 위에 연결 3 에서 마크로락탐화 또는 마크로락톤화에 대해 기재된 조건을 사용하여 환화되어, 화합물 **M** 을 제공한다.

[0168]

반응식 6: 마크로시클릭 화합물 M 의 M1-M5 로의 추가의 변환



[0169]

[0170]

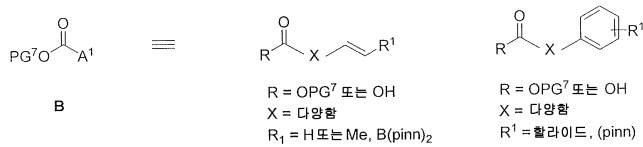
예를 들어, **M** 이 RCM 의 결과로서 C=C 을 함유할 때, 화합물 **M** 은 용매 예컨대 에탄올, 메탄올 등 중에서, 탄소 담지 팔라듐 촉매의 존재 하에 수소 기체의 분위기 하에 혼합되어 환원된 화합물 **M1** 을 제공한다. 반응식 4-6 으로부터의 최종 마크로사이클 **M** 은 종종 측쇄에 보호기를 함유하며, 이는 최종 화합물 **M** 을 생성하기 위해 추가의 제거를 요구한다. R^{4a}, R^{4b}, R^{3a}, R^{3b}, A¹, A² 및/또는 X¹ 상의 보호기는 Greene and Wuts 에 기재된 조건을 사용하여 제거되어 화합물 **M2** 를 생성한다. 또다른 변환은 트리아졸 **M3** 을 생성하는 클릭 화학 (click chemistry) 이다. 이러한 변환은 **M** 내의 알킨 또는 아지드를, 용매 (예를 들어, DMF) 중에서 CuI 의 존재 하에 적절히 알킨 또는 아지드로 처리함으로써 수행되어 **M3** 을 형성한다.

[0171]

탈보호된 화합물 **M2** 는 탈보호 후에 부가적 마크로사이클 **M** 으로 추가로 변환될 수 있다. 예를 들어, -OH 를 함유하는 **M2** 를 염기, 예를 들어, 세슘 카르보네이트의 존재 하에, 적합한 용매, 예를 들어, DMF, 아세트니트릴 등 중에서 알킬 할라이드로 처리하여, 알킬화된 산물 **M4** 를 형성한다. 케톤 기를 함유하는 **M2** 는 적합한 용매 (예를 들어, DMF, 메탄올 등) 중에서 아민으로 처리되고, 그에 뒤이어 나트륨 아세톡시보로히드라이드를 첨가하여 아민 생성물 **M5** 를 형성한다.

[0172]

반응식 7: 산 또는 에스테르 B 의 제조



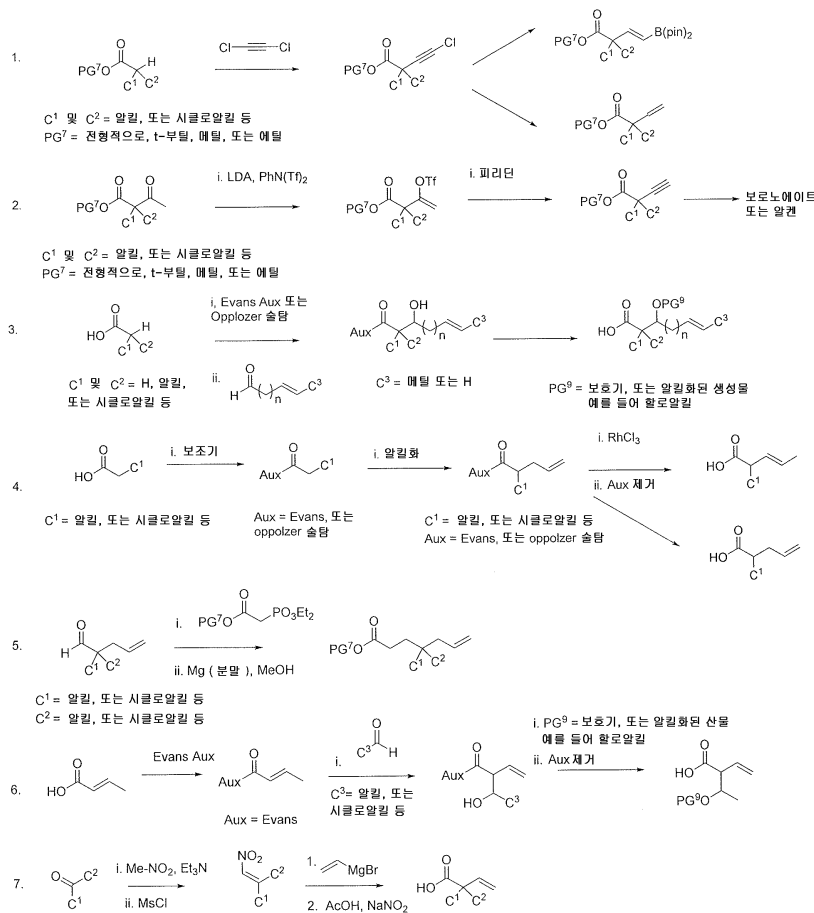
[0173]

[0174]

말단 알켄 또는 CH₃-CH=C- 또는 비닐/아릴 보로네이트 기를 갖는 산 또는 에스테르를 함유하는 많은 B 성분들이 상업적으로 입수가능하거나 문헌에 기재되어 있고, 상기 반응식에 직접 사용될 수 있다. 또한, 하기 반응식은 부가적 B 성분들을 생성하는데 사용될 수 있는 방법의 예이다.

[0175]

반응식 8: 산 또는 에스테르 B 의 제조



[0176]

[0177]

반응식 8, 파트 1 에서, 보호된 산은 -78°C 에서 불활성 용매, 예를 들어, THF 및 HMPA 중에서 강 탈양성자화 염기, 예를 들어, LDA 로 처리된다. 디클로로아세틸렌 (트리클로르에텐을 THF 중에서 칼륨 히드ريد 및 MeOH (촉매적) 로 처리하여 제조됨) 의 예비냉각된 용액을 그 후 첨가하여 클로로 아세틸렌 생성물을 생성한다.

이러한 생성물은 그 후, 예를 들어, 아세트산 및 THF 중에서 Cu 로 처리함으로써, 환원되어 알킨을 생성하고, 알킨은 그 후, 예를 들어, 알킨의 알코올성 용액을 수소 기체의 존재 하에 독화된 (poisoned) 팔라듐 환원제 (예를 들어, 린들라 (Lindlar)) 로 처리함으로써, 알켄으로 추가로 환원된다. 대안적으로, 알킨은 디클로로메탄 중에서 피나콜보란의 존재 하에 Cp₂ZrHCl 로 처리되어 비닐 보로네이트를 형성한다.

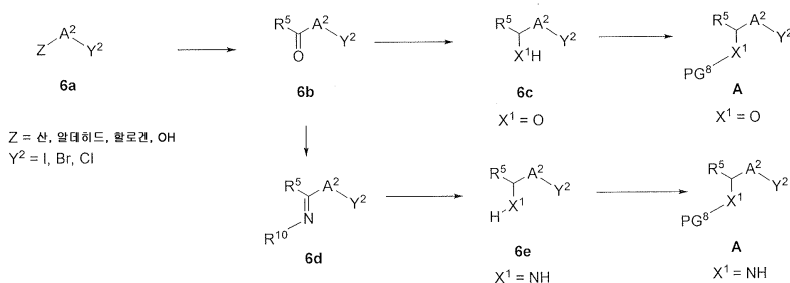
[0178]

반응식 8, 파트 2 에서, 알파 치환기를 갖는 β/γ -케토 에스테르는, 예를 들어, 베타-케토 에스테르의 THF 용액을 -78°C 에서 THF 중에서 염기, 예를 들어, LDA 로 처리하고, 그에 뒤이어 PhN(Tf)₂ 를 첨가함으로써, 비닐 트리플레이트로 전환된다. 트리플레이트 생성물은 그 후 상승된 온도에서 피리딘으로 처리되어 알킨을 형성한다. 알킨은 그 후 위에 파트 1 에서 기재된 바와 같이 처리되어 알켄 또는 비닐 보로네이트 생성물을 생성한다.

- [0179] 반응식 8, 파트 3 에서, 키랄 알돌 반응이 사용된다. 아실 기는 첫째로 연결 1-3 에 대해 위에 기재된 바와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건을 사용하여 키랄 보조기 (auxiliary), 예를 들어, Evans, Oppolzer 술탐 (sultam) (*JACS* 1990, 112, p2767 참고) 에 부착된다. Oppolzer 보조기 생성물은 무수 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 중에서 선택의 알데히드, TBDMSTf 및 염기, 예를 들어, 트리에틸아민으로 처리된다. Evans 보조기는 -78 °C 에서 유기 용매, 예를 들어, THF 및 선택의 알데히드 중에서 루이스 산, 예를 들어, TiCl₄, SnCl₄, BF₃OEt₂ 의 존재 하에 염기, 예를 들어, LDA, KHMS, DIPEA 로 처리된다. 알돌 반응으로부터 결과적인 알코올의 보호는 Greene and Wuts 에 기재된 바와 같이 수행되거나, 대안적으로 알킬 할라이드 또는 메르바인 (Meerwein) 시약에 의한 알킬화, 즉, 불활성 용매, 예를 들어, 디클로로메탄 중에서 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트에 의한 처리가 수행된다. 보조기는 그 후 표준 알칼리 금속 히드록시드 제거 조건, 예를 들어, THF 중 LiOH, 또는 THF 중 LiOH 및 수소 퍼옥시드를 사용하여 제거되어, 자유 산 생성물을 제공한다.
- [0180] 반응식 8, 파트 4 에서, Evans 보조기는 *Synlett* 2002, 12, 2039-2040 에 기재된 바와 같이 알릴 할라이드로 알릴화된다. 생성물은 그 후 에탄올 중에서 RhCl₃ 로 처리함으로써 이성화되고, 그 후 보조기는 THF/물 중에서 염기 및 퍼옥시드, 예를 들어, LiOH 및 H₂O₂ 에 의해 제거된다. 대안적으로 보조기는 THF/물 중에서 LiOH 및 H₂O₂ 에 의해 직접 제거되어 말단 알켄을 생성한다.
- [0181] 반응식 8, 파트 5 에서, 호너 왓스워스 에몬스 (Horner Wadsworth Emmons) 반응이 알데히드 (말단 알켄을 함유함) 에 대해 사용되어 알파-베타 불포화 에스테르를 생성하고, 이것은 그 후 선택적으로 에스테르로 환원된다. 예를 들어, 포스포네이트는 저온에서 THF 중에서 염기, 예를 들어, 나트륨 히드라이드로 처리되고, 그에 뒤이어 알데히드가 첨가되고 데워져서 불포화 에스테르가 생성된다. 생성물은 메탄올 중 마그네슘 분말로 처리함으로써 환원된다.
- [0182] 반응식 8, 파트 6 에서, 알파-베타 불포화 산은 불포화 Evans 보조기로 전환되고 (*Organic Letters* 2007, 9, p1635), 알데히드로 처리되어 상응하는 알켄 생성물이 생성된다. 히드록실 기는 그 후 Greene and Wuts 에 기재된 방법을 사용하여 보호되고, 그 후 보조기는 THF/물 중에서 염기 및 퍼옥시드, 예를 들어, LiOH 및 H₂O₂ 로 처리함으로써 제거된다. 히드록실은 또한 알돌 반응식 8, 파트 3 에 대해 위에 기재된 바와 같이 알킬화될 수 있다.
- [0183] 반응식 8, 파트 7 에서, 케톤은 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (46), 7736 에 기재된 바와 같이 니트로 올레핀을 통해 변환된다. 니트로 올레핀은 그 후 불활성 용매, 예를 들어, THF 중에서, 구리(I)염, 예를 들어, CuI 및 트리메틸실릴 클로라이드의 존재 하에 비닐 마그네슘 브로미드로 처리된다. 비닐 기의 첨가 후에 니트로 알킬 생성물은 그 후 불활성 극성 용매, 예를 들어, DMSO 중에서 나트륨 니트라이트 및 아세트산으로 처리함으로써 산으로 전환된다.
- [0184] 여러 유형의 A (식 중, X¹ 은 O 또는 NH 이고, Y² 는 할라이드이거나 A²-Y² 는 알켄을 함유함) 가 상업적으로 입수가능하거나 문헌에 기재되어 있다. 하기 반응식은 A 를 생성하기 위한 부가적 일반적 방법을 기술한다.

[0185] **반응식 9: A 의 제조**

1. A 에서 Y² = 할로겐일 때

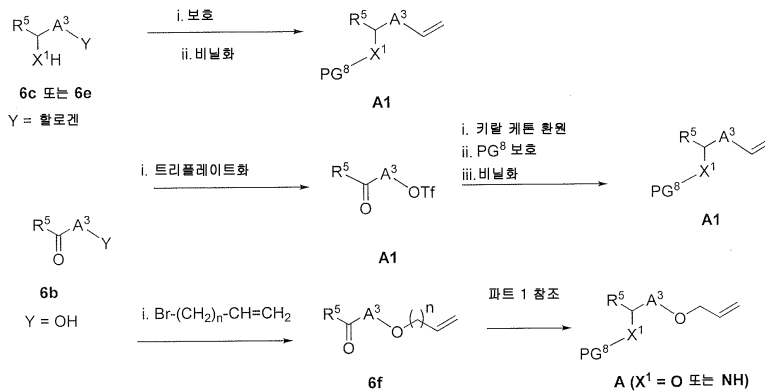


[0186]

[0187]

반응식 9 (계속됨): A 의 제조

2. A 에서 Y² = H 이고, A²-Y² 가 알켄을 함유할 때



A³은 아릴, 헤테로아릴, 또는 바이아릴 등임

[0188]

[0189]

반응식 9, 파트 1 (A 에서 Y² 는 할로겐임) 에서; 출발 화합물 6a 는 전형적으로는 할로겐 Y² 및 기 Z 를 함유하는 상업적으로 입수가 가능한 방향족 화합물이고, 케톤 6b 로 변환될 수 있다. 전형적 Z 기는, 예를 들어, 할라이드, 산, 또는 알데히드이다.

[0190]

Z 가 산일 때, 6a 는 염기, 예를 들어, DIPEA 및 바인레드 (Weinreb) 아민 (Me-NH-OMe) 의 존재 하에 커플링제, 예를 들어, HATU, EDC 로 처리되어 바인레드 아마이드를 형성한다. 아마이드는 그 후 친핵체, 예를 들어, TMS-CF₃ 로 처리되어 CF₃ 치환된 케톤 6b 를 형성하거나 -78 °C 에서 용매, 예를 들어, THF 중에서 그리나드 약물 (Grignard agent), 예를 들어, MeMgBr 로 처리되어 메틸 케톤 6b 를 형성한다.

[0191]

Z 가 할로겐일 때, 요구되는 경우, 더욱 반응성인 할로겐으로의 초기 전환이 불활성 용매, 예를 들어, 아세트ونی트릴 중에서 NaI 및 아세틸 클로리드로 처리함으로써 수행된다. 할로겐은 그 후 에톡시비닐 스타난과의 스티레 반응에 의해 케톤으로 변환된다. 할라이드는 불활성 용매, 예를 들어, 톨루엔 중에서, 스타난 및 팔라듐 (II) 촉매, 예를 들어, PdCl₂(PPh₃)₂ 로 처리되고, 그에 뒤이어 생성물이 2M HCl 로 처리되어 케톤 6b 가 수득된다. 어떤 경우에는 할라이드 기로부터 알킬 리튬 시약의 형성이 -78 °C 에서 THF 중에서 nBuLi 으로 처리하고, 그 후 N-메톡시-N-메틸 아마이드를 첨가하여 케톤 6b 를 수득함으로써 수행될 수 있다. 케톤 6b 를 생성하는 최종 방법은 비닐 기를 통한다 (예를 들어, N-메톡시-N-메틸아세타미드는 R⁵ 가 메틸인 케톤 6b 를 제공함). 6a 는 팔라듐 촉매, 예를 들어, PdCl₂(dppf) 의 존재 하에 비닐트리플루오로보레이트로 처리되고, 그 후 비닐 생성물은 후속적으로 저온에서 극성 용매, 예를 들어, 메탄올 중에서 오존분해되어 알데히드가 수득된다. 알데히드는 그 후 친핵체, 예를 들어, TSM-CF₃ 또는 그리나드 시약, 예를 들어, MeMgBr 과 반응되어 2 차 알코올 생성물이 수득된다. 2 차 알코올은 그 후 데스 마틴 페리오디난 (Dess Martin Periodinane) 으로 산화되어 원하는 케톤 6b 가 수득되거나 A 그 자체로서 사용될 수 있다.

[0192]

키랄 알코올 (X¹ 은 O 임) 및 아민 (X¹ 은 NH 임) A 는 케톤 6b 에 대해 키랄 환원 방법을 사용하여 생성된다.

키랄 알코올 6c 는 6b 로부터 문헌에서 입수가 가능한 수많은 키랄 환원 방법 중 하나를 사용함으로써 형성된다. 전형적으로는, 디클로로(p-쿠멘)루테늄(II) 이량체 및 (1R,2R)-(-)-N-p-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민이 물, 및 나트륨 포르메이트 중에서 조합되고, 6b 가 수산화성 용매 예컨대 테트라히드로푸란에 첨가된다.

반응물은 그 후 주위 및 환류 사이의 온도에서 교반되어 6c (X¹ 은 O 임) 가 생성된다. 대안적으로, 키랄 CBS 환원이 저온에서 불활성 용매, 예를 들어, THF 중에서 수행되어 또한 키랄 알코올 6c 가 수득될 수 있다. 6c 내의 OH 의 보호는 Greene and Wuts 에 기재된 방법을 사용하여 수행되며, 전형적으로는 TBS 에테르 또는 아세틸 기가 사용되어 A (X¹ 은 O 임) 가 제공된다.

[0193]

대안적으로, 키랄 A (X¹ 은 NH 임) 를 만들기 위해, 케톤 6b 는 첫째로 키랄 이민 (R¹⁰ 은 키랄 기임) 으로 전환되고, 그 후 문헌에 기재된 여러가지 방법을 사용하여 환원된다. 예를 들어, 키랄 술폰아미드는 케톤 6b 와

반응되어 키랄 술핀이민 **6d** 가 수득되고, 이것은 그 후 적합한 환원제, 전형적으로는 NaBH_4 , 또는 셀렉트리드로 환원되거나, 또는 키랄 알코올에 대해 위에 기재된 바와 같은 노요리 (Noyori) 유형 환원으로 디클로로(p-쿠펜)루테늄(II) 이량체 및 (1R,2R)-(-)-N-p-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민으로 환원된다. 술핀아מיד 보조기는 그 후 적합한 유기 용매 예컨대 메탄올 중에서 무기산, 바람직하게는 HCl 로 처리함으로써 제거되어 **6e** (X^1 은 NH 임) 가 수득된다. NH 기의 보호가 그 후 Greene and Wuts 에 기재된 바와 같이 수행되어 **A** (X^1 은 NH 임) 가 생성될 수 있다.

[0194] 반응식 9 의 파트 2 에서, 화합물 **A** (Y^2 는 H 이고, A^2-Y^2 는 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 를 함유함) 의 합성, 메타세시스에 대한 전구체 및 교차 커플링 반응이 나타나 있다. 예시적 방법은 다음과 같다.

[0195] 반응식 9, 파트 1 에서 생성된 화합물 **6c** 또는 **6e** 는 첫째로 Greene and Wuts 에 기재된 바와 같이 적합한 보호기를 사용하여 X^1 상에서 임의로 보호되고, 그 후 적합한 교차 커플링 방법에 의해 아릴 또는 sp^2 할라이드 상에 비닐 기가 도입된다. 예를 들어, 열 또는 마이크로웨이브 가열하면서 적합한 유기 용매, 예를 들어, 아세토니트릴, 디클로로메탄 등 중에서 적합한 팔라듐 촉매, 예를 들어, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 또는 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 를 사용하여 비닐 스타난 또는 비닐 테트라플루오로보레이트와 전이 금속 매개 커플링하여 알켄 **A** 가 수득된다.

[0196] 비닐 기를 도입하는데 사용될 수 있는 또다른 전형적 방법은 케톤 **6b** (Y 는 OH 임) 로부터 출발한다. 초기에, 알코올의 트리플레이트화가 염기, 예를 들어, 피리딘의 존재 하에 Tf_2O 로 처리함으로써 수행된다. 케톤 기는 그 후 노요리 환원으로, 또는 위에 기재된 바와 같이 술핀아미드를 통해 환원되어, 키랄 알코올 또는 아민이 제공된다. 키랄 알코올 또는 아민은 그 후 Greene and Wuts 에 기재된 바와 같이 보호되고, 그 후 트리플레이트는 비닐 교차 커플링 시약, 예를 들어, 스티레 커플링에서 비닐 스타난, 또는 위에 기재된 바와 같은 비닐트리플루오로보레이트와 반응되어 알켄을 도입한다. **6b** 케톤을 사용하는 알켄 생성의 추가의 예는 알릴 기의 도입을 통한다. 따라서, **6b** (Y 는 OH 임) 는 불활성 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들어, 알칼리 금속 카르보네이트, 바람직하게는 칼륨 카르보네이트의 존재 하에 알릴 브로미드로 처리되어 **6f** 가 형성된다. 화합물 **6f** 는 그 때 케톤 **6b** 와 유사하고, 그러므로 위에 파트 1 에서 기재된 바와 같이 보호기 PG^8 을 갖는 화합물 **A** (X^1 은 O 또는 NH 임) 로 변환될 수 있다.

[0197] **약학적 제형**

[0198] 본 발명의 화합물은 종래의 담체 및 부형제와 함께 제형화되며, 담체 및 부형제는 일상적 관습에 따라 선택될 것이다. 제형은 부형제, 활주제, 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제형은 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 전달이 의도될 때 일반적으로 등장성일 것이다.

[0199] 활성 성분을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 활성 성분을 약학적 제형으로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 제형은, 가축 및 인간 용도 모두, 하나 이상의 활성 성분을, 하나 이상의 허용가능한 담체 및 임의로 기타 치료적 성분과 함께 포함한다.

[0200] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 개별 단위체 예컨대 캡슐, 카세제 또는 정제로서; 분말제 또는 과립제로서; 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 거환 (bolus), 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0201] 활성 성분의 유효 투여량은 적어도 치료되는 상태의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로 (더 낮은 투여량) 또는 활성 바이러스 감염에 대항하여 사용되는지 여부, 전달 방법, 및 약학적 제형에 좌우되고, 임상상에 의해 종래의 투여량 상승 연구를 사용하여 결정될 것이다. 유효 투여량은 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg 체중/일; 전형적으로는, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중/일; 더욱 전형적으로는, 약 .01 내지 약 5 mg/kg 체중/일; 가장 전형적으로는, 약 .05 내지 약 0.5 mg/kg 체중/일 로 예상될 수 있다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인에 대한 일일 후보 투여량은 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 5 mg 내지 500 mg 일 것이고, 단일 또는 다중 투여물 형태를 취할 수 있다.

[0202] **조합 요법**

[0203] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 활성제와 조합될 수 있다. 조합되는 적합한 활성제의 비제한적 예는 하나 이상의 인터페론, 리바비린 또는 그것의 유사체, HCV NS3 프로테아제 저해인자, NS5a 저해인자, 알파-글루코시

다제 1 저해인자, 헤파토프로텍탄트 (hepatoprotectant), 메발로네이트 데카르복실라제 안타고니스트, 레닌-안지오텐신 시스템의 안타고니스트, 기타 항-섬유증 약물, 엔도텔린 안타고니스트, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해인자, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 저해인자, HCV NS5A 저해인자, TLR-7 아고니스트, 시클로필린 저해인자, HCV IRES 저해인자, 약동학적 증강인자 및 기타 HCV 치료용 약물; 또는 그들의 혼합물을 포함한다.

- [0204] 더욱 구체적으로, 조합되는 하나 이상의 화합물은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된다:
- [0205] 1) 인터페론, 예를 들어, 페길화된 (PEGylated) rIFN-알파 2b (PEG-Intron), 페길화된 rIFN-알파 2a (Pegasys), rIFN-알파 2b (Intron A), rIFN-알파 2a (Roferon-A), 인터페론 알파 (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, 수발린), 인터페론 알파콘-1 (Infergen), 인터페론 알파-n1 (Wellferon), 인터페론 알파-n3 (Alferon), 인터페론-베타 (Avonex, DL-8234), 인터페론-오메가 (오메가 DUROS, Biomed 510), 알브인터페론 알파-2b (Albuferon), IFN 알파 XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, 글리코실화된 인터페론 알파-2b (AVI-005), PEG-인페르겐 (PEG-Infergen), 페길화된 인터페론 람다 (PEGylated IL-29), 및 벨레로폰;
- [0206] 2) 리바비린 및 그것의 유사체, 예를 들어, 리바비린 (Rebetol, Copegus), 및 타리마비린 (Virami3);
- [0207] 3) HCV NS3 프로테아제 저해인자, 예를 들어, 보세프레비르 (SCH-503034, SCH-7), 텔라프레비르 (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, 및 ITMN-191 (R-7227);
- [0208] 4) 알파-글루코시다제 1 저해인자, 예를 들어, 셀고시비르 (MX-3253), 미글리톨 (Miglitol), 및 UT-231B;
- [0209] 5) 헤파토프로텍탄트, 예를 들어, 에메리카산 (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), 실리빌린, 및 MitoQ;
- [0210] 6) HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해인자, 예를 들어, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, 발로피시타빈 (NM-283), GS-6620 및 MK-0608;
- [0211] 7) HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 저해인자, 예를 들어, 필리부비르 (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (네스부비르), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, 및 GS-9190;
- [0212] 8) HCV NS5A 저해인자, 예를 들어, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), 및 BMS-790052;
- [0213] 9) TLR-7 아고니스트, 예를 들어, 이미퀴모드, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691, 및 SM-360320;
- [0214] 10) 시클로필린 저해인자, 예를 들어, DEBIO-025, SCY-635, 및 NIM811;
- [0215] 11) HCV IRES 저해인자, 예를 들어, MCI-067;
- [0216] 12) 약동학적 증강인자, 예를 들어, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, 및 록시트로마이신;
- [0217] 13) 기타 HCV 치료용 약물, 예를 들어, 티모신 알파 1 (Zadaxin), 니타족사나이드 (Alinea, NTZ), BIVN-401 (비로스탁), PYN-17 (알티렉스), KPE02003002, 악틸론 (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, 시바시르, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOc-205, 타르바신, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, 바비투시맙 (Bavituximab), MDX-1106 (ONO-4538), 오글루파니드 (Oglufanide), FK-788, 및 VX-497 (메리메포딕);
- [0218] 14) 메발로네이트 데카르복실라제 안타고니스트, 예를 들어, 스타틴, HMGCoA 신타제 저해인자 (예를 들어, 히메글루신), 스쿠알렌 합성 저해인자 (예를 들어, 자라코즈산);
- [0219] 15) 안지오텐신 II 수용체 안타고니스트, 예를 들어, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 칸테사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄;
- [0220] 16) 안지오텐신-전환 효소 저해인자, 예를 들어, 카프토프릴, 조페노프릴, 에날라프릴, 라미프릴,

퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 포시노프릴;

[0221] 17) 기타 항-섬유증 약물, 예를 들어, 아밀로리드; 및

[0222] 18) 엔도텔린 안타고니스트, 예를 들어 보센탄 및 암브리센탄.

[0223] 또다른 구현예에서, 본 출원은 본 발명의 조성물 및 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부가적 치료제를 포함하는 두번째 약학적 조성물을 포함하는 조합 요법을 제공한다: HIV 프로테아제 저해 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 저해인자, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 저해인자, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 저해인자, HIV 인테그라제 저해인자, gp41 저해인자, CXCR4 저해인자, gp120 저해인자, CCR5 저해인자, 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 저해인자, NS5a 저해인자, 알파-글루코시다제 1 저해인자, 시클로필린 저해인자, 헤파토프로텍탄트, HCV 의 비-뉴클레오시드 저해인자, 및 기타 HCV 치료용 약물, 및 그들의 조합.

[0224] 더욱 구체적으로, 하나 이상의 본 발명의 화합물은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물과 조합될 수 있다: 1) HIV 프로테아제 저해인자, 예를 들어, 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르, 델피나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 브레카나비르, 다루나비르, TMC-126, TMC-114, 모제나비르 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, 및 GW640385X, DG17, PPL-100, 2) 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 저해인자, 예를 들어, 카프라비린, 에미비린, 텔라비리딘, 에파비렌즈, 네비라핀, (+) 칼라놀리드 A, 에트라비린, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, Mb-150, 및 TMC-120, TMC-278 (릴피비린), 에파비렌즈, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 저해인자, 예를 들어, 지도부딘, 엠트리시타빈, 디다노신, 스타부딘, 잘시타빈, 라미부딘, 아바카비르, 암독소비르, 엘부시타빈, 알로부딘, Mb-210, 라시비르 (±-FTC), D-d4FC, 엠트리시타빈, 포스파지드, 포지부딘 티독실, 포살부딘 티독실, 아프리시티빈 (AVX754), 암독소비르, KP-1461, 아바카비르 + 라미부딘, 아바카비르 + 라미부딘 + 지도부딘, 지도부딘 + 라미부딘, 4) 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 저해인자, 예를 들어, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 에파비렌즈, 및 아데포비르, 5) HIV 인테그라제 저해인자, 예를 들어, 쿠르쿠민, 쿠르쿠민의 유도체, 키코르산, 키코르산의 유도체, 3,5-디카페오닐퀸산, 3,5-디카페오닐퀸산의 유도체, 아우린트리카르복시산, 아우린트리카르복시산의 유도체, 카페인산 페네틸 에스테르, 카페인산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 쿠에르세틴, 쿠에르세틴의 유도체, S-1360, 진테비르 (AR-177), L-870812, 및 L-870810, MK-0518 (랄테그라비르), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) gp41 저해인자, 예를 들어, 엔푸비르티드, 시푸비르티드, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, 및 REP 9, 7) CXCR4 저해인자, 예를 들어, AMD-070, 8) 진입 저해인자, 예를 들어, SP01A, TNX-355, 9) gp120 저해인자, 예를 들어, BMS-488043 및 BlockAide/CR, 10) G6PD 및 NADH-옥시다제 저해인자, 예를 들어, 이뮤니틴, 10) CCR5 저해인자, 예를 들어, 아플라비록, 비크리비록, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, 및 마라비록, 11) 인터페론, 예를 들어, 폐길화된 rIFN-알파 2b, 폐길화된 rIFN-알파 2a, rIFN-알파 2b, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센수스 (consensus) IFN 알파, 인페르겐, 레비프, 록테론, AVI-005, PEG-인페르겐, 폐길화된 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인테르막스 알파, r-IFN-베타, 인페르겐 + 악티문, IFN-오메가와 DUROS, 및 알부페론, 12) 리바비린 유사체, 예를 들어, 레베틀, 코페구스, VX-497, 및 비라미딘 (타리마비린) 13) NS5a 저해인자, 예를 들어, A-831, A-689 및 BMS-790052, 14) NS5b 폴리머라제 저해인자, 예를 들어, NM-283, 발로피시타빈, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCC-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, 및 XTL-2125, 15) NS3 프로테아제 저해인자, 예를 들어, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, 및 BILN-2065, 16) 알파-글루코시다제 1 저해인자, 예를 들어, MX-3253 (셀고시비르) 및 UT-231B, 17) 헤파토프로텍탄트, 예를 들어, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, 및 LB-84451, 18) HCV 의 비-뉴클레오시드 저해인자, 예를 들어, 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체, 19) 기타 HCV 치료용 약물, 예를 들어, 자닥신, 니타족사나이드 (알리네아), BIVN-401 (비로스타트), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비톡시맵, 오글루파나이드, PYN-17, KPE02003002, 약틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시바시르, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOc-205, 타르마신, EHC-18, 및 NIM811, 19) 약동학적 증강인자, 예를 들어, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585, 및 록시트로마이신, 20) RNAse H 저해인자, 예를 들어, ODN-93 및 ODN-112, 21) 기타 항-HIV 약물, 예를 들어, VgC-1, PA-457 (베비리맛), 암플리겐, HRG214, 시톨린, 폴리문, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (이플리무맵), PBS119, ALG889, 및 PA-1050040.

- [0225] 이러한 구현예의 특정 양상에서, 부가적 치료제는 리바비린, 텔라프레비르, 보세프레비르 및 소포스부비르 (GS-7977 (이전에 PSI-7977)) 로부터 선택된다.
- [0226] 본원에 기재된 조합 요법은 동시 또는 순차적 섭생법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 때, 조합은 2 이상의 투여로 투여될 수 있다.
- [0227] 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 기타 활성제의 동시-투여는 일반적으로 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 기타 활성제가 둘다 환자의 신체에 존재하도록 하는, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 기타 활성제의 동시 또는 순차적 투여를 의미한다.
- [0228] **바이러스 감염의 치료 방법**
- [0229] 본 출원은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물을, 그것을 필요로 하는 인간 대상에게 투여하는 것을 포함하는 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료 방법을 제공한다.
- [0230] 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물을, 그것을 필요로 하는 인간 대상에게 투여하는 것을 포함하는 코로나바이러스과 바이러스 감염의 치료 방법이 또한 제공된다.
- [0231] 하나의 구현예에서, 질환의 저해 또는 치료 방법은 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 동위원소, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 에스테르 또는 전구약물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함한다. 투여되는 조성물은 위에 기재된 바와 같은 2 차 치료제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0232] 본 출원의 방법은 인간에게 사용하기에 특히 적합하지만, 기타 동물, 특히 포유류, 예컨대, 예를 들어, 비-인간 영장류, 반려 동물, 농장 동물, 실험실 동물, 및 야생 및 동물원 동물에게 사용될 수 있다.
- [0233] 본 발명의 화합물은 플라비바이러스과 바이러스에 대항하는 저해 활성을 가지므로, 본 출원의 방법은 플라비바이러스과 바이러스에 의해 직접 또는 간접적으로 야기되는 질환을 치료하는데 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 그러므로, 본 발명의 방법은 C 형 간염 바이러스에 의해 야기되는 질환을 저해 또는 치료하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 그러므로, 본 발명의 방법은 B 형 간염 바이러스에 의해 야기되는 질환을 저해 또는 치료하는데 사용된다. 하나의 양상에서, 그러한 방법은 바이러스 감염에 의해 야기되는 질환 예컨대 뎅기열, 황열병, C 형 간염, 일본 뇌염, 키아사나 삼림병, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 진드기매개 뇌염 또는 웨스트 나일 뇌염을 갖는 환자에게 적용된다.
- [0234] 일부 구현예에서, 지속적 바이러스 응답은 약 12 주, 약 10 주, 약 8 주, 약 6 주, 또는 약 4 주, 또는 약 4 개월, 또는 약 5 개월, 또는 약 6 개월, 또는 약 1 년, 또는 약 2 년에 달성된다.
- [0235] 본 발명의 화합물은 코로나바이러스과 바이러스에 대항하는 저해 활성을 가지므로, 본 출원의 방법은 또한 코로나바이러스과 바이러스에 의해 직접 또는 간접적으로 야기되는 질환을 치료하는데 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 그러므로, 본 발명의 방법은 SARS 코로나바이러스에 의해 야기되는 질환을 저해 또는 치료하는데 사용된다. 하나의 양상에서, 그러한 방법은 바이러스 감염에 의해 야기되는 질환 예컨대 급성 중증 호흡기 증후군 (SARS), 암, 염증, 비만증, 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 또는 경화증을 갖는 환자에게 적용된다.
- [0236] 또다른 양상에서, 본원에 개시된 화합물은 암 치료에 사용될 수 있다. 또다른 양상에서, 본원에 개시된 화합물은 면역조정에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 그러므로, 본 발명의 방법은 면역강화, 면역억제, 또는 면역관용에서와 같이, 면역 응답을 원하는 수준으로 조정하는 것을 포함한다.
- [0237] 일부 구현예에서, 화합물은 약 12 주 동안 투여된다. 추가의 구현예에서, 화합물은 약 12 주 미만, 약 10 주 미만, 약 8 주 미만, 약 6 주 미만, 또는 약 4 주 미만 동안 투여된다. 화합물은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 격일로 1 회, 1 주 2 회, 1 주 3 회, 1 주 4 회, 또는 1 주 5 회 투여될 수 있다.
- [0238] 또다른 양상에서, 본원에 개시된 화합물은 암 치료에 사용될 수 있다. 또다른 양상에서, 본원에 개시된 화합물은 면역조정에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 그러므로, 본 발명의 방법은 면역강화, 면역억제, 또는 면역관용에서와 같이, 면역 응답을 원하는 수준으로 조정하는 것을 포함한다.
- [0239] **실시예**

[0240] 하기 실시예는 단지 설명을 위한 것이고, 본 공개물을 어떤 식으로든 제한하지 않는다.

[0241] 약어 및 두문자어의 목록

[0242] **약어 의미**

[0243] °C 섭씨 온도

[0244] Ac 아세틸

[0245] app 겹보기

[0246] Aq 수성

[0247] Boc tert-부톡시카르보닐

[0248] Br 광역

[0249] Bu 부틸

[0250] cat 촉매적

[0251] CBS 코레이 바크시 시바타 (Corey Bakshi Shibata)

[0252] CDMT 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진

[0253] cm 센티미터

[0254] COMU (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 이트 헥사플루오로포스페이트

[0255] CP/Cp 시클로펜틸

[0256] CPME 시클로펜틸 메틸 에테르

[0257] Cy/cHex 시클로헥실

[0258] d 이중항

[0259] DBU 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔

[0260] DCC N,N'-디시클로헥실카르보디이미드

[0261] DCE 디클로로에탄

[0262] DCM 디클로로메탄

[0263] dd 이중항들의 이중항

[0264] ddd 이중항의 이중항의 이중항

[0265] ddt 삼중항의 이중항의 이중항

[0266] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트

[0267] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0268] DMAP 4-디메틸아미노피리딘

[0269] DME 1,2-디메톡시에탄

[0270] DMF 디메틸포름아미드

[0271] DMSO 디메틸설폭사이드

[0272] dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0273] dq 사중항의 이중항

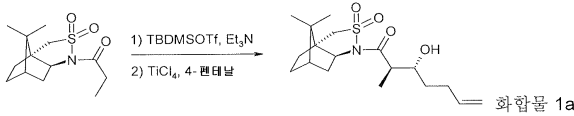
[0274] dt 삼중항의 이중항

| | | |
|--------|------------------|--|
| [0275] | dtd | 이중항의 삼중항의 이중항 |
| [0276] | EDC | 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 |
| [0277] | Equiv/eq | 당량 |
| [0278] | Et | 에틸 |
| [0279] | g | 그램 |
| [0280] | gen. | 생성 |
| [0281] | HATU | (디메틸아미노)-N,N-디메틸(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메탄이미늄 헥사플루오로포스페이트 |
| [0282] | HBTU | 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 |
| [0283] | HMDS | 헥사메틸디실라잔 |
| [0284] | HMPA | 헥사메틸포스포르아미드 |
| [0285] | HOBT | 히드록시벤조트리아졸 |
| [0286] | HPLC | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0287] | hrs/h | 시간 |
| [0288] | Hz | 헤르츠 |
| [0289] | IC ₅₀ | 절반 최대 저해 농도 |
| [0290] | Im | 이미다졸 |
| [0291] | i-Pr/iPr | 이소프로필 |
| [0292] | J | 커플링 상수 |
| [0293] | Kg | 킬로그램 |
| [0294] | LCMS | 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법 |
| [0295] | LDA | 리튬 디소프로필아미드 |
| [0296] | M | 몰농도 |
| [0297] | m | 다중항 |
| [0298] | m/z | 질량-대-전하 비율 |
| [0299] | M+ | 질량 피크 |
| [0300] | Me | 메틸 |
| [0301] | mg | 밀리그램 |
| [0302] | MHz | 메가헤르츠 |
| [0303] | min | 분 |
| [0304] | mL | 밀리리터 |
| [0305] | mM | 밀리몰 |
| [0306] | mm | 밀리미터 |
| [0307] | mmol | 밀리몰 |
| [0308] | mol | 몰 |
| [0309] | Ms | 메탄술폰닐 |

| | | |
|--------|------------|--|
| [0310] | MW | 마이크로웨이브 |
| [0311] | N | 노르말 농도 |
| [0312] | nM | 나노몰농도 |
| [0313] | NMM | N-메틸모르폴린 |
| [0314] | NMR | 핵 자기 공명 |
| [0315] | nPrOH | n-프로판올 |
| [0316] | o-Tol | o-톨릴 |
| [0317] | Ph | 페닐 |
| [0318] | pTSA | p-톨루엔술폰산 |
| [0319] | Py/pyr | 피리딘 |
| [0320] | PyAOP | 7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 |
| [0321] | PyBop | 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 |
| [0322] | q | 사중항 |
| [0323] | Rf | 체류 인자 |
| [0324] | RT/rt/r.t. | 실온 |
| [0325] | s | 단일항 |
| [0326] | sat. | 포화 |
| [0327] | t | 삼중항 |
| [0328] | TBAF | 테트라-n-부틸암모늄 플루오리드 |
| [0329] | TBDMS/TBS | tert-부틸디메틸실릴 |
| [0330] | TBDPS | tert-부틸디페닐실릴 |
| [0331] | t-Bu | tert-부틸 |
| [0332] | td | 이중항들의 삼중항 |
| [0333] | TEA | 트리에틸아민 |
| [0334] | Tf | 트리플루오로메탄술폰닐 |
| [0335] | TFA | 트리플루오로아세트산 |
| [0336] | THF | 테트라히드로푸란 |
| [0337] | TLC | 박층 크로마토그래피 |
| [0338] | TMEDA | 테트라메틸에틸렌디아민 |
| [0339] | TMS | 트리메틸실릴 |
| [0340] | Tr/tr | 체류 시간 |
| [0341] | Ts | 토실 |
| [0342] | tt | 삼중항의 삼중항 |
| [0343] | UV | 자외선 |
| [0344] | wt. | 중량 |
| [0345] | δ | 화학적 이동 |

- [0346] μL 마이크로리터
- [0347] μM 마이크로몰농도
- [0348] μmol 마이크로몰

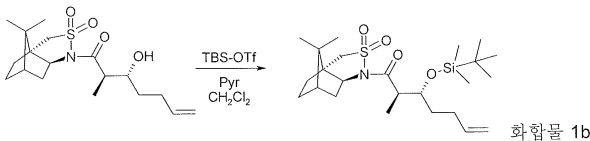
[0349] 실시예 1: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-히드록시-14-이소프로필-2,11,17-트리메틸-3,9,12,15,28-펜타아자-트리시클로[21.3.1.1*5,9*]옥타코사-1(26),21,23(27),24-테트라엔-4,10,13,16-테트라온



[0350]

[0351]

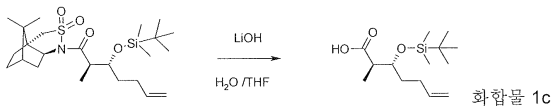
톨루엔 (50 mL) 중 1-((1R,5S)-10,10-디메틸-3,3-디옥소-3람다*6*-티아-4-아자-트리시클로[5.2.1.0*1,5*]테크-4-일)-프로판-1-온 (3.95 g, 14.55 mmol) 의 용액을 제조하고, 그 후 증발 건조시켰다. 이 과정을 반복하고, 결과적인 백색 고체를 무수 디클로로메탄 (16 mL) 에 용해시켰다. 소량의 칼슘 히드라이드를 첨가한 후에, *tert*-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (3.83 mL, 14.5 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (2.33 mL, 16.7 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT ("RT") 에서 질소 분위기 하에 15 시간 ("h") 동안 교반했다. 결과적인 용액을 증발시켜 걸쭉한 페이스트를 산출하고, 이것을 무수 디클로로메탄 (15 mL) 에 재용해시키고, 질소 분위기 하에, -78 °C 에서 무수 디클로로메탄 (20 mL) 중 4-펜테날 (2.69 g, 32.0 mmol) 및 티타늄 테트라클로리드 (디클로로메탄 중 1 M, 32 mL, 32 mmol) 의 교반되는 용액에 드롭방식으로 (dropwise) 첨가했다. 반응물을 -78°C 에서 30 분 ("min") 동안 교반한 후에, 포화 수성 암모늄 클로리드 용액 (100 mL) 으로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL) 으로 추출했다. 조합된 추출물을 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 갈색 검을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (3.09 g, 60%) 을 무색 검으로서 수득했다.



[0352]

[0353]

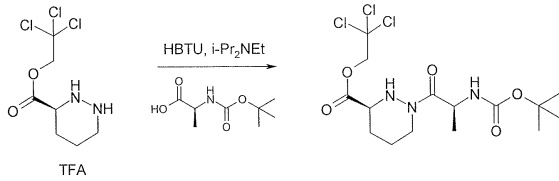
무수 디클로로메탄 (520 mL) 중 **1a** (12.0 g, 0.034 mol) 의 용액을 0°C 로 냉각시킨 후에, 피리딘 (5.5 mL, 0.068 mol) 그 후 *tert*-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (9 mL, 0.039 mol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 에서 15 min 동안 교반하고, 그 후 RT 으로 데워지게 하고, 추가 1.5 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 나트륨 바이카르보네이트 (400 mL) 로 세정했다. 수성 세정물을 디클로로메탄 (200 mL) 으로 역추출했다. 유기 층들을 조합하고, 희석 브린 (200 mL) 및 2 M 염산 (200 mL) 으로 세정했다. 용액을 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 생성물 (15.29 g, 96%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0354]

[0355]

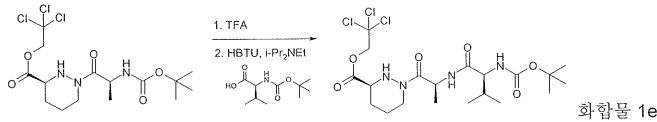
테트라히드로푸란 (300 mL) 중 **1b** (15.29 g, 0.0325 mol) 의 용액을 제조하고, 리튬 히드록사이드 (120 mL) 의 2 M 수성 용액을 첨가했다. 교반되는 혼합물을 60°C 로 15 h 동안 가열했다. 반응물을 2 M 염산 (250 mL) 으로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성물을 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL) 로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 크림색 고체 (16.7 g) 를 수득했다. 고체를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 3:7 에틸 아세테이트/ 이소-헥산을 사용하여 정제하여 표제 생성물 (7.18 g, 81%) 을 무색 검으로서 수득했다.



[0356]

[0357]

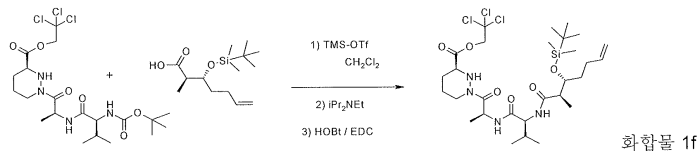
아세트니트릴 (160 mL) 중 (S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 (3.28 g, 17.32 mmol) 의 용액을 0°C 로 냉각시킨 후에, *N,N*-디이소프로필에틸아민 (12 mL, 69.3 mmol) 그 후 2-(1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (6.57 g, 17.32 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 에서 20 min 동안 교반하고, 아세트니트릴 (80 mL) 중 (S)-헥사히드로피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르 트리플루오로아세트산 염 (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, 38, 2443, 6.49 g, 17.3 mmol 에 기재된 제조) 의 용액을 첨가했다. 반응물을 RT 으로 데워지게 하고, 15 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고, 그 후 에틸 아세테이트 (150 mL) 에 재용해시켰다. 용액을 브린 (150 mL) 으로 세정했다. 브린을 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 역추출했다. 유기 층들을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 어두운 오일을 수득했다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (6.88 g, 92%) 을 무색 검으로서 수득했다.



[0358]

[0359]

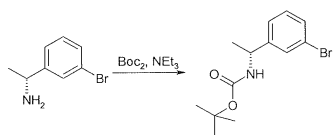
디클로로메탄 (200 mL) 중 **1d** (6.88 g, 15.9 mmol) 의 용액을 제조하고, 트리플루오로아세트산 (50 mL) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반했다. TLC 는 반응이 완료됨을 보여줬다. 용액을 증발시켜 갈색 오일을 수득했다. 이것을 톨루엔 (50 mL) 으로 아제오토프로프 (azeotrope) 시키고, 결과적인 오일을 진공 하에 건조시켜 (S)-1-((S)-2-아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 트리플루오로아세트산 염 (7.8 g) 을 갈색 검으로서 수득했다. 아세트니트릴 (300 mL) 중 ((S)-1-카르바모일-2-메틸프로필)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르의 용액을 0°C 로 냉각시킨 후에, *N,N*-디이소프로필에틸아민 (13.8 mL, 79.7 mmol) 및 2-(1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (6.33 g, 16.7 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 0°C 에서 15 min 동안 교반 후에, 아세트니트릴 (85 mL) 중 (S)-1-((S)-2-아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 트리플루오로아세트산 염 (약 15.9 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응물을 0°C 에서 추가 20 min 동안 교반하고, 그 후 RT 으로 데워지게 하고, 15 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고, 그 후 에틸 아세테이트 (250 mL) 에 재용해시켰다. 용액을 물 (150 mL) 로 세정하고, 그 후 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 적색 오일을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 7:3 그 후 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (8.2 g, 92%) 을 옅은 주황색 무정형 고체로서 수득했다.



[0360]

[0361]

무수 디클로로메탄 (200 mL) 중 **1e** (10.0 g, 18.5 mmol) 의 용액을 제조하고, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (5 mL, 27.75 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반하고, 그 후 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (13.2 mL, 75.8 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 (200 mL) 에 재용해시키고, 아세트니트릴 (60 mL) 중 (2*R*,3*R*)-3-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-메틸-헵트-6-엔산 (5.04 g, 18.5 mmol) 의 용액 그에 뒤이어 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (5.0 g, 26.4 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (4.4 g, 26.4 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 15 h 동안 교반했다. 그것을 증발시켜 걸쭉한 황색 오일을 수득했다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 1:1 에틸 아세테이트 / 이소-헥산 그 후 3:2 에틸 아세테이트 / 이소-헥산을 사용하여 정제하여 표제 생성물 (8.75 g, 69%) 을 백색 고체로서 수득했다.

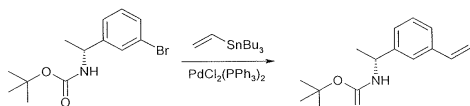


화합물 1g

[0362]

[0363]

디클로로메탄 (20 mL) 중 (R)-브로모- α -메틸벤질아민 (1.023 g, 5.112 mmol) 의 용액을 후속적으로 트리에틸아민 (720 μ L, 5.112 mmol) 및 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (1.784 g, 8.179 mmol) 로 처리했다. RT 에서 밤새 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/디에틸 에테르 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (1.552 g, 100%) 을 백색 고체로서 수득했다.

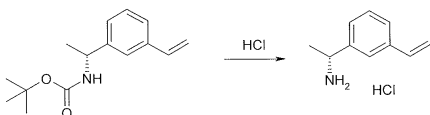


화합물 1h

[0364]

[0365]

톨루엔 (175 mL) 중 **1g** (10.26 g, 0.0342 mol.) 및 트리부틸(비닐)주석 (32.5 g, 30 mL, 0.103 mol.) 의 용액을 질소로 30 min 동안 퍼징한 후, 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 디클로리드 (2.38 g, 0.0034 mol.) 를 첨가했다. 교반되는 혼합물을 60°C 로 16 h 동안 가열 후에, RT 으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 하이플로-슈퍼셀 (hyflo-supercel) 을 통해 여과하고, 그 후 증발시켜 어두운 유색 오일을 수득했다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 19:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (6.95 g, 82%) 을 황색 오일로서 수득했다.

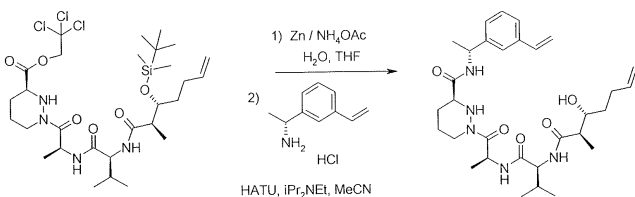


화합물 1i

[0366]

[0367]

1,4-디옥산 (30 mL) 중 **1h** (6.95 g, 28.1 mmol.) 의 용액을 제조하고, 1,4 디옥산 (4 M, 60 mL) 중 수소 클로리드의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반하고, 그 후 증발 건조시켰다. 결과적인 고체를 톨루엔에 재용해시키고, 증발시켰다. 고체를 디에틸 에테르로 트리츄레이트하고 (triturate), 디에틸 에테르는 디캔팅에 의해 제거했다. 고체를 그 후 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (4.96 g, 96%) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다.

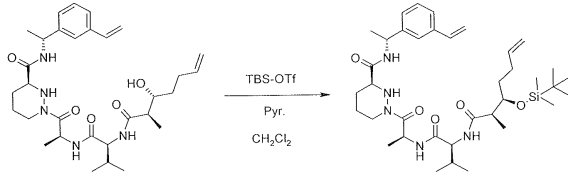


화합물 1j

[0368]

[0369]

테트라히드로푸란 (350 mL) 중 **1f** (8.75 g, 12.75 mmol) 의 용액을 제조하고, 아연 분말 (8.44 g, 127.5 mmol) 그에 뒤이어 암모늄 아세테이트 (90 mL, 90 mmol) 의 1 M 수성 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 16 h 동안 격렬히 교반하고, 그 후 하이플로-슈퍼셀을 통해 여과했다. 용액을 얼음 바스 위에서 냉각시킨 후에, 수성 암모늄 클로리드 용액 (350 mL) 을 첨가했다. 그것을 재냉각되게 한 후에, 2 M 염산의 첨가에 의해 pH 1 로 산성화시켰다. 층들을 분리하고, 수성물을 에틸 아세테이트 (2 x 250 mL) 로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 백색 고체를 수득했다. 고체를 톨루엔 (3 x 200 mL) 으로 아세트프로피시키고, 그 후 진공 하에 건조시켜 백색 고체 (6.16 g) 를 수득했고, 이것을 아세트니트릴 (400 mL) 에 용해시킨 후에, (R)-1-(3-비닐-페닐)-에틸아민 히드로클로리드 (2.34 g, 12.75 mmol) 그 에 뒤이어 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (8.9 mL, 51 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암모늄 (6.8 g, 17.85 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 16 h 동안 교반하고, 그 후 증발시켜 갈색 검을 수득했다. 검을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 그 후 1:4 아세톤/에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (5.51 g, 76%) 을 크림색 고체로서 수득했다.

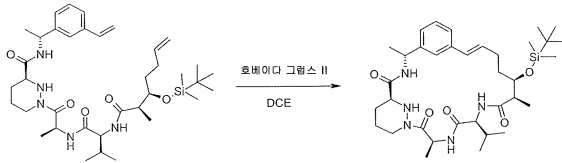


화합물 1k

[0370]

[0371]

무수 디클로로메탄 (20 mL) 중 **1j** (0.50 g, 0.88 mmol) 의 용액을 얼음 바스 위에서 냉각시킨 후에, 피리딘 (92 μ L, 1.14 mmol) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (242 μ L, 1.05 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C 에서 15 min 동안 교반하고, 그 후 RT 으로 데워지게 하고, 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 생성물 (477 mg, 80%) 을 백색 고체로서 수득했다.

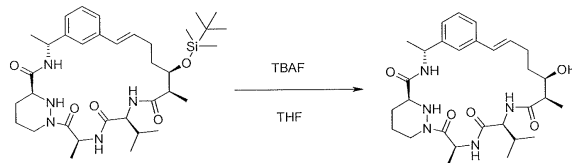


화합물 1l

[0372]

[0373]

1,2-디클로로에탄 (250 mL) 중 **1k** (477 mg, 0.7 mmol) 의 용액을 제조하고, 호베이다그립스 2 세대 촉매 (43 mg, 0.07 mmol) 를 첨가했다. 교반되는 반응 혼합물을 80 $^{\circ}$ C 로 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시킨 후에, 실리카 겔을 첨가했다. 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 그 후 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 생성물 (198 mg, 43%) 을 백색 고체로서 수득했다.



화합물 1

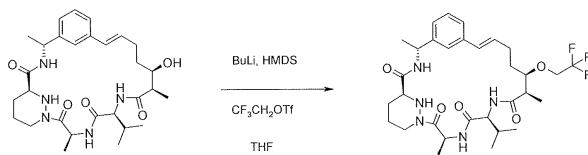
[0374]

[0375]

테트라히드로푸란 (20 mL) 중 **11** (198 mg, 0.3 mmol) 의 용액을 얼음 바스 위에서 냉각시킨 후, 테트라히드로푸란 (1.5 mL, 1.5 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오리드의 1 M 용액을 첨가했다. 반응물을 RT 으로 데워지게 하고, 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (20 mL) 으로 처리하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL) 로 추출했다. 추출물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 1:9 아세톤 / 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 생성물 (150 mg, 92%) 을 백색 고체로서 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.12-1.21 (m, 4H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.40-1.90 (m, 7H), 1.92-2.08 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 1H), 4.22 (*br* d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.87-4.99 (m, 1H), 5.12-5.24 (m, 1H), 5.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.14-6.33 (m, 2H), 7.10-7.35 (m, 5H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H). LCMS (m/z) 542.3 [M+H], Tr = 1.87 min.

[0376]

실시예 2: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-14-이소프로필-2,11,17-트리메틸-18-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-3,9,12,15,28-펜타아자-트리시클로[21.3.1.1*5,9*]옥타코사-1(26),21,23(27),24-테트라엔-4,10,13,16-테트라온



화합물 2

[0377]

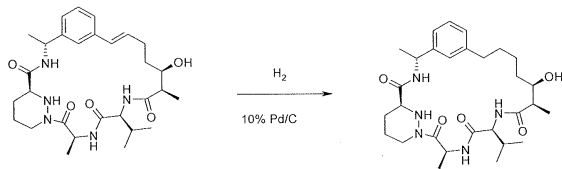
[0378]

무수 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 헥사메틸디실라잔 (235 μ L, 1.13 mmol) 의 용액을 -10 $^{\circ}$ C 로 냉각시킨 후, *n*-부틸리튬 (380 μ L, 0.94 mmol) 의 2.5 M 용액을 첨가했다. 교반되는 혼합물을 0 $^{\circ}$ C 로 10 min 동안 데운 후, -78 $^{\circ}$ C 로 냉각시켰다. 무수 디메틸포름아미드 (1.5 mL) 및 무수 테트라히드로푸란 (1.5 mL) 중 화합물

1 (102 mg, 0.188 mmol) 의 용액을 2 min 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가하고, 그에 뒤이어 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (135 μ L, 0.94 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C 에서 질소 분위기 하에 교반하고, 그 후 RT 으로 서서히 데워지게 했다. 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드 (15 mL) 의 포화 수성 용액을 첨가하여 토크닝했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 15 mL) 로 추출했다. 추출물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 1:9 아세톤/에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 무색 검 (65 mg) 을 수득했다. 검을 역상 크로마토그래피에 의해 10 g C18 카트리지를 사용하여 2:3 아세토니트릴 / 물 로 용리하여 추가로 정제했다. 부분적으로 증발된 분획을 에틸 아세테이트 (2 x 15 mL) 로 추출했다. 추출물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 생성물 (17 mg, 30%) 을 백색 고체로서 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-2.08 (m, 3H), 2.10-2.40 (m, 3H), 2.57-2.78 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 1H), 3.49 (*app t*, J = 6.7 Hz, 1H), 3.58-3.79 (m, 4H), 3.81-4.18 (m, 2H), 4.49 (*br d*, J = 12.3 Hz, 1H), 5.03-5.17 (m, 1H), 5.32-5.47 (m, 1H), 6.14-6.30 (m, 1H), 6.37-6.72 (m, 4H), 7.06-7.30 (m, 4H). LCMS (m/z) 624.3 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 2.57 min.

[0379]

실시예 3: (2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-히드록시-14-이소프로필-2,11,17-트리메틸-3,9,12,15,28-펜타아자-트리시클로[21.3.1.1*5,9*]옥다코사-1(26),23(27),24-트리엔-4,10,13,16-테트라온



화합물 3

[0380]

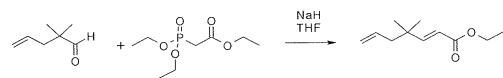
[0381]

메탄올 (5 mL) 중 화합물 1 (100 mg, 0.184 mmol) 의 용액을 제조하고, 탄소 담지 10% 팔라듐 (5 mg) 을 첨가했다. 교반되는 혼합물을 수소 분위기 하에 1.5 h 동안 두었다. 반응 혼합물을 하이플로-슈퍼셀을 통해, 그 후 0.2 μ m 필터를 통해 여과한 후, 증발시켜 표제 화합물 (95 mg, 95%) 을 백색 고체로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.37-2.16 (m, 12H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.52-2.75 (m, 3H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.43-3.62 (m, 3H), 3.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.11-5.36 (m, 2H), 6.39-6.50 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06-7.28 (m, 4H). LCMS (m/z) 544.3 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 1.91 min.

[0382]

실시예 4

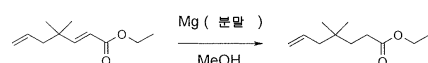


화합물 4a

[0383]

[0384]

질소 하에 0 $^{\circ}$ C 에서 건조 테트라히드로푸란 중 나트륨 히드라이드 (광유 중 60%, 783 mg, 19.6 mmol) 의 현탁액에 트리에틸 포스포노아세테이트 (3.38 mL, 19.6 mmol) 를 드롭방식으로 첨가했다. 백색 현탁액을 1 h 동안 교반하여, 그것이 용액이 되면, 그 후 2,2-디메틸-4-펜탈알 (2.42 mL, 17.8 mmol) 을 서서히 첨가하고, 결과적인 녹색/황색 용액을 0 $^{\circ}$ C 에서 교반하고, RT 으로 데워지게 했다. 72 h 후에 에탄올 (1 mL), 그에 뒤이어 물 (100 mL) 을 용액에 첨가하고, 유기물을 디에틸 에테르 (2 x 200 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 물 (200 mL) 로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 이소-헥산 (144 mL), 그 후 이소-헥산/디에틸 에테르 50:50 (72 mL), 그 후 디에틸 에테르 (48 mL) 를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (3.20 g, 99%) 을 오일로서 수득했다.



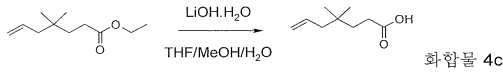
화합물 4b

[0385]

[0386]

질소 하에 RT 에서 건조 메탄올 중 **4a** (3.20 g, 17.5 mmol) 에, 마그네슘 분말 (1.28 g, 52.7 mmol) 을 서서히 첨가하면서, 온도 상승을 모니터링했다. 첨가가 완료된 후에 혼합물을 RT 에서 밤새 교반했다. 이 시간

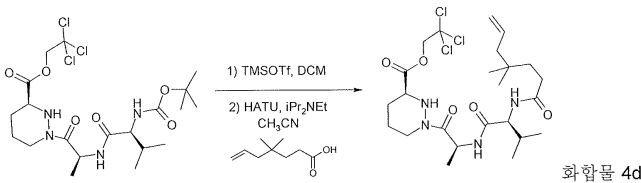
후에, 반응물에 부가적 마그네슘 분말 (852 mg, 35.1 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 h 동안 교반했다. 혼합물을 2 M 염산으로 pH 10 에서 pH 7 로 중화시키고, 그 후 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 수득했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 물 (500 mL) 에 현탁시키고, 층들을 분리했다. 수성 상을 그 후 에틸 아세테이트 (200 mL) 로 재추출하고, 조합된 유기물을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물 (1.96 g, 61%) 을 무색 오일로서 수득했다.



[0387]

[0388]

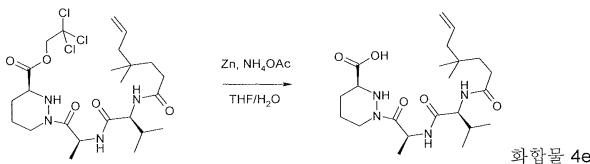
RT 에서 테트라히드로푸란 (35 mL), 메탄올 (9 mL) 및 물 (9 mL) 의 혼합물 중 **4b** (2.02 g, 11.0 mmol) 에, 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (1.38 g, 32.9 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반했다. 이 시간 후에 부가적 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (460 mg, 11.0 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 1 h 동안 교반했다. 이 시간 후에 더 많은 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (460 mg, 11.0 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 30 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 후 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 물 (200 mL) 로 희석시키고, 유기물을 디에틸 에테르 (3 x 50 mL) 로 추출했다. 수성 상을 2 M 염산으로 pH 14 에서 pH 1 로 산성화시키고, 유기물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 에틸 아세테이트 유기물을 그 후 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 원하는 생성물 (1.03 g, 60%) 을 오일로서 수득했다.



[0389]

[0390]

디클로로메탄 (10 mL) 중 **1e** (1.06 g, 2.00 mmol) 의 용액을 질소 하에 얼음-물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.591 mL, 4.00 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 1.5 h 동안 교반했다. 반응물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.4 mL, 8.00 mmol) 으로 캔칭하고, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부틸아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 이전 단계에서 생성된 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부틸아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르에 아세토니트릴 (70 mL) 중 4,4-디메틸-헵트-6-엔산 (343 mg, 2.20 mmol) 의 용액을 첨가했다. 이 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.4 mL, 8.03 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 얼음-물 바스 내에서 냉각시킨 후, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1.07 g, 2.80 mmol) 을 첨가했다. 황색 용액을 그 후 교반하고, 밤새 RT 으로 데워지게 했다. 반응 혼합물을 2 M 염산 (40 mL) 으로 캔칭하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물에 물 (200 mL) 을 첨가하고, 유기물을 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 그 후 브린 (100 mL) 및 나트륨 수소 카르보네이트 (200 mL) 로 세정했다. 유기물을 그 후 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 황색 오일 (2.27 g) 을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 90:10 (300 mL) 그 후 이소-헥산/아세톤 50:50 (300 mL) 그 후 이소-헥산/아세톤 0:100 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.10 g, 97%) 을 무색 오일로서 수득했다.

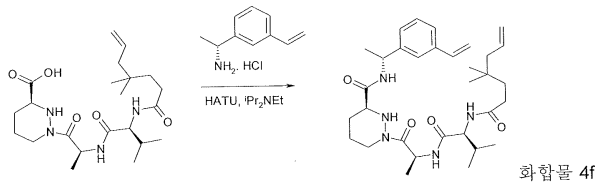


[0391]

[0392]

테트라히드로푸란 (40 mL) 중 **4d** (1.10 g, 1.94 mmol) 의 용액을 제조하고, 아연 분말 (2.79 g, 42.6 mmol) 그 에 뒤이어 물 (10 mL) 중 암모늄 아세테이트 (2.24 g, 29.0 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 24 h 동안 교반했다. 포화 수성 칼륨 수소 설페이트 (pH 2, 30 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL) 를 첨가하고, 현탁액을 하이플로-슈퍼셀을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트를 통해 세정했다. 층들을 분리하고,

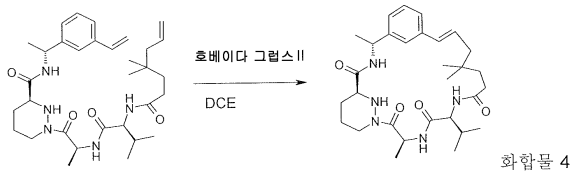
수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층들을 브린 (250 mL) 으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 무색 검을 수득했다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 100 mL) 으로 아제오토프로시켜 표제 화합물 (816 mg, 96%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0393]

[0394]

4e (439 mg, 1.00 mmol) 를 아세트니트릴 (35 mL) 에 현탁시키고, (R)-1-(3-비닐-페닐)-에틸아민 히드로클로라이드 (202 mg, 1.10 mmol) 그에 뒤이어 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (700 μ L, 5.00 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 얼음-물 바스 내에서 냉각시킨 후, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (532 mg, 1.40 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 교반하고, 72 h 에 걸쳐 RT 으로 데워지게 했다. 반응 혼합물에 2 M 염산 (20 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 수득했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL) 로 추출하고, 조합된 에틸 아세테이트 층을 브린 그에 뒤이어 나트륨 수소 카보네이트 (100 mL) 로 세정하고, 그 후 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 50:50 그 후 순수한 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (402 mg, 71%) 을 수득했다.



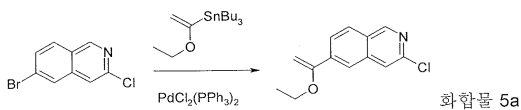
[0395]

[0396]

1,2-디클로로에탄 (210 mL) 중 **4f** (402 mg, 0.71 mmol) 의 용액에 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (45 mg, 0.07 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C 에서 1 h 동안 가열했다. 이 시간 후에 혼합물을 RT 으로 냉각되게 하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트/아세톤 75:25 의 기울기를 사용하여 정제했다. 불순한 생성물 (240 mg) 을 수집하고, 이것을 추가로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트를 사용하여 정제했다. 재정제 후에, 미량의 불순물을 함유하는 생성물 (43 mg) 을 수집했다. 불순물을 디에틸 에테르로부터 트리츄레이션 (trituration) 을 통해 제거하여 표제 화합물 (30 mg, 8%) 을 백색 고체로서 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.59-1.83 (m, 3H), 1.85-2.00 (m, 3H), 2.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.78 (td, $J = 2.7, 12.7$ Hz, 1H), 3.40-3.72 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 4.34 (*br* d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.19-6.32 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 540.3 [M+H], Tr = 2.41 min.

[0397]

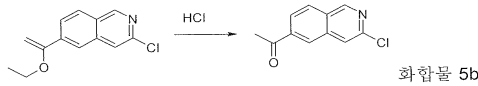
실시예 5



[0398]

[0399]

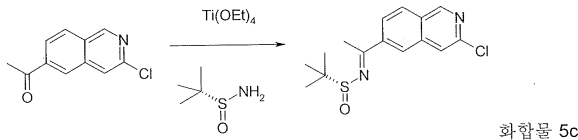
톨루엔 (100 mL) 중 6-브로모-3-클로로-이소퀴놀린 (8.0 g, 33 mmol) 및 트리부틸-(1-에톡시비닐)-주석 (14.88 g, 14 mL, 41.2 mmol) 의 용액을 질소로 30 min 동안 탈기했다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (1.16 g, 1.65 mmol, 5 mol%) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C 에서 20 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 20:1 내지 10:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (7.1 g, 92%) 을 황색 고체로서 수득했다.



[0400]

[0401]

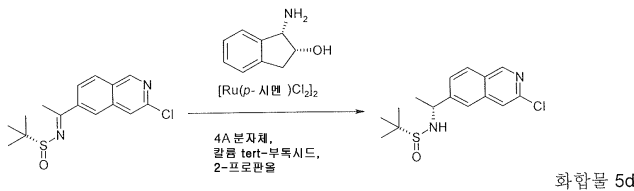
1,4-디옥산 (60 mL) 및 2 M 염산 (30 mL) 중 **5a** (7.1 g, 30 mmol) 의 용액을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 대부분의 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 유기 추출물을 조합하고, 물 및 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 이소-헥산 중 5% 에테르로 트리츄레이트하고, 결과적인 고체를 수집하고, 건조시켜 표제 화합물 (6.0 g, 97%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0402]

[0403]

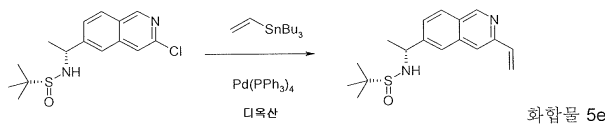
테트라히드로푸란 (40 mL) 중 **5b** (1.72 g, 8.3 mmol) 의 용액을 질소 하에 교반했다. 티타늄 (IV) 에톡사이드 (3.8 g, 3.45 mL, 16.6 mmol, 공업용) 그에 뒤이어 (R)-(+)-2-메틸-프로판술폰아미드 (1.11 g, 9.2 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C 에서 질소 하에 18 h 동안 교반했다. 부가적 (R)-(+)-2-메틸-프로판술폰아미드 (190 mg, 1.67 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C 에서 추가 2 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 브린을 첨가했다. 현탁액을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정했다. 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 7:3 내지 3:7 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.2 g, 86%) 을 황색 고체로서 수득했다.



[0404]

[0405]

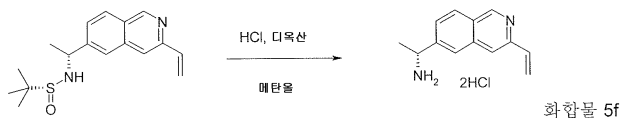
(1S,2R)-(-)-cis-1-아미노-2-인단올 (60 mg, 0.4 mmol), 디클로로 (*p*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (122 mg, 0.2 mmol) 및 분말화된 4 Å 분자체 (2 g) 의 혼합물을 무수 2-프로판올 (9 mL) 에 현탁시키고, 질소 하에 교반했다. 현탁액을 90°C 에서 20 min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 40°C 로 냉각시키고, 2-프로판올 (28 mL) 중 **5c** (1.23 g, 4 mmol) 의 용액 그에 뒤이어 2-프로판올 (10 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡사이드 (122 mg, 1.1 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 2 h 동안 40°C 에서 교반하고, 그 후 냉각되게 했다. 혼합물을 실리카 겔 카트리지를 직접 붓고, 에틸 아세테이트로 용리하여, 증발 후에, 표제 화합물 (1.19 g, 96%) 을 갈색 검으로서 수득했다.



[0406]

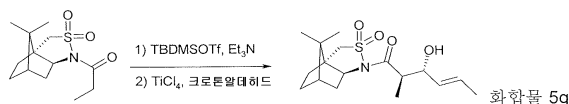
[0407]

1,4-디옥산 (10.5 mL) 중 **5d** (0.66 g, 2.11 mmol), 트리부틸(비닐)주석 (1.85 mL, 6.35 mmol) 및 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀) (488 mg, 0.42 mmol) 의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알 내에서 캡핑했다. 반응 혼합물을 방사선조사하고, 마이크로웨이브 반응기 내에서 160°C 에서 40 min 동안 교반했다. 두번째 반응을 동일한 규모 및 조건 하에 수행하고, 반응 혼합물을 조합하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 1:3 내지 1:0 에틸 아세테이트 /이소-헥산의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1 g) 을 갈색 검으로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (s, 9H), 1.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 3.53 (br s, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 10.7, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 17.4, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS (*m/z*) 303.0 [M+H], Tr = 1.48 min.



[0408]

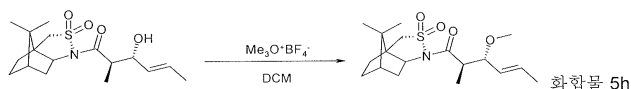
[0409] **5e** 를 1,4-디옥산 (17 mL, 68 mmol) 중 4 M 염산에 현탁시키고, 메탄올을 첨가했다 (34 mL). 반응 혼합물을 90 min 동안 교반하고, 그 후 증발시켰다. 잔류물을 SCX 카트리지를 통해 메탄올, 그 후 메탄올 암모니아로 용리하여 통과시켰다. 염기성 분획을 수집하고, 증발시켜 표제 화합물 (530 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 63%) 을 베이지색 고체로서 수득했다.



[0410]

[0411] 무수 디클로로메탄 (24 mL) 중 1-((1R,5S)-10,10-디메틸-3,3-디옥소-3람다*6*-티아-4-아자-트리시클로[5.2.1.0*1,5*]테크-4-일)-프로판-1-온 (6.0 g, 22.1 mmol) 의 용액을 제조하고, *tert*-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (5.0 mL, 22.1 mmol), 그에 뒤이어 무수 트리에틸아민 (3.54 mL, 25.4 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 질소 분위기 하에 15 h 동안 교반했다. 이는 어두운 용액을 산출했고, 그것을 증발시켜 오일을 수득했다. 오일을 무수 디클로로메탄 (22 mL) 에 용해시키고, 용액을 질소 분위기 하에 -78 °C 에서 디클로로메탄 (22 mL) 중 크로톤알데히드 (3.66 mL, 44.2 mmol) 및 티타늄 테트라클로리드 (디클로로메탄 중 1 M, 44.2 mL, 44.2 mmol) 의 용액에 드롭방식으로 첨가했다. 반응 혼합물을 -78 °C 에서 1 시간 동안 교반한 후, 암모늄 클로리드 용액 (30 mL) 을 첨가했다. 교반되는 혼합물을 RT 으로 데워지게 한 후에, 층들을 분리했다. 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 25 mL) 으로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 갈색 오일을 수득했다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (6.7 g, 89%) 을 무색 고체로서 수득했다.

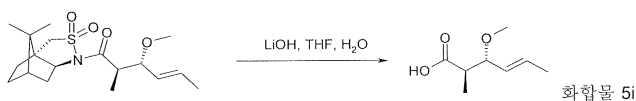
[0412]



[0413]

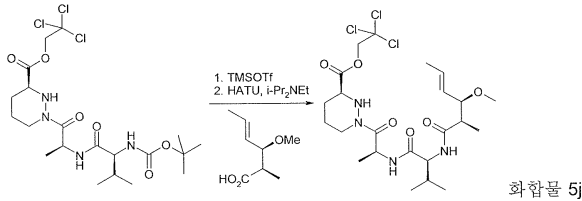
무수 디클로로메탄 (80 mL) 중 **5g** (4.15 g, 12.1 mmol) 의 용액을 제조하고, 1,8-비스(디메틸아미노)나프탈렌 (7.78 g, 36.3 mmol) 그에 뒤이어 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (3.6 g, 24.2 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 3 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올 (3 mL) 로 처리하고, 5 min 동안 교반한 후에, 염산 (2 M, 200 mL) 및 에틸 아세테이트 (250 mL) 를 첨가했다. 혼합물을 여과하여 불용성 고체를 제거하고, 층들을 분리했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL) 로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (4.80 g, 100%) 을 담갈색 고체로서 수득했다.

[0414]



[0415]

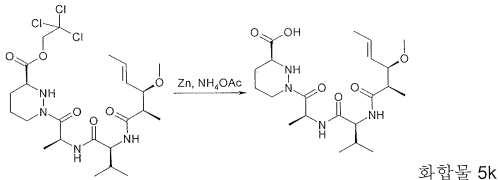
물 (2 M, 50 mL, 100 mmol) 중 리튬 히드록시드의 용액을 테트라히드로푸란 (130 mL) 중 **5h** (4.80 g, 12.1 mmol) 의 교반되는 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 60 °C 로 15 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시킨 후에, 부분적으로 증발시키고, 염산 (2 M, 150 mL) 을 첨가했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL) 로 추출했다. 추출물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 갈색 오일 (3.5 g) 을 수득했다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/디에틸 에테르 1:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.132 g, 59%) 을 무색 오일로서 수득했다.



[0416]

[0417]

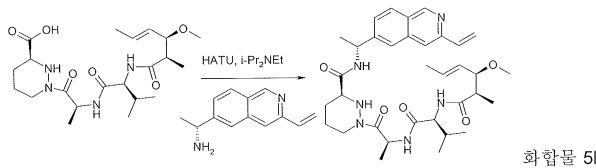
무수 디클로로메탄 (50 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (2.174 g, 4.088 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (1.2 mL, 6.814 mmol) 로 처리했다. 0°C 에서 1 h 후에, 반응 혼합물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (2.4 mL, 13.628 mmol) 으로 처리하고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 상응하는 아민을 황색 거품으로서 수득했다. 이러한 아민에 **5i** (539.0 mg, 3.407 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (2.4 mL, 13.628 mmol) 및 아세트니트릴 (50 mL) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1.814 g, 4.770 mmol) 으로 처리했다. RT 에서 밤새 교반 후에 반응물을 1 M 염산 (100 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:4 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (2.193 g, 93%) 을 연황색 고체로서 수득했다.



[0418]

[0419]

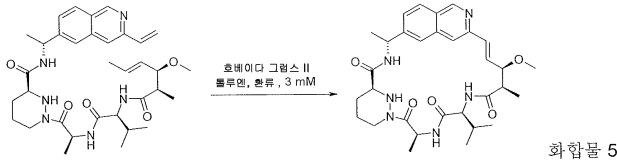
테트라히드로푸란 (25 mL) 중 **5j** (763.4 mg, 1.335 mmol) 의 용액을 후속적으로 아연 분말 (1.920 g, 29.365 mmol) 및 물 (5 mL) 중 암모늄 아세테이트 (1.543 g, 20.025 mmol) 의 용액으로 처리했다. 밤새 교반 후에 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 2 M 염산으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류 아세트산을 톨루엔으로 아제오트로프해내어 표제 화합물 (566.4 mg, 96%) 을 연주황색 고체로서 수득했다.



[0420]

[0421]

아세트니트릴 (20 mL) 중 **5k** (246 mg, 0.6 mmol), (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸아민 디히드로클로리드 (162 mg, 0.6 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (387 mg, 0.52 mL, 3 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (320 mg, 0.84 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 4 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 나트륨 수소 카르보네이트 용액으로 희석했다. 소량의 메탄올 (5 mL) 을 현탁액에 첨가하여 2 개의 투명한 층을 수득했다. 유기 층을 분리하고, 물 및 브린으로 세정하고, 무수 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 메탄올/디클로로메탄 1:20 을 사용하여 정제했다. 잔류물을 에테르로 트리츄레이트하고, 결과적인 고체를 수집하고, 에테르로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물 (238 mg, 64%) 을 담갈색 고체로서 수득했다.



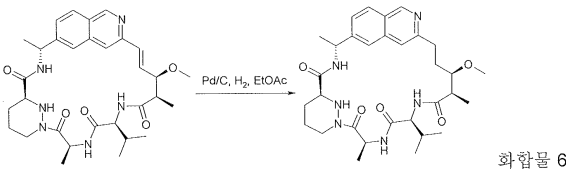
[0422]

[0423]

톨루엔 (45 mL) 중 **51** (91 mg, 0.15 mmol) 의 용액을 질소 하에 RT 에서 교반했다. 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (10 mg, 0.015 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 2 h 동안 가열 환류시켰다. 부가적 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (10 mg, 0.015 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 6 h 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 실리카 겔을 첨가하고, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 20:1 내지 5:2 의 기울기를 사용하여 정제했다. 잔류물을 에테르로 트리츄레이트하고, 결과적인 고체를 수집하고, 에테르/이소-헥산 (1:1) 으로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물 (23 mg, 26%) 을 백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.68-2.20 (m, 5H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.88-3.92 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 5.30-5.37 (m, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H), 6.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 16.3, 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H). LCMS (m/z) 579.3 [M+H], Tr = 1.40 min.

[0424]

실시예 6



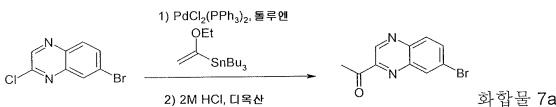
[0425]

[0426]

탄소 담지 10% 팔라듐 (10 mg) 을 함유하는 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 화합물 5 (11 mg, 0.019 mmol) 의 용액을 RT 및 압력에서 3 h 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 필터 에이드 (filter aid) 및 필터 패드 (filter pad) 를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세정했다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 10:1 내지 2:1 의 기울기를 사용하여 정제했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에테르 (1:5) 로 트리츄레이트하여 표제 화합물 (2.0 mg, 18%) 을 백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.55-2.70 (m, 8H), 1.95-2.50 (m, 5H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 5.25-5.32 (m, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47-6.51 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H). LCMS (m/z) 581.3 [M+H], Tr = 1.38 min.

[0427]

실시예 7



[0428]

[0429]

톨루엔 (21 mL) 중 7-브로모-2-클로로-퀴놀살린 (1.46 g, 6.00 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (2.71 g, 2.54 mL, 7.50 mmol) 의 혼합물을 20 min 동안 탈기했다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로리드 (427 mg, 0.60 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 교반하고, 80 °C 에서 19 h 동안 가열한 후에, 냉각되게 했다. 휘발물을 증발시키고, 잔류물을 1,4-디옥산 (15 mL) 에 현탁시키고, 2 M 수성 염산 (15 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 45 min 동안 교반하고, 그 후 증발시켜 휘발물을 제거했다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x) 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위 에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성물을 크로마토그래피에 의해 10% w/w 칼륨 카르보네이트로 도

핑된 실리카 겔을 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 9:1 의 기울기를 사용하여 용리하여 정제하여 표제 화합물 (836 mg, 56 %) 을 황색 고체로서 수득했다.

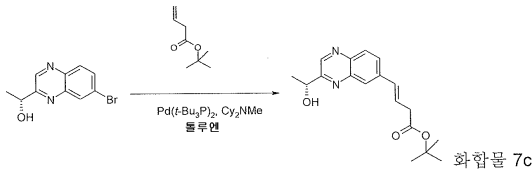


[0430]

[0431]

디클로로 (*D*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (12 mg, 0.019 mmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (17 mg, 0.045 mmol) 을 탈기된 물 (7.5 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 15 min 동안 탈기했다. 혼합물을 70°C 에서 질소 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 탁한 주황색 혼합물을 RT 으로 냉각되게 했다.

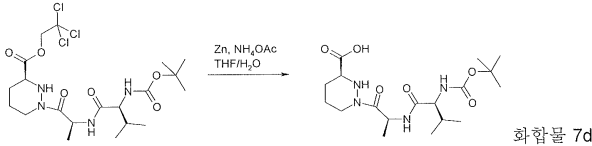
고체 **7a** (948 mg, 3.78 mmol) 그에 뒤이어 탈기된 테트라히드로푸란 (7.5 mL) 및 나트륨 포르메이트 (1.29 g, 18.9 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 3 h 동안 격렬히 교반하고, 냉각되게 했다. 그것을 그 후 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 물 (2 x) 로 세정했다. 수성 세정물을 에틸 아세테이트로 역추출하고, 조합된 유기물을 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 2:1 로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (814 mg, 85%) 을 자주색 고체로서 수득했다.



[0432]

[0433]

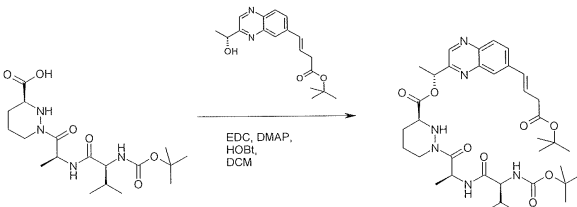
톨루엔 (19 mL) 중 **7b** (490 mg, 1.94 mmol), *N,N*-디시클로헥실메틸아민 (416 mg, 457 μ L, 2.13 mmol) 및 *tert*-부틸 3-부텐노에이트 (648 mg, 739 μ L, 4.56 mmol) 의 혼합물에 질소 하에 비스(트리-*tert*-부틸포스핀) 팔라듐(0) (41 mg, 0.080 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 5 h 동안 환류 하에 가열하고, 그 후 냉각되게 했다. 혼합물을 증발시키고, 그 후 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 3:2 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (367 mg, 60 %) 을 황색 오일로서 수득했다.



[0434]

[0435]

테트라히드로푸란 (37.7 mL) 중 **1e** (804 mg, 1.51 mmol) 의 용액을 제조하고, 아연 분말 (2.18 g, 33.3 mmol) 그에 뒤이어 물 (9.4 mL) 중 암모늄 아세테이트 (1.75 g, 22.7 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 72 h 동안 교반했다. 반응물을 하이플로-슈퍼셀을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 및 포화 수성 칼륨 수소 설페이트를 통해 세정했다. 혼합물을 1 M 염산 (3 mL) 으로 처리하고, 층들을 분리했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL) 로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 브린으로 세정하고, 여과하고, 증발시켜 무색 검을 수득했다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 200 mL) 으로 아제오트로프시켜 표제 화합물 (605 mg, 정량적 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

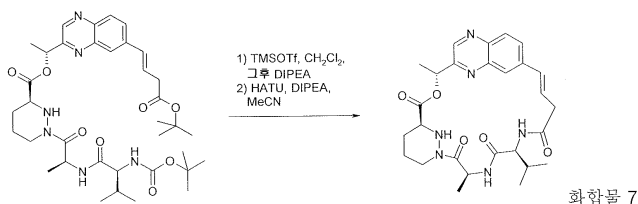


[0436]

[0437]

디클로로메탄 (22 mL) 중 **7d** (456 mg, 1.14 mmol) 및 (E)-4-[3-((R)-1-히드록시-에틸)-퀴녹살린-6-일]-부트-3-엔산 *tert*-부틸 에스테르 (358 mg, 1.14 mmol) 의 교반되는 용액에 대략 20% 물을 함유하는 1-히드록시벤조트리아졸 (270 mg, 1.60 mmol) 그에 뒤이어 4-디메틸아미노피리딘 (139 mg, 1.14 mmol) 및 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (306 mg, 1.60 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 18 h 동안 교반하

고, 그 후 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 암모늄 클로리드 용액 (2x) 으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:1 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (335 mg, 45 %) 을 백색 거품으로서 수득했다.



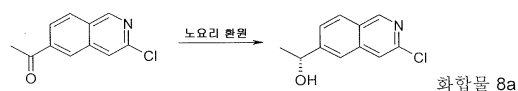
[0438]

[0439]

질소 하에 0 °C 에서 디클로로메탄 (4.5 mL) 중 **7e** (309 mg, 0.444 mmol) 의 교반되는 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (346 mg, 359 μ L, 1.56 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 2.5 h 에 걸쳐 RT 으로 데워지게 했다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (164 mg, 221 μ L, 1.27 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 10 min 동안 교반하고, 증발시키고, 그 후 아세트니트릴 (45 mL) 에 현탁시켰다. 교반되는 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (236 mg, 0.622 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (229 mg, 309 μ L, 1.77 mmol) 을 첨가했다. 90 min 후에 반응물을 포화 암모늄 클로리드 용액으로 킨칭하고, 혼합물을 증발시켜 유기 휘발물을 제거했다. 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 포화 나트륨 바이카르보네이트 (2x) 및 브린으로 세정하고, 그 후 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 내지 9:1 의 기울기로 용리하여 정제했다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC 에 의해 아세트니트릴/물 3:7 을 사용하여 추가로 정제하여 표제 화합물 (7.6 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 3%) 을 백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.91-2.05 (m, 3H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.25 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (*br* d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.09 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.55-6.63 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.84 (s, 1H). LCMS (m/z) 523.2 [M+H], Tr = 1.75 min.

[0440]

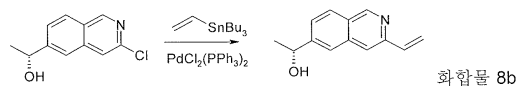
실시예 8 및 9



[0441]

[0442]

디클로로 (*p*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (3 mg, 0.005 mmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (4.4 mg, 0.012 mmol) 을 탈기된 물 (2 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 15 min 동안 탈기했다. 혼합물을 70°C 에서 질소 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 황색 용액을 RT 으로 냉각시켰다. 1-(3-클로로-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (206 mg, 1 mmol), 나트륨 포르메이트 (340 mg, 5 mmol) 및 탈기된 테트라히드로푸란 (1 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 2.5 h 동안 격렬히 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 물 및 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 2:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (193 mg, 92%) 을 백색 고체로서 수득했다.

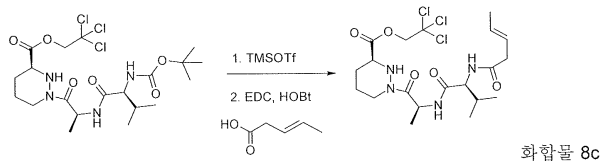


[0443]

[0444]

1,4-디옥산 (5 mL) 을 질소로 탈기하고, **8a** (208 mg, 1 mmol), 트리부틸(비닐)주석 (951 mg, 0.9 mL, 3 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로리드 (70 mg, 0.1 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 150°C 에서 마이크로웨이브 반응기 내에서 1 h 동안 가열했다. 부가적 트리부틸(비닐)주석 (0.3 mL, 1 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로리드 (70 mg, 0.1 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 150°C 에서 마이크로웨이브 반응기 내에서 1 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 혼합물을 필터 에이드 및 필터 패드를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세정했다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토

그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 2:1 의 기울기를 사용하여 그에 뒤이어 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 50%) 을 백색 고체로서 수득했다.



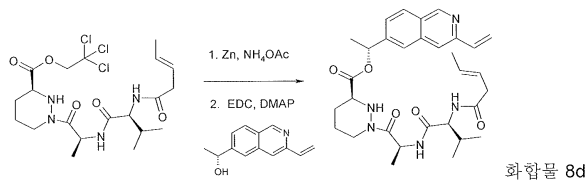
[0445]

[0446]

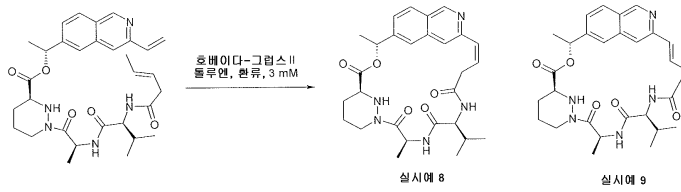
디클로로메탄 (300 mL) 중 **1e** (10.6 g, 20 mmol) 의 용액을 질소 하에 0 °C 에서 교반했다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (6.66 g, 5.4 mL, 30 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C 에서 1 h 동안 교반했다. 차가운 포화 나트륨 수소 카르보네이트 용액 (200 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C 에서 15 min 동안 교반했다. 유기 층을 분리하고, 포화 나트륨 수소 카르보네이트 용액 및 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (20 mmol) 를 수득했고, 이것을 가공하지 않고 다음 단계에서 사용했다. 아세트ونی트릴 (240 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (20 mmol) 의 용액을 질소 하에 0 °C 에서 교반했다. (E)-펜트-3-엔산 (2.20 g, 2.2 mL, 22 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (3.82 g, 20 mmol, 20 wt.% 이상의 물로 습윤화됨) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (5.38 g, 28 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C 에서 15 min 동안, 그 후 RT 에서 20 h 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 유기 추출물을 조합하고, 물 및 브린으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:1 내지 순수한 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (9.0 g, 88%) 을 백색 고체로서 수득했다.

[0447]

[0448]



테트라히드로푸란 (300 mL) 중 **8c** (9.0 g, 17.5 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 아연 분말 (25.0 g, 385 mmol) 그에 뒤이어 물 (200 mL) 중 암모늄 아세테이트 (20.2 g, 263 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 질소 하에 18 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 물 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL) 로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 용매를 약 100 mL 로 증발시키고, 용액을 물 (100 mL) 로 추출했다. 수성 층을 조합하고, 포화 암모늄 클로리드 용액 (150 mL) 을 첨가하고, 용액을 2 M 수성 염산으로 pH 1 로 산성화시켰다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 조합하고, 브린으로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x) 과 동시-증발시켜 (S)-1-[(S)-2-[(S)-3-메틸-2-((E)-펜트-3-에노일아미노)-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (5.7 g, 85%) 을 백색 고체로서 수득했고, 이것을 다음 반응에서 사용했다. 디클로로메탄 (280 mL) 및 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-[(S)-3-메틸-2-((E)-펜트-3-에노일아미노)-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (5.16 g, 13.5 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (2.69 g, 13.5 mmol) 그에 뒤이어 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (3.63 g, 18.9 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (1.64 g, 13.5 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 6 h 동안 교반했다. 디클로로메탄 (200 mL) 을 첨가하고, 용액을 수성 시트르산 용액 (pH 2-3) 으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 물 및 브린으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:1 내지 순수한 에틸 아세테이트의 기울기를 사용하여, 그에 뒤이어 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:8 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (3.91 g, 51%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0449]

[0450]

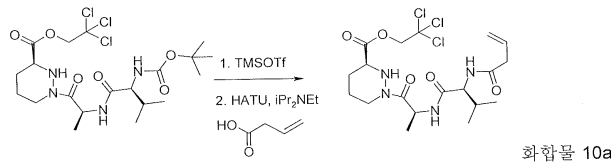
톨루엔 (600 mL) 중 **8d** (1.13 g, 2 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 15 min 동안 교반했다. 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (125 mg, 0.2 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 30 min 동안 가열 환류시켰다. 부가적 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (125 mg, 0.2 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 30 min 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시켰다. 대부분의 용매를 증발시키고, 실리카 겔을 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 9:1 내지 3:2 의 비율기를 사용하여 그에 뒤이어 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/메탄올 40:1 을 사용하여 정제했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에테르 (1:4) 로 트리츄레이트하고, 결과적인 고체를 수집하고, 에틸 아세테이트/에테르 (1:4) 로 세정하고, 건조시켜 화합물 9 및 화합물 8 의 ~10:1 혼합물을, 담갈색 고체 (245 mg) 로서 수득했다. 혼합물의 샘플을 역상 분취용 HPLC 에 의해 정제하여 화합물 8 (4 mg) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.70-2.15 (m, 5H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.64 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.10-6.20 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 9.21 (s, 1H). LCMS (*m/z*) 522.3 [M+H], Tr = 1.25 min.

[0451]

화합물 9, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.75-2.70 (m, 6H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.63-3.77 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.53-5.57 (m, 1H), 5.65-5.76 (m, 1H), 6.04 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.38-6.53 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H). LCMS (*m/z*) 522.0 [M+H], Tr = 1.40 min.

[0452]

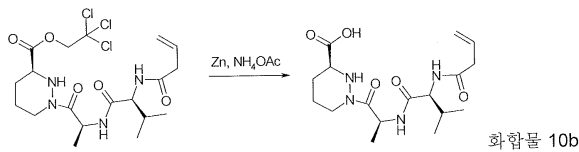
실시예 10



[0453]

[0454]

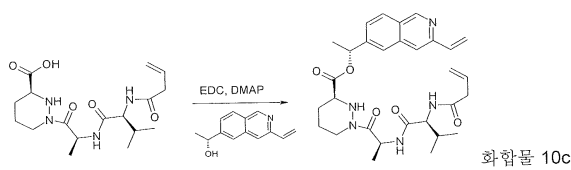
10a 를 **4d** 와 동일한 방식으로 3-부텐산을 4,4-디메틸-헵트-6-엔산 대신 사용하여 66% 수율로 제조했다.



[0455]

[0456]

10b 를 **4e** 와 동일한 방식으로 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르를 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(4,4-디메틸-헵트-6-에노일옥시)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 대신 사용하여 84% 수율로 제조했다.

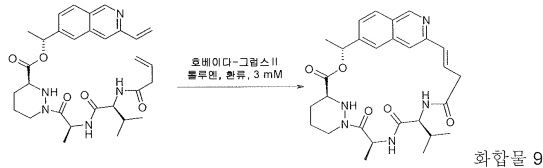


[0457]

[0458]

10c 를 **8d** 와 동일한 방식으로 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥

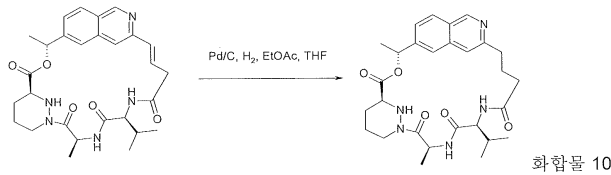
사히드로-피리다진-3-카르복시산을 (S)-1-[(S)-2-[(S)-3-메틸-2-(E)-펜트-3-에노일아미노]부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 대신 사용하여 84% 수율로 제조했다.



[0459]

화합물 9 를 화합물 5 와 동일한 방식으로 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸 에스테르를 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-헥스-4-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 [(R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸]-아미드 대신 사용하여 9% 수율로 제조했다.

[0460]



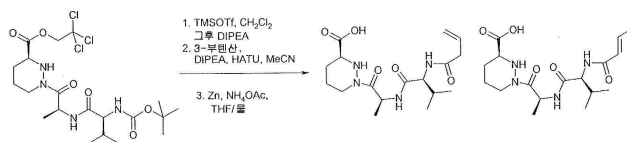
[0461]

탄소 담지 10% 팔라듐 (15 mg) 을 함유하는 에틸 아세테이트 (5 mL) 및 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 화합물 9 (16 mg, 0.03 mmol) 의 용액을 RT 및 압력에서 3 h 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 필터 에이드 및 필터 패드를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세정했다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 에테르 (2 x 2 mL) 로 트리츄레이트하고, 결과적인 고체를 건조시켜 표제 화합물 (7.6 mg, 48%) 을 오프-화이트 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.60-2.40 (m, 9H), 2.70-3.10 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.90 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 5.83-5.92 (m, 1H), 6.05-6.11 (m, 2H), 6.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H). LCMS (m/z) 524.3 [M+H], Tr = 0.59 min.

[0462]

[0463]

실시예 11 및 12



[0464]

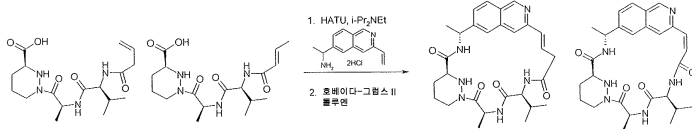
화합물 11a 화합물 12b

[0465]

질소 하에 0 °C 에서, 디클로로메탄 (400 mL) 중 **1e** (10.6 g, 20.0 mmol) 의 교반되는 용액에, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (6.67 g, 5.43 mL, 30.0 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C 에서 2 h 동안 교반했다. N,N-디이소프로필에틸아민 (10.3 g, 13.9 mL, 80.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도로 데워지게 했다. 휘발물을 증발시키고, 잔류물을 아세토니트릴 (250 mL) 에 현탁시켰다. 교반되는 혼합물을 질소의 블랭킷 (blanket) 하에 0°C 로 냉각시키고, 그 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (10.3 g, 13.9 mL, 80 mmol) 및 3-부텐산 (1.89 g, 1.86 mL, 4.40 mmol), 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (10.6 g, 28.0 mmol) 을 여러번으로 나누어서 (portionwise) 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 데워지게 하고, 18 h 동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 그 후 포화 나트륨 바이카르보네이트 용액, 물, 2 M 염산, 물 그 후 브린으로 연속적으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 및 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-부트-2-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르의 ~1:1 혼합물을 주황색 거품 (7.23 g, 72%) 으로서 수득했다.

[0466]

테트라히드로푸란 (40 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 및 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-부트-2-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (~1:1, 0.99 g, 2.00 mmol) 의 혼합물의 교반되는 용액에 아연 분말 (2.86 g, 44.0 mmol) 및 물 (25 mL) 중 암모늄 아세테이트 (2.31 g, 30.0 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 데워지게 하고, 18 h 동안 교반하고, 그 후 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 여과했다. 여과물로부터 수성 층을 분리하고, 동일량의 포화 암모늄 클로리드 용액으로 희석하고, 그 후 2 M 염산으로 pH 1 로 산성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x) 로 추출하고, 조합된 유기 층들을 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x) 으로 아제오토프로시켜 표제 화합물들의 혼합물 (~1:1, 466 mg, 63%) 을 황색 거품으로서 수득했다.



화합물 11 화합물 12

[0467]

[0468]

아세트니트릴 (20 mL) 중 11a 및 12b (~1:1, 250 mg, 0.68 mmol) 의 혼합물을 RT 에서 질소 하에 교반했다. (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸아민 디히드로클로리드 (136 mg, 0.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (323 mg, 0.44 mL, 2.5 mmol) 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암니움 (266 mg, 0.7 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 18 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 용액을 포화 나트륨 수소 카보네이트 용액, 물 및 브린으로 세정했다. 유기 추출물을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 내지 메탄올/에틸 아세테이트 1:5 의 기울기를 사용하여 정제하여 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 [(R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸]-아미드 및 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-부트-2-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 [(R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸]-아미드의 ~1:1 혼합물을 백색 고체 (153 mg, 56%) 로서 수득했고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용했다.

[0469]

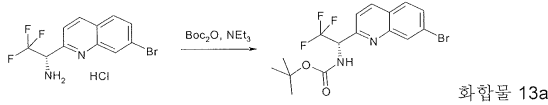
톨루엔 (70 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 [(R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸]-아미드 및 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-부트-2-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 [(R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸]-아미드 (~1:1, 150 mg, 0.27 mmol) 의 혼합물의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (17 mg, 0.027 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 90 min 동안 가열 환류시켰다. 부가적 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (17 mg, 0.027 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 90 min 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 실리카 겔을 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트/아세톤 1:1 의 기울기를 사용하여 정제했다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피에 의해 메탄올/에틸 아세테이트 1:4 를 사용하여 그에 뒤이어 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/메탄올 20:1 을 사용하여 추가로 정제하여 표제 화합물을 수득했다. 화합물 11 (1.3 mg, 1%) 백색 고체로서: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.80-2.05 (m, 5H), 2.71-2.82 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 1H), 4.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.40-4.53 (m, 2H), 5.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.47-6.56 (m, 1H), 6.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz 1H), 7.74 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H). LCMS (m/z) 521.3 [M+H], Tr = 0.97 min.

[0470]

화합물 12 (1.7 mg, 1.2%) 백색 고체로서: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.65-2.16 (m, 5H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 4.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.90 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H),

7.65 (d, $J = 8.5$ Hz 1H), 7.88 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz 1H), 8.46 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). LCMS (m/z) 507.2 [M+H], Tr = 0.95 min.

[0471] **실시예 13**

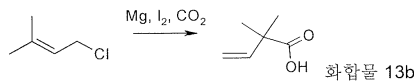


[0472]

[0473]

디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-1-(7-브로모-퀴놀린-2-일)-2,2,2-트리플루오로-에틸아민 히드로클로리드 (Asiba Pharmatech, Edison, NJ, USA, 397 mg, 1.16 mmol) 의 현탁액을 얼음 바스를 사용하여 냉각시켰다. 트리에틸아민 (985 μ L, 3.48 mmol) 을 첨가하고, 균일한 용액이 관찰될 때까지 반응물을 교반했다. 디클로로메탄 (5 mL) 중 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (380 mg, 1.74 mmol) 를 그 후 첨가하고, 반응물을 밤새 교반되게 놔두었다. 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (127 mg, 0.58 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 추가 6 h 동안 교반했다. 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (253 mg, 1.16 mmol) 를 4 Å 분자체와 함께 첨가하고, 반응물을 밤새 교반되게 놔두었다. 반응물을 물 및 브린으로 세정하고, 유기물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 1:0 내지 7:3 이소-헥산/에틸 아세테이트의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (343 mg, 73%) 을 주황색 고체로서 수득했다.

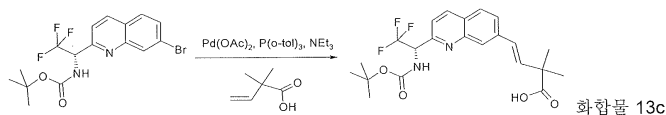
[0474]



[0475]

마그네슘 조각 (3.02 g, 0.124 mol) 을 함유하는 질소 분위기 하의, 교반기 막대 및 온도계를 갖춘 3-목 플라스크에 무수 테트라히드로푸란 (105 mL) 을 첨가했다. 요오드의 단결정 그에 뒤이어 1-클로로-3-메틸-부트-2-엔 (2 mL, 17.75 mmol) 을 반응물에 첨가했다. 모든 색이 용액에서 사라질 때까지 반응물을 20 min 동안 교반했다. 1-클로로-3-메틸-부트-2-엔 (5.57 mL, 49.45 mmol) 을 첨가했다. 반응물이 환류에 도달할 때까지 점진적 온도 증가가 관찰되었다. 반응물을 1 시간 동안 교반되게 놔두고, 반응물이 RT 으로 회복되게 했다. 반응물을 그 후 캐놀라를 통해 고체 이산화탄소 (50 g) 를 함유하는 플라스크에 옮겼다. 반응물을 그 후 2 h 동안 교반했다. 냉각 얼음 바스를 첨가하고, 반응물을 2 M 염산으로 켄칭했다. 반응 혼합물을 그 후 디에틸 에테르로 추출했다. 유기물을 그 후 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 1:0 내지 9:1 이소-헥산/에틸 아세테이트의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.69 g, 35%) 을 담황색 오일로서 수득했다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 6H), 5.10-5.21 (m, 2H), 6.07 (dd, $J = 17.6, 10.5$ Hz, 1H).

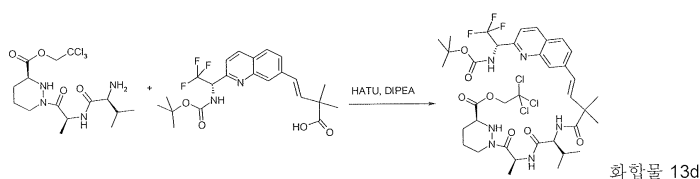
[0476]



[0477]

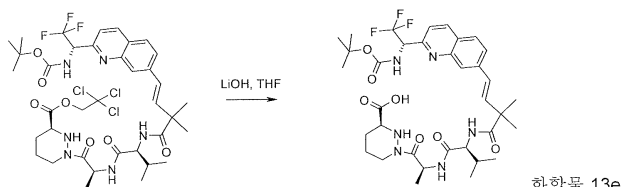
13a (343 mg, 0.846 mmol) 및 **13b** (106 mg, 0.931 mmol) 를 마이크로웨이브 용기 내에 두고, 아세토니트릴 (3 mL) 에 용해시켰다. 팔라듐(II) 아세테이트 (19 mg, 0.0846 mmol), 트리(*o*-톨릴)포스핀 (51 mg, 0.169 mmol) 및 트리에틸아민 (236 μ L, 1.69 mmol) 을 첨가하고, 용기를 밀봉하고, 그 후 100°C 에서 높은 흡수 (high absorption) 에서, 고정된 유지 시간 (hold time) 을 사용하여, 30 min 동안 마이크로웨이브 내에서 방사선조사했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 녹였다. 상들을 분리하고, 수성물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기물을 그 후 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 6:4 의 단계적 기울기를 사용하여 정제했다. 단리된 물질을 동일한 조건을 사용하는 두번째 정제에 적용하여 표제 화합물 (142 mg, 38%) 을 담황색 오일로서 수득했다.

[0478]



[0479]

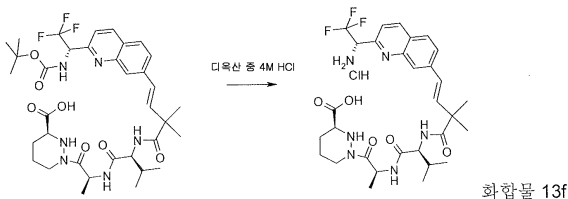
(S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 에틸 에스테르 (210 mg, 0.486 mmol) 및 **13c** (142 mg, 0.324 mmol) 를 질소 분위기 하에, *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 에 용해시키고, 얼음 바쓰를 사용하여 냉각시켰다. 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (203 mg, 0.535 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (423 μ L, 2.43 mmol) 을 그 후 첨가하고, 반응물을 RT 으로 서서히 데워지게 하고, 밤새 교반되게 두었다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 잔류 용매로 오염된 산물을 수득했다. 톨루엔을 첨가하고, 용액을 농축시켜 표제 화합물 (79 mg, 29%) 을 주황색 고체로서 수득했다.



[0480]

[0481]

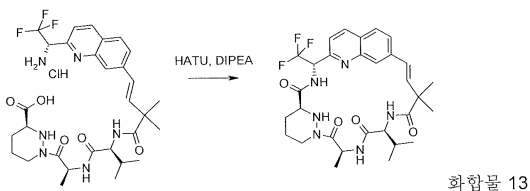
13d (79 mg, 0.0925 mmol) 를 테트라히드로푸란 (2 mL) 에 용해시키고, 얼음 바쓰를 사용하여 냉각시켰다. 그 후 메탄올 (1 mL) 및 물 (1 mL) 그에 뒤이어 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (15 mg, 0.37 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 그 후 1 시간 동안 교반되게 두었다. 용액이 pH 2 가 될때까지 1 M 염산을 첨가했다. 용매를 제거하고, 결과적인 고체를 메탄올, 그 후 아세트니트릴 및 마지막으로 톨루엔으로 순차적으로 아세트니트로시켜 표제 화합물 (67 mg, 100%) 을 황색 고체로서 수득했다.



[0482]

[0483]

13e (66 mg, 0.0916 mmol) 를 1,4-디옥산 (2 mL) 중 4 M 염산에 용해시키고, 30 min 동안 교반되게 두었다. 용매를 제거하고, 결과적인 고체를 디에틸 에테르로 트리클레이트하고, 건조시켜 표제 화합물 (50 mg, 83%) 을 담황색 고체로서 수득했다.



[0484]

[0485]

13f (50 mg, 0.0761 mmol) 를 질소 분위기 하에, 디클로로메탄 (76 mL) 에 용해시키고, 얼음 바쓰를 사용하여 냉각시켰다. 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (58 mg, 0.152 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (53 μ L, 0.304 mmol) 을 그 후 첨가하고, 반응물을 RT 으로 서서히 데워지게 하고, 밤새 교반되게 두었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 7:3 이소-헥산/아세톤을 사용하여 정제했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/아세톤 1:0 내지 1:1 의 단계적 기울기를 사용하여 재정제했다. 잔류물을 그 후 HPLC 시스템 (Phenomenex Gemini 10 μ 110A, 250 x 21.2 mm 칼럼을 갖춘) 을 통해 아세트니트릴/물 1:4 내지 1:0 의 연속적 기울기를 사용하여, 유속 20 mL/min 으로 용리하여 표제 화합물 (7 mg, 15%) 을 고체로서 수득했다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86-1.08 (m, 6H), 1.25-1.54 (m, 8H), 1.57-1.81 (m, 5H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.37-2.80 (m, 1H), 3.32-3.65 (m, 1H), 3.69-3.97 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 1H), 4.50-4.68 (m, 1H), 5.74-6.05 (m, 2H), 6.22-6.39 (m, 1H), 6.44-6.54 (m, 1H), 6.63-6.76 (m, 1H), 7.45 (app t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (app t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.76-9.09 (m, 1H). LCMS (m/z) 603.1 [M+H], Tr = 2.59 min.

[0486]

실시예 14



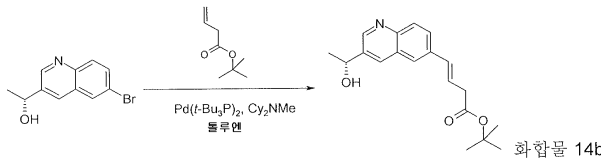
[0487]

[0488]

디클로로 (*p*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (24 mg, 0.040 mmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (35 mg, 0.096 mmol) 을 탈기된 물 (16 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 15 min 동안 탈기했다. 혼합물을 70°C 에서 질소 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 탁한 주황색 혼합물을 RT 으로 냉각되게 했다.

고체 1-(6-브로모-퀴놀린-3-일)-에탄온 (WO2011/063233 에서와 같이 제조됨, 1.92 g, 7.68 mmol) 그에 뒤이어서 탈기된 테트라히드로푸란 (16 mL) 및 나트륨 포르메이트 (2.72 g, 40 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기하고, 추가의 탈기된 테트라히드로푸란 (5 mL) 을 첨가하고, 또다른 분 동안 혼합물을 탈기했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 21 h 동안 격렬히 교반하고, 냉각되게 했다. 그것을 그 후 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 물 그 후 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 7:3 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.65 g, 85%) 을 갈색 고체로서 수득했다.

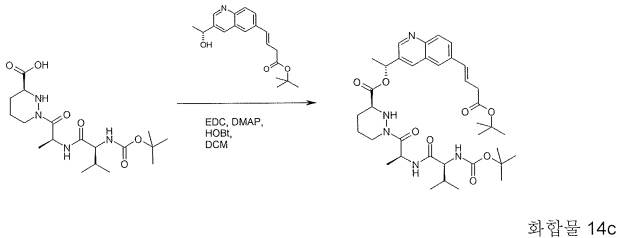
[0489]



[0490]

플루엔 (14 mL) 중 **14a** (356 mg, 1.41 mmol), *N,N*-디시클로헥실메틸아민 (275 mg, 301 μ L, 1.41 mmol) 및 *tert*-부틸 3-부테노에이트 (470 mg, 537 μ L, 3.31 mmol) 의 혼합물에 질소 하에 비스(트리-*tert*-부틸포스핀) 팔라듐(0) (30 mg, 0.058 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 90 min 동안 환류 하에 가열하고, 그 후 냉각되게 했다. 혼합물을 증발시키고, 그 후 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 2:3 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (144 mg, 33 %) 로서 수득했다.

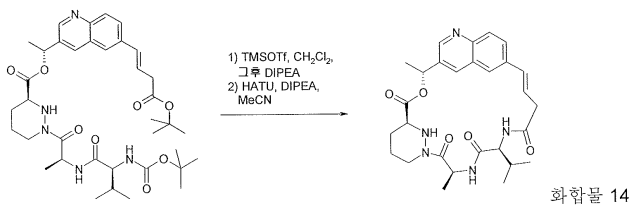
[0491]



[0492]

디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카복시산 (189 mg, 0.473 mmol) 및 **14b** (148 mg, 0.473 mmol) 의 교반되는 용액에 대략 20% 물을 함유하는 1-히드록시벤조트리아졸 (89 mg, 0.662 mmol) 그에 뒤이어서 4-디메틸아미노피리딘 (58 mg, 0.473 mmol) 그 후 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (127 mg, 0.662 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 62 h 동안 교반하고, 그 후 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 암모늄 클로리드 용액 (2 x) 및 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:1 내지 2:3 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (126 mg, 38 %) 을 백색 거품으로서 수득했다.

[0493]



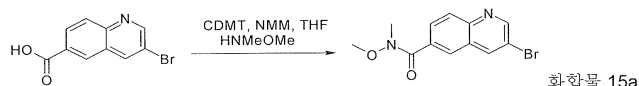
[0494]

질소 하에 0 °C 에서 디클로로메탄 (1.8 mL) 중 **14c** (126 mg, 0.181 mmol) 의 교반되는 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (141 mg, 147 μ L, 0.635 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 1.75 h 에 걸쳐 주위 온도로 데워지게 했다. 추가의 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (20 mg, 21 μ L, 0.091 mmol) 를

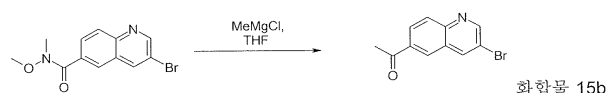
첨가하고, 반응 혼합물을 추가 15 min 동안 교반한 후, *N,N*-디이소프로필에틸아민 (164 mg, 221 μ L, 1.27 mmol) 을 첨가했다. 추가 10 min 의 교반 후에 반응 혼합물을 증발시키고, 그 후 아세트니트릴 (18.1 mL) 에 현탁시켰다. 교반되는 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 그 후 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (96 mg, 0.253 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (94 mg, 126 μ L, 0.724 mmol) 을 첨가했다. 45 min 후에 반응물을 포화 암모늄 클로리드 용액 (10 mL) 으로 켄칭하고, 혼합물을 증발시켜 유기 휘발물을 제거했다. 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하고, 수성 층을 분리하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 추출물을 포화 나트륨 바이카르보네이트, 물, 그 후 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 9:1 로 용리하여 그 후 분취용 역상 HPLC 에 의해 아세트니트릴/물 3:7 내지 1:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (6.5 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 7%) 을 백색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.91-2.01 (m, 3H), 2.68-2.79 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.5, 3.6 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.47 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.30-6.40 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H). LCMS (m/z) 522.2 [M+H], Tr = 1.60 min.

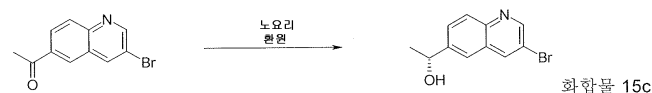
실시예 15



[0497] 테트라히드로푸란 (77 mL) 중 3-브로모-퀴놀린-6-카르복시산 (W02011/090935 에서와 같이 제조됨, 1.94 g, 7.70 mmol) 의 교반되는 혼합물에 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진 (2.03 g, 11.5 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 (2.34 g, 2.54 mL, 23.1 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 min 동안 교반하고, 그 후 *N,O*-디메틸히드록실아민 히드로클로리드 (751 mg, 7.70 mmol) 를 하나의 분량으로 첨가했다. 반응 혼합물을 추가 17 h 동안 교반하고, 추가의 *N,O*-디메틸히드록실아민 히드로클로리드 (375 mg, 3.85 mmol) 를 첨가하고, 그 후 5 h 후에 추가 분량 (175 mg, 1.80 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 추가 시간 동안 교반하고, 그 후 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 그 후 포화 암모늄 클로리드 용액으로 세정했다. 유기 층을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 7:3 의 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (1.43 g, 66%) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다.

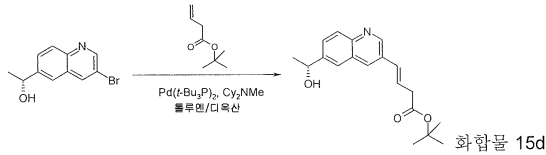


[0499] 질소 하에 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 메틸 마그네슘 클로리드 (테트라히드로푸란 중 3 M, 4.85 mL, 14.5 mmol) 의 교반되는 용액에 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 **15a** (1.43 g, 4.85 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 그 후 포화 암모늄 클로리드 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 디에틸 에테르 및 물로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 추가의 물로 세정하고, 조합된 수성 세정물을 디에틸 에테르로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 로 용리하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했고, 이것을 다음 단계에서 직접 이용했다.



[0501] 디클로로 (*p*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (9 mg, 0.015 mmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (14 mg, 0.037 mmol) 을 탈기된 물 (9 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 15 min 동안 탈기했다. 혼합물을 70°C 에서 질소 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 탁한 주황색 혼합물을 RT 으로 냉각되게 했다. 고체 1-(3-브로모-퀴놀린-6-일)-에탄온 (771 mg, 3.08 mmol) 및 나트륨 포르메이트 (2.72g, 40 mmol) 그에 뒤이어 탈기된 테트라히드로푸란 (4.5 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기했다. 반응

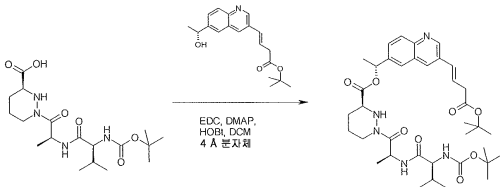
혼합물을 40℃ 에서 3 h 동안 격렬히 교반하고, 냉각되게 했다. 그것을 그 후 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 물 그 후 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:2 내지 1:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (616 mg, 79%) 을 회색 고체로서 수득했다.



[0502]

[0503]

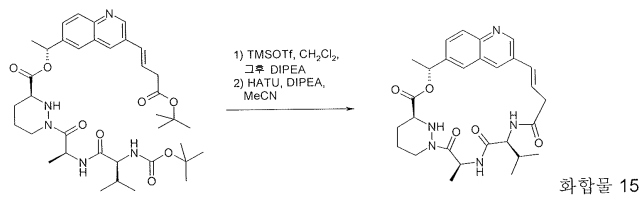
톨루엔 (20 mL) 및 1,4-디옥산 (5 mL) 중 **15c** (560 mg, 2.22 mmol) 의 용액에 *N,N*-디시클로헥실메틸아민 (740 μ L, 3.46 mmol) 및 *tert*-부틸 3-부테노에이트 (741 mg, 844 μ L, 5.22 mmol) 를 첨가하고, 질소 하에 비스(트리-*tert*-부틸포스핀)팔라듐(0) (68 mg, 0.13 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 6 h 동안 환류 하에 가열하고, 그 후 냉각되게 했다. 혼합물을 증발시키고, 그 후 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 황색 검을 수득했다. 검을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 포화 암모늄 클로리드 용액 (2 x) 그에 뒤이어 물 그 후 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (300 mg, 43%) 을 황색 오일로서 수득했다.



[0504]

[0505]

디클로로메탄 (16 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 (325 mg, 0.812 mmol), **15d** (231 mg, 0.738 mmol) 및 분말화된 4 Å 분자체의 교반되는 슬러리에 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (198 mg, 1.03 mmol), 대략 20% 물을 함유하는 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (174 mg, 1.03 mmol) 그에 뒤이어 4-디메틸아미노 피리딘 (90 mg, 0.738 mmol) 을 첨가했다. 반응물을 질소 하에 16 h 동안 교반하고, 그 후 여과하고, 고체를 디클로로메탄으로 세정했다. 여과물을 포화 암모늄 클로리드 용액 (2 x) 및 물로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (307 mg, 60 %) 을 황색 거품으로서 수득했다.



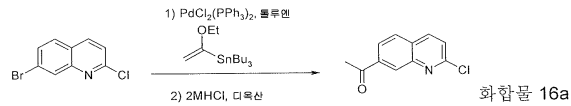
[0506]

[0507]

질소 하에 0℃ 에서 디클로로메탄 (2 mL) 중 **15e** (150 mg, 0.216 mmol) 의 교반되는 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (168 mg, 174 μ L, 0.755 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 2.25 h 에 걸쳐 주위 온도로 데워지게 했다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (195 mg, 263 μ L, 1.51 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 10 min 동안 교반하고, 증발시키고, 그 후 아세토니트릴 (21.6 mL) 에 현탁시켰다. 교반되는 혼합물을 0℃ 로 냉각시키고, 그 후 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (115 mg, 0.320 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (111 mg, 150 μ L, 0.864 mmol) 을 첨가했다. 1 h 후에 반응물을 포화 암모늄 클로리드 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 증발시켜 유기 휘발물을 제거했다. 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 포화 암모늄 클로리드 (2 x) 및 브린으로 세정하고, 그 후 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 분취용 역상 HPLC 에 의해 아세토니트릴/물 3:7 내지 11:9 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (4.6 mg,

2 개의 단계에 걸쳐 4%) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (*app t*, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.62 (*d*, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.70 (*d*, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.75-1.85 (*m*, 1H), 1.91-2.05 (*m*, 3H), 2.70-2.80 (*m*, 1H), 2.98-3.06 (*m*, 1H), 3.36-3.45 (*m*, 1H), 3.74-3.84 (*m*, 1H), 4.26 (*d*, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.42 (*br d*, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.72-4.78 (*m*, 1H), 5.55 (*q*, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.09 (*q*, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.38-6.41 (*m*, 1H), 6.71 (*d*, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.68 (*dd*, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.88-8.01 (*m*, 3H), 8.86 (*d*, $J = 2.0$ Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 522.3 [M+H], Tr = 1.64 min.

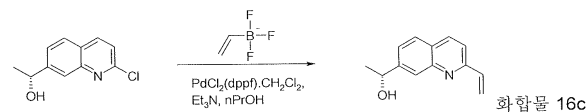
[0508] **실시예 16**



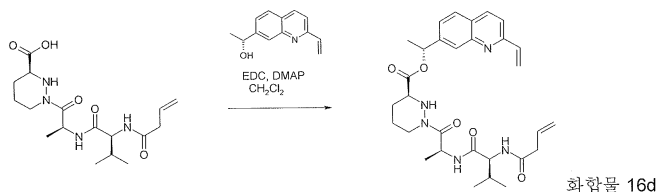
[0510] 톨루엔 (21 mL) 중 7-브로모-2-클로로-퀴놀린 (1.05 g, 4.32 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (1.95 g, 1.83 mL, 5.40 mmol) 의 혼합물을 20 min 동안 탈기했다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로리드 (302 mg, 0.432 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 교반하고, 80°C 에서 24 h 동안 가열한 후, 냉각 되게 했다. 휘발물을 증발시키고, 잔류물을 1,4-디옥산 (10 mL) 에 현탁시키고, 2 M 수성 염산 (5 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 30 min 동안 교반하고, 그 후 증발시켜 유기물을 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 유기 층을 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성물을 10% w/w 칼륨 카르보네이트로 도프 (dope) 된 실리카 겔에서 이소-헥산/에틸 아세테이트 9:1 내지 4:1 의 기울기를 사용하여 용리하여 정제하여 표제 화합물 (422 mg, 48 %) 을 황색 고체로서 수득했다.



[0512] 디클로로(*p*-시멘)루테늄(II) 이량체 (8.5 mg, 0.014 mmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (12.1 mg, 0.033 mmol) 을 탈기된 물 (5.5 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 20 min 동안 탈기했다. 혼합물을 70°C 에서 질소 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 탁한 주황색 혼합물을 RT 으로 냉각되게 했다. 고체 16a (571 mg, 2.78 mmol) 및 나트륨 포르메이트 (945 mg, 13.9 mmol) 그에 뒤이어 탈기된 테트라히드로푸란 (5.5 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 4 h 동안 격렬히 교반하고, 냉각되게 했다. 그것을 그 후 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 물로 세정하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 7:3 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (413 mg, 72%) 을 베이지색 고체로서 수득했다.



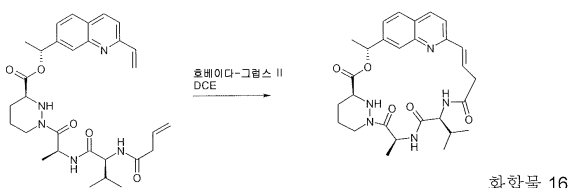
[0514] 건조 *n*-프로판올 (27 mL) 중 16b (360 mg, 1.73 mmol), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트 (279 mg, 2.08 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 (27 mg, 0.033 mmol) 의 혼합물에 트리에틸아민 (175 mg, 241 μL , 1.73 mmol) 을 첨가하고, 시스템을 이베큐에이션하고 (evacuated), 질소 (3x) 로 퍼징했다. 반응 혼합물을 교반하고, 3 h 동안 가열 환류시킨 후, 냉각되게 했다. 혼합물을 물에 붓고, 디에틸 에테르 (2x) 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 7:3 내지 3:2 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (270 mg, 78%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0515]

[0516]

질소 하에 디클로로메탄 (10 mL) 중 **16c** (100 mg, 0.500 mmol) 및 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (203 mg, 0.550 mmol) 의 교반되는 혼합물에 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보다이미드 히드로클로리드 (134 mg, 0.700 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (61 mg, 0.500 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 16 h 동안 교반하고, 그 후 디클로로메탄으로 희석하고, 시트르산 용액, 물 그 후 브린으로 연속적으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (103 mg, 38%) 을 갈색 고체로서 수득했다.



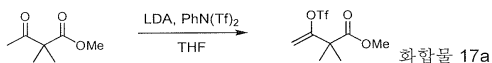
[0517]

[0518]

16d (60 mg, 0.109 mmol) 및 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (20.5 mg, 0.0328 mmol) 를 1,2-디클로로에탄 (6 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 100°C 에서 1 h 동안 가열했다. 결과적인 혼합물을 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (R)-1-(2-비닐-퀴놀린-7-일)-에틸 에스테르 (10 mg, 0.0182) 를 사용하여 수행되는 동일한 반응으로 조합했다. 휘발물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 내지 4:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 갈색 검을 수득했다. 이것을 분취용 박층 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:3 을 사용하여 추가로 정제하여 표제 화합물 (1.8 mg, 3%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDC₃) δ 0.84-1.02 (m, 6H), 1.26 (*app* s, 3H), 1.67-1.72 (m, 3H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.63-2.74 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (*app* t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 5.55 (*app* t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.04-6.11 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.72-6.80 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H). LCMS (*m/z*) 552.2 [M+H], Tr = 1.86 min.

[0519]

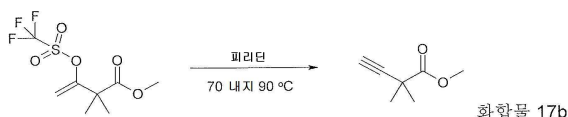
실시예 17



[0520]

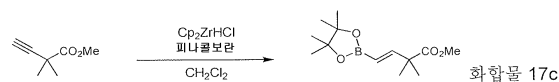
[0521]

아르곤 하에, 테트라히드로푸란 (150 mL) 중 디이소프로필아민 (2.51 g, 24.8 mmol) 의 용액을 얼음 물 바쓰 내에서 냉각시켰다. 헥산 중 *n*-부틸리튬 (2.5 M, 9.7 mL, 24 mmol) 의 용액을 2 min 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 부가적 10 min 동안 교반했다. 용액을 그 후 CO₂:아세톤 바쓰 내에서 -78°C 로 냉각시키고, 메틸 2,2-디메틸-3-옥소부타노에이트 (3.2 g, 22 mmol) 를 30 s 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. 용액을 부가적 15 min 동안 교반하고, *N*-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰이미드) (8.4 g, 23.5 mmol) 를 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 용액으로서 캐놀라를 통해 5 min 에 걸쳐 첨가하고, 부가적 분량의 테트라히드로푸란 (10 mL) 으로 세정했다. 결과적인 용액을 10 min 동안 교반하고, 차가운 바쓰로부터 제거했다. 부가적 1 h 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 디에틸 에테르 (150 mL) 로 희석했다. 유기 상을 1 M 수성 나트륨 히드록시드 (1 x 100 mL, 1 x 30 mL) 로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (6.2 g, 100%) 을 호박색 액체로서 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다.



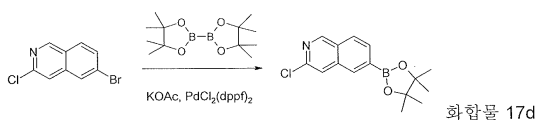
[0522]

[0523] 무수 피리딘 (11 mL, 140 mmol) 중 **17a** (6.2 g, 22 mmol) 의 용액을 70°C 로 가열했다. 18.5 h 후에, 온도를 90°C 로 증가시켰다. 총 72 h 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (100 mL) 및 3 M 수성 염산 (100 mL) 의 교반되는 혼합물 사이에서 분할했다. 상들을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (75 mL) 로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (2.7 g, 97%) 을 약간 갈색 액체로서 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다.



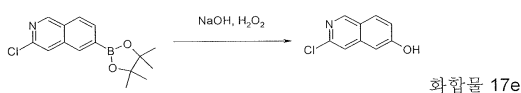
[0524]

[0525] 아르곤 하에, 비스(시클로헥타디에닐)지르코늄 클로리드 히드라이드 (290 mg, 1.1 mmol) 를 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 디클로로메탄 (3 mL) 중 **17b** (1.4 g, 11.1 mmol) 및 피나콜보란 (2.4 mL, 16.5 mmol) 의 용액을 캐놀라에 의해 첨가하면서, 부가적 분량의 디클로로메탄 (2 mL) 으로 세정했다. 결과적인 혼합물을 차가운 바스로부터 제거하고, 72 h 동안 RT 에서 교반했다. 반응물을 그 후 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 희석하고, 물 (5 mL) 로 드롭방식으로 킨칭하고, 물 (50 mL) 로 추가로 희석했다. 유기 및 수성 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (30 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 그것을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산 중 5 내지 15% 에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.6 g, 57%) 을 무색 오일로서 수득했고, 그것은 -15°C 에서 정지시 결정화되었다.



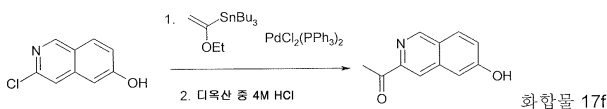
[0526]

[0527] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 6-브로모-3-클로로-이소퀴놀린 (485 mg, 2.0 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (560 mg, 2.2 mmol), 칼륨 아세테이트 (392 mg, 4.0 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 (82 mg, 0.1 mmol) 의 혼합물을 1 시간 동안 마이크로웨이브 내에서 160°C 에서 가열했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정했다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 내지 디클로로메탄/메탄올 9:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (545 mg, 94%) 을 수득했다.



[0528]

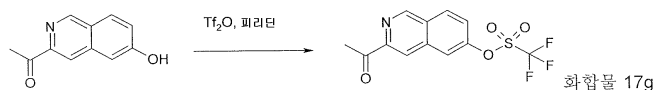
[0529] 테트라히드로푸란 (45 mL) 중 **17d** (1.74 g, 6.0 mmol) 의 용액을 질소 하에 0 °C 에서 교반했다. 나트륨 히드록시드 용액 (2 M, 9 mL, 18 mmol) 및 수소 퍼옥사이드 (30%, 2.5 mL, 24 mmol) 를 드롭방식으로 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 30 min 동안 교반했다. 물 (30 mL) 을 첨가하고, 용액을 2 M 염산으로 pH 1 로 산성화시켰다. 나트륨 메타바이설파이트 용액 (1 M) 을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 물 및 브린으로 세정했다. 유기 용액을 소수성 프릿 (frit) 을 통해 여과하고, 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (662 mg, 61%) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다.



[0530]

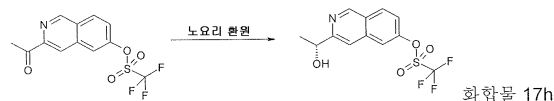
[0531] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 **17e** (1.25 g, 7.07 mmol) 및 트리부틸-(1-에톡시-비닐)-주석 (5.09 g, 4.77 mL, 14.1 mmol) 의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로리드 (992 mg, 1.41 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 30 min 동안 마이크로웨이브 내에서 160°C 에서 가열했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정했다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 9:1 내지 3:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 3-(1-에톡시-비닐)-이소퀴놀린-6-올

(670 mg) 을 겉으로서 수득했고, 이것을 가공하지 않고 다음 단계에서 사용했다. 3-(1-에톡시-비닐)-이소퀴놀린-6-올 (670 mg) 을 1,4-디옥산 (4 mL) 에 현탁시키고, 1,4-디옥산 (8 mL) 중 4 M 수소 클로리드를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 (584 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 44%) 을 백색 고체로서 수득했다.



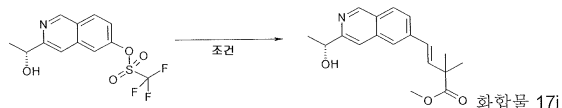
[0532]

디클로로메탄 (30 mL) 중 **17f** (384 mg, 2.05 mmol) 및 피리딘 (0.51 mL, 6.16 mmol) 의 용액을 염-얼음 바스 내에서 5 min 동안 교반했다. 트리플루오로메탄술포산 무수물 (0.415 mL, 2.46 mmol) 을 드롭방식으로 첨가하고, 혼합물을 20 min 에 걸쳐 RT 으로 데웠다. 부가적 트리플루오로메탄술포산 무수물 (0.1 mL, 0.6 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 10 min 동안 교반했다. 포화 암모늄 클로리드 용액을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 19:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (300 mg, 44%) 을 백색 고체로서 수득했다.



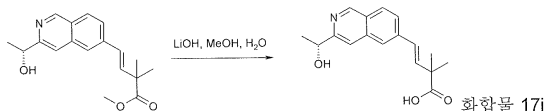
[0533]

RT 에서 물 (2 mL) 중 디클로로 (*p*-시멘) 루테늄 (II) 이량체 (2 mg, 0.003 mmol) 에 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (3 mg, 0.008 mmol) 을 첨가했다. 시스템을 15 min 동안 탈기하고, 그 후 70°C 로 1.5 h 동안 가열했다. 반응물을 냉각시키고, 탈기된 무수 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 **17g** (224 mg, 0.70 mmol) 의 용액 그에 뒤이어 나트륨 포르메이트 (237 mg, 3.50 mmol) 를 첨가했다. 시스템을 2 min 동안 탈기하고, 그 후 40°C 에서 1 시간 동안 가열했다. RT 으로 냉각 후, 물을 첨가하고, 물을 디클로로메탄 (2 x) 으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 소수성 프리트를 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (220 mg, 97%) 을 갈색 오일로서 수득했다.



[0536]

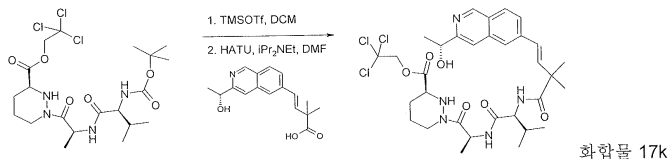
둥근 바닥 플라스크에 **17h** (100 mg, 0.31 mmol), (E)-2,2-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-부트-3-엔산 메틸 에스테르 (91 mg, 0.36 mmol), 비스[(디시클로헥실)(4-디메틸아미노페닐)포스핀]팔라듐 (II) 클로리드 (13 mg, 0.02 mmol), 3염기 칼륨 포스페이트 (198 mg, 0.93 mmol) 및 리튬 클로리드 (40 mg, 0.93 mmol) 를 채웠다. 시스템을 질소로 플라싱하고, 시클로헥센 메틸 에테르 (1 mL) 및 물 (0.5 mL) 을 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 90°C 에서 가열하고, 그 후 RT 으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 용액을 물로 세정했다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:2 를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 75%) 을 황색 오일로서 수득했다.



[0538]

테트라히드로푸란 (1 mL), 메탄올 (0.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 **17i** (140 mg, 0.47 mmol) 에 RT 에서 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (39 mg, 0.93 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 3 h 동안 교반하고, 2 M 수성 염산 (0.5 mL) 을 첨가함으로써 캔칭했다. 반응물을 진공 중에서 농축시키고, 그에 뒤이어 메탄올, 그 후 톨루엔으로부터 동시증발시켰다. 수득된 황색 고체를 가공하지 않고 사용했다.

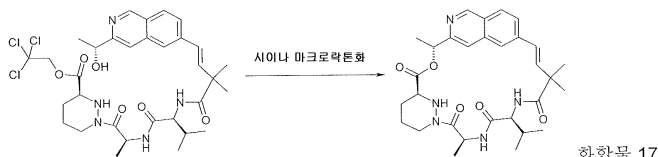
[0539]



[0540]

[0541]

질소 분위기 하에 0 °C 에서 무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 **1e** (250 mg, 0.47 mmol) 에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (128 μ L, 0.70 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 에서 2 h 동안 교반하고, 그 후 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (252 μ L, 1.41 mmol) 을 첨가하고, 그 후 진공 중에서 농축시키고, 톨루엔으로 동시-증발시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르를 백색 고체로서 수득했다. 질소 분위기 하에 RT 에서 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 **17j** (134 mg, 0.47 mmol) 에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (420 μ L, 2.35 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (250 mg, 0.66 mmol) 을 첨가했다. 용액을 RT 에서 3 min 동안 교반하고, 그 후 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르의 용액을 첨가했다. 반응물을 16 h 동안 교반했다. 반응물을 물로 쉐킷하고, 에틸 아세테이트 (2 x) 로 추출했다. 조합된 유기 층들을 나트륨 셀레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/아세톤 1:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (220 mg, 3 개의 단계에 걸쳐 67%) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다.



[0542]

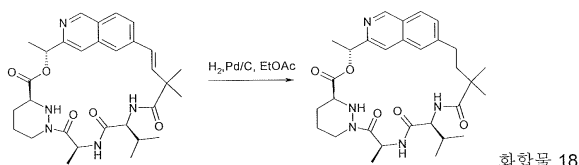
[0543]

테트라히드로푸란 (3 mL), 메탄올 (1.5 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 **17k** (220 mg, 0.31 mmol) 에 RT 에서 리튬 히드록시드 노노히드레이트 (53 mg, 1.26 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 1.25 h 동안 교반하고, 2 M 수성 염산 (0.64 mL) 을 첨가함으로써 쉐킷했다. 반응물을 진공 중에서 농축시키고, 그에 뒤이어 메탄올 (2 x) 및 그 후 아세트니트릴 (6 x) 로부터 동시증발시켰다. 결과적인 잔류물을 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 에 용해시키고, 50°C 에서 1,2-디클로로에탄 (103 mL) 중 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (271 mg, 0.79 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (288 mg, 2.36 mmol) 및 분말화된 4A 분자체 (3 g) 의 현탁액에 주사기 펌프를 통해 2 h 에 걸쳐 첨가했다. 첨가 후에 반응물을 50°C 에서 3 h 동안 교반하고, RT 으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과했다. 여과물을 그것의 부피의 1/3 로 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물 (2 x) 로 세정했다.

유기 층을 소수성 프리트를 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/아세톤 1:1 을 사용하여 정제하여 오프 화이트 고체를 수득했다. 고체를 디에틸 에테르로 2 회 트리클레이트하고, 16 h 동안 진공 건조시켜 표제 화합물 (65 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 38%) 을 백색 분말로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.78-2.03 (m, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.62-2.76 (m, 1H), 3.62-3.79 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 5.82-6.01 (m, 1H), 6.13 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.30-6.41 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H). LCMS (*m/z*) 549.9 [M+H], Tr = 5.21 min.

[0544]

실시예 18



[0545]

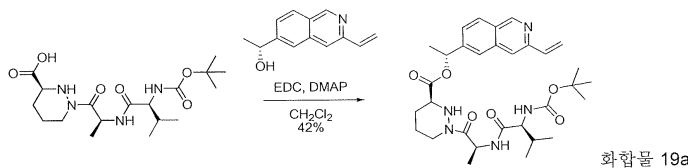
[0546]

에틸 아세테이트 (10 mL) 중 화합물 17 (40 mg, 0.073 mmol) 에 RT 에서 탄소 담지 10% 팔라듐 (30 mg) 을 첨

가했다. 시스템을 수소로 퍼징하고, 16 h 동안 격렬히 교반했다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/아세톤 1:1 을 사용하여 정제하여 화합물 18 (8 mg, 20%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.64-1.79 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.80-2.12 (m, 5H), 2.45 (td, *J* = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 2.68-2.93 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.37 (*app t*, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 5.87-6.00 (m, 1H), 6.18 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H). LCMS (*m/z*) 552.2 [M+H], Tr = 5.11 min.

[0547]

실시예 19

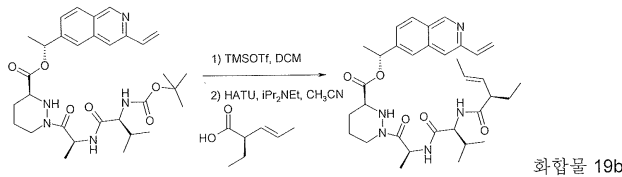


[0548]

[0549]

디클로로메탄 (4.6 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (339 mg, 0.920 mmol) 및 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (183 mg, 0.920 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로클로리드 (211 mg, 1.10 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (56.2 mg, 0.46 mmol) 을 첨가했다. 21 h 후에, 반응 혼합물을 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (224 mg, 42%) 을 밝은 황갈색 고체로서 수득했다.

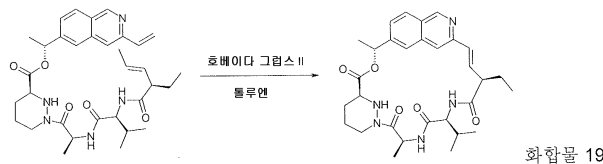
[0550]



[0551]

질소 분위기 하에 0°C 에서 무수 디클로로메탄 (12 mL) 중 **19a** (800 mg, 1.38 mmol) 에, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (374 μL, 2.07 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 에서 2 h 동안 교반하고, 그 후 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (480 μL, 2.75 mmol) 을 첨가하고, 그 후 진공 중에서 농축시켜 백색 고체를 수득했다. 고체에 무수 아세트니트릴 (12 mL) 중 (E)-(R)-2-에틸-펜트-3-엔산 (188 mg, 1.65 mmol) 의 용액 그에 뒤이어 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (240 μL, 1.38 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우라늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (733 mg, 1.93 mmol) 을 첨가했다. 반응물을 RT 에서 3 h 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:2 그 후 1:5 를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 74%) 을 점성 황색 오일로서 수득했다.

[0552]



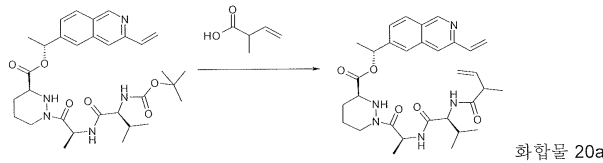
[0553]

질소 분위기 하에 70°C 에서 무수 톨루엔 (113 mL) 중 **19b** (200 mg, 0.34 mmol) 에 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (42 mg, 0.07 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 120°C 에서 2 h 동안 가열하고, 그 후 부가적 양의 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (30 mg, 0.05 mmol) 를 첨가했다. 120°C 에서 추가 2 h 후에 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 메탄올 (2 mL) 중 칼럼 이소시아노아세테이트 (83 mg) 를 첨가했다. 반응물을 1 시간 동안 교반하고, 실리카를 첨가하고, 그 후 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 3:1 을 사용하여 정제하여 갈색 고체를 수득했다. 이것을 역상 분취용 HPLC 에 의해 추

가로 정제하여 표제 화합물 (2.2 mg, 1 %) 을 백색 고체로서 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.71-2.06 (m, 7H), 2.66-2.82 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.30-4.48 (m, 2H), 5.51-5.67 (m, 1H), 6.07 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.48-6.57 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H). LCMS (m/z) 550.2 [M+H], Tr = 1.67 min.

[0554]

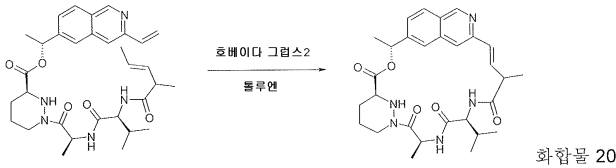
실시예 20



[0555]

[0556]

질소 분위기 하에 0°C 에서 무수 디클로로메탄 (7 mL) 중 **19a** (390 mg, 0.67 mmol) 에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (182 μL , 1.01 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 에서 1 시간 동안 교반하고, 그 후 나트륨 수소 카르보네이트의 포화 수성 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x) 로 추출했다. 유기층들을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 백색 고체를 수득했다. 고체를 무수 아세트니트릴 (4 mL) 에 용해시키고, 2-메틸-부트-3-엔산 (81 mg, 0.81 mmol), *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (184 mg, 0.94 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 모노히드레이트 (103 mg, 0.67 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 RT 에서 16 h 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 그 후 1:3 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (259 mg, 69 %) 을 투명한 점성 오일로서 수득했다.



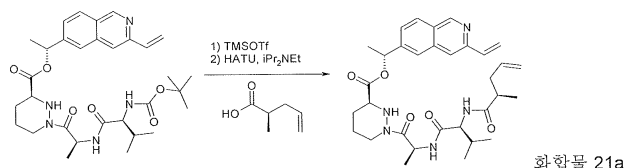
[0557]

[0558]

탈기된 무수 톨루엔 (148 mL) 중 **20a** (250 mg, 0.44 mmol) 에 2,6-디클로로벤조퀴논 (8 mg, 0.04 mmol) 을 첨가했다. 혼합물을 105°C 로 가열하고, 무수 톨루엔 (20 mL) 중 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (83 mg, 0.13 mmol) 의 용액을 주사기 펌프를 통해 2 h 에 걸쳐 첨가했다. 부가적 양의 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (28 mg) 를 첨가하고, 반응물을 1 h 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 실리카 겔을 첨가하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 그 후 3:1 을 사용하여 정제하여 오일을 수득했다. 이것을 디에틸 에테르 및 몇 방울의 에틸 아세테이트로 트리츄레이트하여 갈색 고체를 수득했고, 이것을 분취용 TLC 에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 5/1 을 사용하여 추가로 정제하여 표제 화합물 (9 mg, 1 %) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 1H), 3.35 (*app t*, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 4.26 (*app t*, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.51-4.60 (m, 1H), 5.68-5.79 (m, 1H), 6.06 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.0, 7.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H). LCMS (m/z) 536.2 [M+H], Tr = 1.63 min.

[0559]

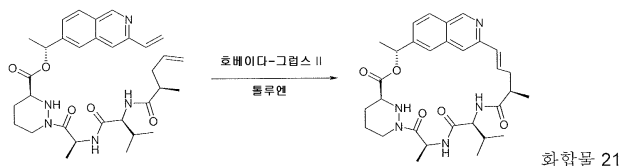
실시예 21



[0560]

[0561]

21a 를 **20a** 와 동일한 방식으로 2-메틸-부트-3-엔산을 (R)-2-메틸-펜트-4-엔산 (Synlett 2002, No12, 2039-2040 에 기재된 바와 같이 제조됨, 82 mg, 0.72 mmol) 으로 대체하여 제조하여, 표제 화합물 (280 mg, 67%) 을 백색 거품으로서 수득했다.



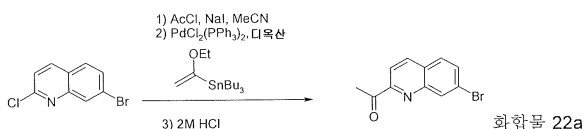
[0562]

[0563]

질소 분위기 하에 RT 에서 무수 톨루엔 (144 mL) 중 **21a** (250 mg, 0.43 mmol) 에 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (54 mg, 0.09 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 120℃ 에서 2 h 동안 가열하고, 그 후 부가적 양의 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (25 mg, 0.04 mmol) 를 첨가했다. 120℃ 에서 추가 1 h 후에 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 그 후 3:1 을 사용하여 정제하여 갈색 고체를 수득했다. 이것을 디에틸 에테르/에틸 아세테이트 3:1 로 트리츄레이트하여 표제 화합물 (50 mg, 22%) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.92-2.15 (m, 4H), 2.33-2.48 (m, 1H), 2.63-2.98 (m, 3H), 3.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 4.52-4.61 (m, 1H), 5.62-5.74 (m, 1H), 6.11 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.16 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53-6.66 (m, 1H), 6.75 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.80-7.96 (m, 3H), 9.16 (s, 1H). LCMS (m/z) 550.3 [M+H], Tr = 1.50 min.

[0564]

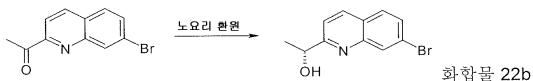
실시예 22



[0565]

[0566]

아세트니트릴 (27 mL) 중 7-브로모-2-클로로-퀴놀린 (8.10 g, 33.4 mmol) 및 나트륨 요오드화물 (50.0 g, 334 mmol) 의 교반되는 슬러리에 아세틸 클로리드 (3.56 mL, 50.0 mmol) 를 서서히 첨가했다. 플라스크를 마개로 막고, 밀봉하고, 80℃ 에서 3 h 동안 가열하고, 그 후 냉각되게 했다. 혼합물을 10% w/w 수성 칼륨 카르보네이트 용액 (80 mL), 5% w/w 수성 나트륨 설페이트 용액 (80 mL) 및 포화 수성 나트륨 티오설페이트 용액 (80 mL) 으로 순차적으로 처리하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2x) 으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 미가공 7-브로모-2-요오드-퀴놀린을 수득했다. 퀴놀린에 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (13.6 mL, 40.1 mmol), 1,4-디옥산 (67 mL) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 디클로리드 (2.37 g, 3.34 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃ 에서 5 h 동안 가열하고, 그 후 냉각되게 했다. 2 M 수성 염산 (67 mL) 을 첨가하고, 반응물을 1 h 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과물을 증발시켜 유기물을 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (3 x) 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성물을 10% w/w 칼륨 카르보네이트로 도프된 실리카 겔에서 이소-헥산 중 0 내지 6% 에틸 아세테이트의 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (5.5 g, 66%) 을 백색 고체로서 수득했다.

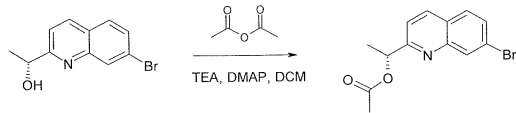


[0567]

[0568]

디클로로 (*p*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (61 mg, 0.100 mmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (88 mg, 0.012 mmol) 을 탈기된 물 (40 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기했다. 혼합물을 70°C 에서 질소 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 탁한 주황색 혼합물을 RT 으로 냉각되게 했다.

탈기된 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 **22a** (5.00 g, 20 mmol) 그에 뒤이어 나트륨 포르메이트 (6.8 g, 100 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 4 h 동안 격렬히 교반하고, 냉각되게 했다. 그것을 그 후 에틸 아세테이트 및 물로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 물 및 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산 중 0% 내지 30% 에틸 아세테이트의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (4.96 g, 98%) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다.

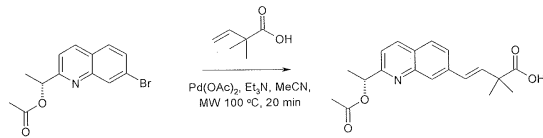


화합물 22c

[0569]

[0570]

0°C 에서 무수 디클로로메탄 중 **22b** (1.00 g, 3.97 mmol) 및 트리에틸아민 (1.65 mL, 11.9 mmol) 의 용액에 아세트산 무수물 (0.75 mL, 7.93 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (24 mg, 0.197 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 교반하고, RT 으로 데워지게 했다. 1.5 h 후에 물 (100 mL) 을 첨가하고, 층들을 분리했다. 수성 상을 디클로로메탄 (2 x 100 mL) 으로 재추출하고, 조합된 유기물을 브린 (100 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산 (66 mL) 그 후 이소-헥산/에틸 아세테이트 95:5 (300 mL), 그 후 이소-헥산/에틸 아세테이트 9:1 (1066 mL) 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.16 g, 99%) 을 무색 오일로서 수득했다.

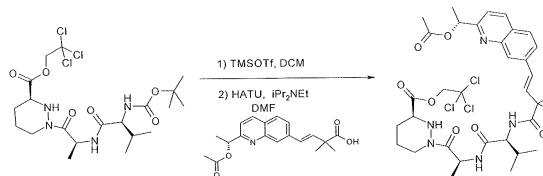


화합물 22d

[0571]

[0572]

무수 아세트니트릴 중 아세트산 **22c** (1.16 g, 3.95 mmol) 의 용액에 팔라듐(II) 아세테이트 (89 mg, 0.395 mmol), 2,2-디메틸-부트-3-엔산 (496 mg, 4.35 mmol), 트리(*o*-톨릴)포스핀 (241 mg, 0.790 mmol) 및 트리에틸아민 (1.09 mL, 7.90 mmol) 을 첨가하고, 그 후 혼합물을 마이크로웨이브 내에서 100°C 에서 20 min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 그 후 물 (200 mL) 을 첨가하고, 유기물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 95:5 (300 mL), 그 후 이소-헥산/에틸 아세테이트 9:1 (1066 mL) 그 후 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:1 (1066 mL) 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (792 mg, 61%) 을 백색 고체로서 수득했다.



화합물 22e

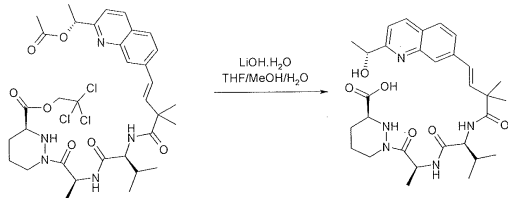
[0573]

[0574]

디클로로메탄 (12 mL) 중 **1e** (1.29 g, 2.42 mmol) 의 용액을 질소 하에 얼음-물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.715 mL, 4.84 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 1 h 동안 교반했다. 반응물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.69 mL, 9.68 mmol) 으로 켄칭하고, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르를 백색 고체로서 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다.

질소 하에 0°C 에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 **22d** (792 mg, 2.42 mmol) 의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (2.11 mL, 12.1 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1.01 g, 2.66 mmol) 을 첨가했다. 결과적인 혼합물을 RT 에서 15 min 동안 교반하고, 그 후 0°C 로 재냉각시키고, 이전 단계에서 생성된 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르를 *N,N*-디메틸포름아미드 (10.7 mL)

중 용액으로서 첨가했다. 반응 혼합물을 그 후 교반하면서 RT 으로 데워지게 했다. 1 h 후에 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (100 mL) 로 희석했다. 상들을 분리하고, 수성물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 브린 (100 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/아세톤 95:5 (1000 mL) 그 후 이소-헥산/아세톤 9:1 (1 L) 그 후 이소-헥산/아세톤 85:15 (1 L) 그 후 이소-헥산/아세톤 3:1 (1 L) 그 후 이소-헥산/아세톤 7:3 (1 L) 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.11 g, 62%) 을 무색 고체로서 수득했다.

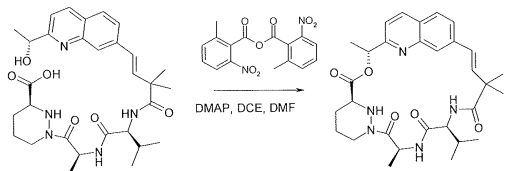


화합물 22f

[0575]

[0576]

테트라히드로푸란 (14.7 mL) 중 **22e** (1.11 g, 1.50 mmol) 의 용액을 얼음-물 바스 내에서 냉각시키고, 메탄올 (7.4 mL), 물 (7.4 mL), 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (252 mg, 6.0 mmol) 를 그 후 첨가했다. 혼합물을 1 h 동안 얼음-물 바스 내에서 교반하고, 그 후 수성 1 M 염산 (6 mL, 6.0 mmol) 으로 켜쳤다. 결과적인 용액을 진공 중에서 농축시키고, 미가공 생성물을 메탄올 (4 x 250 mL) 그 후 아세토니트릴 (4 x 250 mL) 및 톨루엔 (5 x 250 mL) 으로부터 농축시켰다. 단리된 고체를 그 후 냉동 건조기에서 밤새 놔두어서 표제 화합물 (853 mg, 정량적 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.



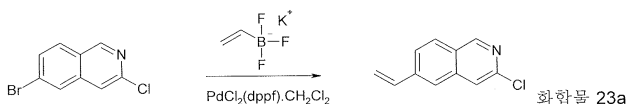
화합물 22

[0577]

[0578]

질소 하에, 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (2.59 g, 7.51 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (1.38 g, 11.3 mmol) 을 1,2-디클로로에탄 (500 mL) 에 용해시키고, 결과적인 용액을 50°C 로 가열했다. 이전 단계로부터의 미가공 세코-산, **22f** (853 mg, 1.50 mmol) 를 *N,N*-디메틸포름아미드 (19 mL) 에 용해시키고, 반응 혼합물에 주사기 펌프를 통해 6 h 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. 첨가가 완료된 후에, 주사기 펌프를 그 후 부가적 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 로 행구고, 반응 혼합물을 50°C 에서 40 min 동안 교반했다. 이 시간 후에 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산 (66 mL), 그 후 이소-헥산/아세톤 4:1 (726 mL), 그 후 이소-헥산/아세톤 7:3 (726 mL), 그 후 이소-헥산/아세톤 3:2 (726 mL) 을 사용하여 정제했다. 이러한 초기 칼럼은 *N,N*-디메틸포름아미드를 함유한 불순한 생성물 (1.10 g) 을 산출했다. 여기에 브린 (200 mL) 을 첨가하고, 유기물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 *N,N*-디메틸포름아미드를 함유하지 않는 불순한 생성물 (900 mg) 을 수득했다. 이러한 잔류물을 두번째 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/아세톤 95:5 (6 L), 그 후 이소-헥산/아세톤 93:7 (1.5 L), 그 후 이소-헥산/아세톤 88:12 (3 L), 그 후 이소-헥산/아세톤 82:16 을 사용하여 모든 생성물이 칼럼으로부터 용리될 때까지 정제했다. 87% 순도 (배치 A) 및 77% 순도 (배치 B) 의 원하는 생성물의 2 개의 배치가 단리되었다. 배치 A 를 100% 디에틸 에테르로 2 회 트리츄레이트하여 표제 화합물 (241 mg) 을 대략 90-95% 순도로 수득했다. 분취용 역상 HPLC 에 의해 배치 B 를 정제하여 표제 화합물 (181 mg) 을 대략 >95% 순도로 수득했다. 배치 A 및 B 를 조합하여 표제 화합물 (422 mg, 51%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 0.94 (*app t*, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.62-1.75 (m, 5H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 1H), 3.78 (*app d*, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 5.71 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.89 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.27 (*br d*, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (ABq, Δd_{AB} = 0.03, *J*_{AB} = 8.54 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 550.1 [M+H], Tr = 2.24 min.

[0579] 실시예 23



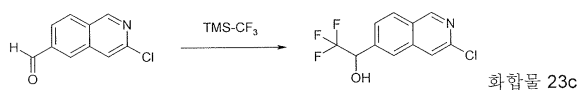
[0580]

[0581] *n*-프로판올 (90 mL) 중 6-브로모-3-클로로-이소퀴놀린 (2.0 g, 8.25 mmol) 의 용액을 제조하고, 칼륨 비닐트리플루오로보레이트 (1.11 g, 8.25 mmol) 를 첨가했다. 용액을 질소로 10 min 동안 퍼징하고, 그 후 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 (128 mg, 0.157 mmol) 및 트리에틸아민 (1.15 mL, 8.25 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 그 후 질소로 추가 3 min 동안 퍼징하고, 그 후 1 h 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 그 후 RT 으로 냉각되게 하고, 물을 첨가했다. 유기물을 그 후 디에틸 에테르 (3 x 150 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/디에틸 에테르 9:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.26 g, 80%) 을 오일로서 수득했다.



[0582]

[0583] 메탄올 (125 mL) 및 디클로로메탄 (125 mL) 중 23a (1.24 g, 6.54 mmol) 의 현탁액을 -78 °C 로 냉각시켰다. 청색이 지속될 때까지 (대략 15 min 내) 반응물을 오존처리하고, 그 후 15 min 동안 반응 혼합물을 통해 질소를 버블링하여 오존을 퍼징했다. 반응물을 그 후 고체 나트륨 바이카르보네이트 (549 mg, 6.54 mmol) 및 디메틸 설페이트 (1.31 mL, 1.31 mmol) 로 처리했다. 혼합물을 RT 으로 데워지게 하고, 3 h 후에 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 물 (200 mL) 을 잔류물에 첨가하고, 수성 층을 디클로로메탄 (3 x 200 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기물을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물 (1.02 g, 81 %) 을 오일로서 수득했다.



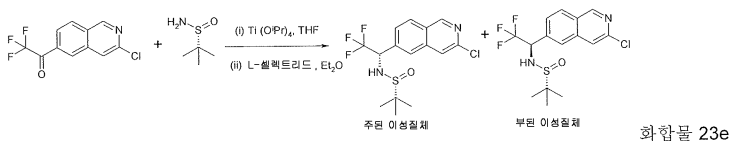
[0584]

[0585] 0°C 에서 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 23b (1.02 g, 5.32 mmol) 의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 용액 (3.19 mL, 테트라히드로푸란 중 2 M, 6.38 mmol) 그에 뒤이어 테트라부틸암모늄 플루오리드 용액 (0.053 mL, 테트라히드로푸란 중 1 M, 0.053 mmol) 을 첨가하고, 결과적인 용액을 0°C 에서 1.5 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 후 RT 으로 데워지게 하고, 2 M 염산 (10 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반한 후에, 물 (200 mL) 을 첨가했다. 수성 층을 그 후 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (1.30 g, 93%) 을 고체로서 수득했다.



[0586]

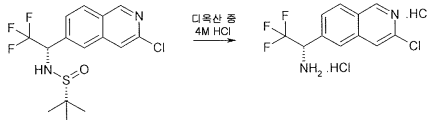
[0587] 0°C 에서 디클로로메탄 (14.7 mL) 중 23c (1.30 g, 4.97 mmol) 의 용액에 데스-마르틴 (Dess-Martin) 페리오디난 용액 (14.7 mL, 디클로로메탄 중 15%, 6.96 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, RT 으로 데워지게 했다. 1 M 수성 나트륨 메타바이설페이트 (100 mL) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 15 min 동안 교반했다. 이 혼합물에 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (100 mL) 을 첨가하고, 수성 층을 디클로로메탄 (3 x 100 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기물을 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (200 mL) 그에 뒤이어 브린 (100 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물 (1.0 g, 78 %) 을 고체로서 수득했다.



[0588]

[0589] 테트라히드로푸란 (27.4 mL) 중 23d (686 mg, 2.64 mmol), (R)-2-메틸-2-프로판술펜아미드 (400 mg, 3.30

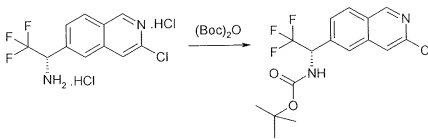
mmol) 및 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (1.95 mL, 6.60 mmol) 의 혼합물을 16 h 동안 가열 환류시키고, 그 후 RT 으로 냉각되게 했다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 디에틸 에테르 (27.4 mL) 에 재용해시키고, 그 후 -78 °C 로 냉각시켰다. 이 혼합물에 L-셀렉트리드® 용액 (7.93 mL, 테트라히드로푸란 중 1.0 M, 7.93 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78 °C 에서 1 h 동안 교반했다. 브린 (30 mL) 을 그 후 첨가하고, 혼합물을 RT 으로 데워지게 했다. 더 많은 브린 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (300 mL) 를 첨가하고, 층들을 분리했다. 수성 상을 디클로로메탄 (500 mL) 으로 재추출했다. 조합된 유기물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 내지 디클로로메탄/메탄올 99:1 의 기울기 용리를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (553 mg, 57% 수율, 94% d.e.) 을 수득했다.



화합물 23f

[0590]

메탄올 (10 mL) 중 **23e** (553 mg, 1.52 mmol) 의 용액에 1,4-디옥산 (1.52 mL, 6.06 mmol) 중 4 M 염산 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 1,4-디옥산 (1.52 mL, 6.06 mmol) 중 부가적 4 M 염산 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 30 min 동안 교반하고, 그 후 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물 (507 mg, 정량적 수율) 을 수득했다.

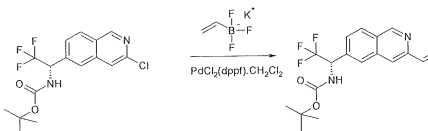


화합물 23g

[0592]

[0593]

디클로로메탄 (20 mL) 중 **23f** (507 mg, 1.52 mmol) 및 트리에틸아민 (0.84 mL, 6.08 mmol) 의 혼합물을 0°C 에서 교반하여 용액을 수득했다. 그 후 디클로로메탄 (4 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (497 mg, 2.28 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 24 h 에 걸쳐 RT 으로 데워지게 했다. 물 (200 mL) 을 첨가하고, 수성 층을 디클로로메탄 (3 x 100 mL) 으로 추출하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물 (816 mg) 을 수득했다. 이러한 잔류물을 디클로로메탄 (20 mL) 에 용해시키고, 0°C 로 냉각시키고, 그 후 트리에틸아민 (0.84 mL, 6.08 mmol) 그에 뒤이어 디클로로메탄 (4 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (497 mg, 2.28 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 72 h 에 걸쳐 RT 으로 데워지게 했다. 부가적 디-tert-부틸 디카르보네이트 (162 mg, 0.74 mmol) 를 첨가하고, 30 min 동안 교반을 계속하고, 그 후 물 (100 mL) 을 첨가하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 이소-헥산/에틸 아세테이트 9:1 내지 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 의 기울기 용리를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 25%) 을 오일로서 수득했다.



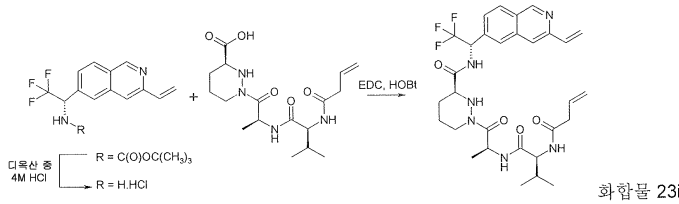
화합물 23h

[0594]

[0595]

n-프로판올 (6 mL) 중 **23g** (135 mg, 0.37 mmol) 의 용액에 칼륨 비닐트리플루오로보레이트 (55 mg, 0.412 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 (5.8 mg, 0.007 mmol) 및 트리에틸아민 (0.052 mL, 0.37 mmol) 을 첨가했다. 현탁액을 이베큐레이션하고, 질소로 3 회 퍼징하고, 그 후 2 h 동안 100°C 로 가열했다. 이 시간 후에 부가적 칼륨 비닐트리플루오로보레이트 (100 mg, 0.748 mmol) 를 첨가하고, 100°C 에서 16 h 동안 가열을 계속했다. 이 시간 후에, 부가적 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 (9 mg, 0.011 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 150°C 에서 90 min 동안 가열했다. 이 시간 후에 부가적 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 (9 mg, 0.011 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 150°C 에서 10 min 동안 가열했다. 물 (100 mL) 을 반응 혼합물에 첨가하고, 수성 층을 그 후 디에틸 에테르 (2 x 100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 나트륨 설페이트 위에서 건조

시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물 (132 mg, 정량적 수율) 을 수득했다.

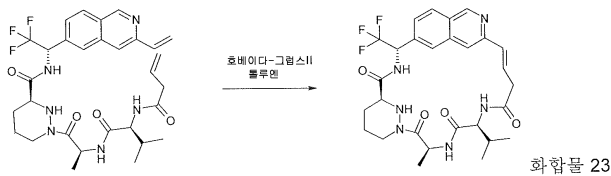


[0596]

[0597]

메탄올 (2 mL) 중 **23h** (132 mg, 0.37 mmol) 의 용액에 1,4-디옥산 (0.37 mL, 0.75 mmol) 중 4 M 염산을 첨가하고, 혼합물을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 1,4-디옥산 (3.0 mL, 6.08 mmol) 중 부가적 4 M 염산을 첨가하고, 2 h 동안 교반을 계속하고, 그 후 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 수득했다. 잔류물을 그 후 디에틸 에테르 (2 mL), 그에 뒤이어 아세토니트릴 (10 mL) 로부터 농축시키고, 이를 2 회 반복하여 (S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸아민 염산 염 (108 mg, 정량적 수율) 을 수득했다. 질소 하에 0°C 에서 아세토니트릴 (2 mL) 중 (S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에틸아민 염산 염 (108 mg, 0.374 mmol) 의 현탁액에 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 (138 mg, 0.37 mmol), *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (100 mg, 0.52 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (63 mg, 물 중 20 wt %, 0.37 mmol) 를 첨가했다. 결과적인 현탁액을 0°C 에서 15 min 동안 교반하고, 그 후 얼음-물 바쓰로부터 제거하고, RT 에서 16 h 동안 교반했다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.5 mL, 2.87 mmol) 을 첨가하고, 용액을 RT 에서 2.5 h 동안 교반하고, 부가적 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-부트-3-에노일아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 (69 mg, 0.19 mmol) 을 첨가하고, 교반을 계속했다. 1 h 후에, *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (134 mg, 0.70 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 1 시간 동안 교반했다.

이 시간 후에, 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (60 mL) 로 희석했다. 물 (50 mL) 을 첨가하고, 층들을 분리했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL) 로 재추출하고, 조합된 유기물을 그 후 암모늄 클로라이드 (2 x 50 mL) 로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해, 이소-헥산/에틸 아세테이트 9:1 내지 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 내지 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 및 마지막으로 이소-헥산/에틸 아세테이트 0:1 의 기울기 용리를 사용하여 정제했다. 이는 표제 화합물 (124 mg, 55%) 을 산출했다.

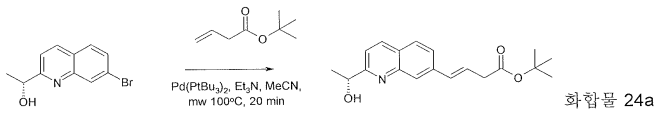


[0598]

[0599]

톨루엔 (69 mL) 중 **23i** (124 mg, 0.21 mmol) 의 용액에 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (13 mg, 0.02 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 115°C 에서 1.5 h 동안 가열했다. 부가적 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (13 mg, 0.02 mmol) 를 첨가하고, 120°C 에서 50 min 동안 가열을 계속했다. 부가적 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (13 mg, 0.02 mmol) 를 첨가하고, 120°C 에서 30 min 동안 가열을 계속했다. 이 시간 후에 혼합물을 RT 으로 냉각되게 하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트/아세톤 9:1 의 기울기를 사용하여 정제했다. 불순한 생성물 (28.3 mg) 을 수집하고, 이것을 추가로 분취용 TLC 에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 95:5 로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (4 mg, 3%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.7Hz, 3H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.74-2.01 (m, 5H), 2.73 (td, *J* = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.41 (*br* d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.48 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.84 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H). LCMS (*m/z*) 575.2 [M+H], Tr = 1.53 min.

[0600] 실시예 24



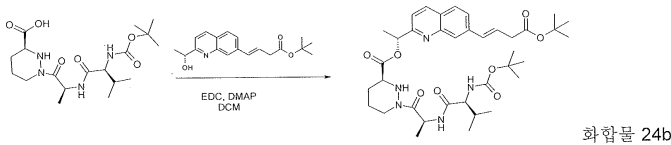
[0601]

[0602]

무수 아세트니트릴 (12 mL) 중 (R)-1-(7-브로모-퀴놀린-2-일)-에탄올 (295 mg, 1.17 mmol) 의 용액에 부트-3-엔산 *tert*-부틸 에스테르 (0.44 mL, 2.75 mmol), 비스(트리-*tert*-부틸포스핀)팔라듐(0) (25 mg, 0.049 mmol) 및 *N,N*-디시클로헥실메틸아민 (0.39 mL, 1.83 mmol) 을 첨가하고, 그 후 혼합물을 2 h 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 95:5 를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (348 mg, 95%) 을 백색 고체로서 수득했다.

[0603]

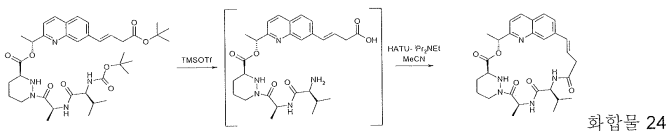
[0604]



디클로로메탄 (20 mL) 중 **24a** (363 mg, 1.16 mmol) 및 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 (505 mg, 1.26 mmol) 에 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (311 mg, 1.62 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (142 mg, 1.16 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 그 후 RT 에서 16 h 동안 교반했다. 혼합물에 포화 수성 암모늄 클로리드 용액 (100 mL) 을 첨가하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL) 으로 추출했다. 수성 상을 디클로로메탄 (20 mL) 으로 추가로 세정하고, 조합된 유기물을 브린 (50 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 (120 mL) 그 후 이소-헥산/에틸 아세테이트 7:3 (855 mL) 그 후 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:2 (540 mL) 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (357 mg, 44%) 을 백색 고체로서 수득했다.

[0605]

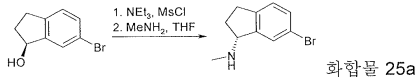
[0606]



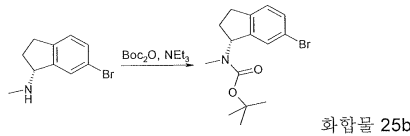
0°C 에서 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 **24b** (342 mg, 0.492 mmol) 의 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.18 mL, 0.96 mmol) 를 첨가하고, 담황색 용액을 0°C 에서 2.75 h 동안 교반했다. 부가적 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.073 mL, 0.45 mmol) 를 첨가하고, 교반을 1.33 h 동안 계속했다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.6 mL, 3.44 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하고, 그 후 진공 중에서 농축시켜 중간체 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 (R)-1-[7-((E)-3-카르복시-프로페닐)-퀴놀린-2-일]-에틸 에스테르 (266 mg, 0.45 mmol) 를 수득했다. 질소 하에 0°C 에서 아세트니트릴 (50 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 (R)-1-[7-((E)-3-카르복시-프로페닐)-퀴놀린-2-일]-에틸 에스테르 (266 mg, 0.45 mmol) 의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.343 mL, 1.971 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (262 mg, 0.70 mmol) 을 첨가했다. 혼합물을 0°C 에서 교반하고, RT 으로 16 h 에 걸쳐 데워지게 했다. 반응 혼합물에 2 M 수성 염산 용액 (20 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 수성 층을 디클로로메탄/메탄올 9:1 (2 x 100 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기물을 포화 나트륨 수소 카르보네이트 용액 (2 x 200 mL), 그 후 브린 (1 x 100 mL) 으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 97:3 내지 에틸 아세테이트/아세톤 94:6 의 기울기 용리를 사용하여 정제했다. 45 mg 의 불순한 생성물을 수집했고, 이것을 디에틸 에테르로 트리츄레이트하여 표제 화합물 (25.4 mg, 10%) 을 담황색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.99 (d, *J* = 6.48 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.7Hz, 3H), 1.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.85-2.08 (m, 4H),

2.75 (dd, $J = 2.9, 12.9$ Hz, 1H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.43 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.72 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.94 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 6.55 (dt, $J = 4.7, 16.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.3, 8.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 522.2 [M+H], Tr = 1.90 min.

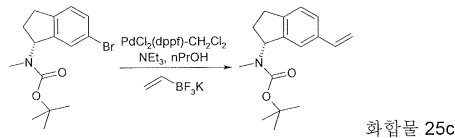
[0607] **실시예 25**



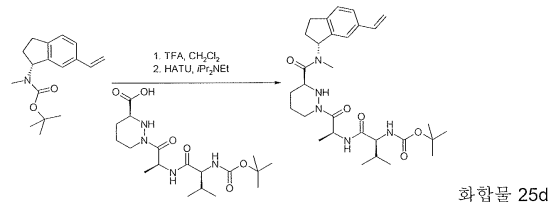
[0609] 무수 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 (S)-6-브로모-인단-1-올 (1.0462 g, 4.910 mmol, WO 2009/003719 에 기재된 바와 같이 제조됨) 의 냉각된 (-20°C) 용액을 후속적으로 트리에틸아민 (2.7 mL, 19.639 mmol) 및 메탄술포닐 클로리드 (760 μ L, 9.820 mmol) 로 처리했다. -30°C 에서 2.5 h 동안 교반 후에, 메틸아민 (테트라히드로 푸란 중 2 M, 25 mL, 50 mmol) 의 용액을 첨가했다. RT 에서 22.5 h 동안 교반 후에 반응 혼합물을 여과했다. 백색 고체를 디에틸 에테르로 행겼다. 여과물을 증발 건조시켜 표제 화합물 (1.11 g, 정량적 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0611] **25a** (1.11 g, 4.910 mmol) 의 용액을 후속적으로 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (1.714 g, 7.856 mmol) 및 트리에틸아민 (690 μ L, 4.91 mmol) 으로 처리했다. 25.5 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 9:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (1.4224 g, 89%) 을 백색 고체로서 회전이성질체의 혼합물로서 수득했다.

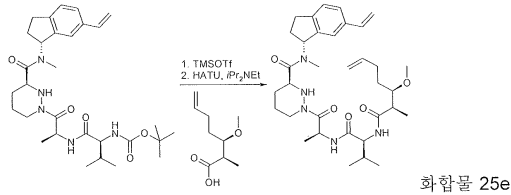


[0613] 무수 *n*-프로판올 (40 mL) 중 **25b** (1.4224 g, 4.363 mmol), [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 디클로로메탄 착물 (71.3 mg, 0.087 mmol), 칼륨 비닐트리플루오로보레이트 (701.3 mg, 5.236 mmol) 및 트리에틸아민 (610 μ L, 4.363 mmol) 의 용액을 30 min 동안 질소를 버블링시켜 통과시킴으로써 탈기했다. 적색 현탁액을 그 후 17.5 h 동안 환류시켰다. RT 으로 냉각 후, 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 디에틸 에테르 (2 x) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/디에틸 에테르 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (977.3 mg, 82%) 을 백색 고체로서 회전이성질체의 혼합물로서 수득했다.



[0615] 디클로로메탄 (20 mL) 중 **25c** (977.3 mg, 3.575 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 트리플루오로아세트산 (5 mL) 으로 처리했다. 30 min 동안 RT 에서 교반 후에 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류 트리플루오로아세트산을 톨루엔 (3 x) 으로 아제오트로프해내어 상응하는 암모늄 염을 분홍색 고체로서 수득했다. 아세트오닐릴 (60 mL) 중 미가공 암모늄 염, 미가공 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카

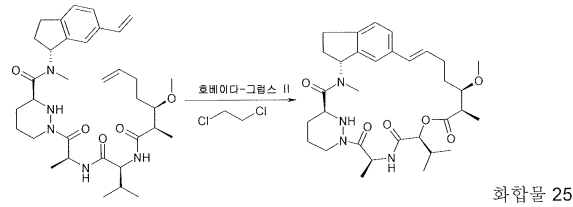
르복시산 (3.932 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (2.5 mL, 14.300 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 핵사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1.903 g, 5.005 mmol) 으로 처리했다. 20 h 동안 RT 에서 교반 후에, 반응물을 염산 (1 M, 100 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:2 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물을 혼합물로 수득했고, 이것을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수성 칼륨 카르보네이트로 세정했다. 유기물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 표제 화합물 (798.9 mg, 36%) 을 백색 고체로서 회전이성질체의 혼합물로서 수득했다.



[0616]

[0617]

화합물 25e 를 22e 와 동일한 방식으로 25d 를 1e 대신 사용하여 27% 수율로 회전이성질체의 착물 혼합물로서 제조했다.



[0618]

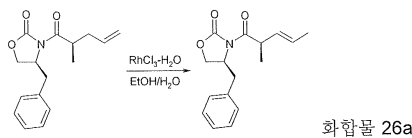
[0619]

디클로로에탄 (100 mL) 중 25e (238.3 mg, 0.390 mmol) 의 용액을 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (48.9 mg, 0.078 mmol) 로 처리했다. 1.5 h 동안 교반 환류 후에, 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 10 g Isolute 카트리지를 사용하여 에틸 아세테이트/메탄올 1:0 내지 95:5 의 연속적 기울기로 증력에 의해 용리하여 그에 뒤이어 분취용 TLC 에 의해 에틸 아세테이트/메탄올 97:3 (2 용리) 로 용리하여 정제하여 최종 화합물 (10.2 mg, 5%) 을 백색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 0.85-0.97 (m, 6H), 1.21-1.35 (m, 8H), 1.42-1.62 (m, 3H), 1.64-1.77 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.52 (dd, *J* = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.82-3.06 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.80-3.91 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 9.1, 8.2 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 5.44 (*app* pentet, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.10-6.30 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.13-7.28 (m, 2H). LCMS (*m/z*) 582.3 [M+H], Tr = 2.57 min.

[0620]

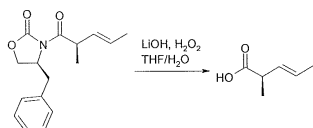
실시예 26



[0621]

[0622]

에탄올/물 (22 mL, 10:1) 중 (S)-4-벤질-3-((R)-2-메틸-펜트-4-에노일)-옥사졸리딘-2-온 (1.65 g, 6.04 mmol, *Synlett* 2002, 12, 2039-2040 에서와 같이 제조됨) 의 용액을 로뎀(III) 클로리드 히드레이트 (31.6 mg, 0.15 mmol) 로 처리했다. 85°C 에서 24 h 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/디에틸 에테르 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (892.7 mg, 54%) 을 무색 오일로서 수득했다.

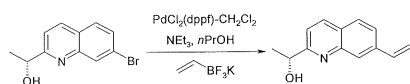


화합물 26b

[0623]

[0624]

테트라히드로푸란/물 (30 mL, 2:1) 중 **26a** (893 mg, 3.27 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 후속적으로 수소 퍼옥시드 (1.7 mL, 16.33 mmol, 물 중 30%) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (274 mg, 6.53 mmol) 로 처리했다. 1.5 h 동안 0°C 에서 교반 후에, 반응물을 나트륨 메타바이설파이트 (6.2 g, 32.66 mmol) 로 켄칭했다. RT 에서 40 min 동안 교반 후에, 혼합물을 염산 (2 M) 으로 산성화시키고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x) 으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 상 분리를 통해 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (307.1 mg, 82%) 을 무색 오일로서 수득했다.

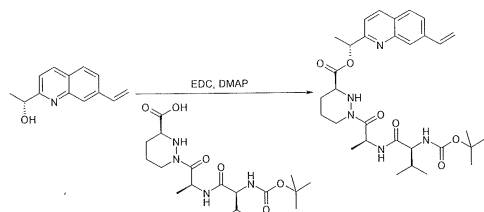


화합물 26c

[0625]

[0626]

화합물 **26c** 를 메틸-((R)-6-비닐-인단-1-일)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르와 동일한 방식으로 (R)-1-(7-브로모-퀴놀린-2-일)-에탄올을 ((R)-6-브로모-인단-1-일)-메틸-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 대신 사용하여 정량적 수율로 제조했다.

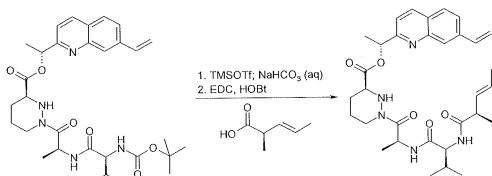


화합물 26d

[0627]

[0628]

디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (261.2 mg, 0.653 mmol), **26c** (108.4 mg, 0.544 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (79.7 mg, 0.653 mmol) 의 용액을 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (166.9 mg, 0.870 mmol) 로 처리했다. RT 에서 17 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:4 내지 0:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (139.6 mg, 44%) 을 백색 고체로서 수득했다.

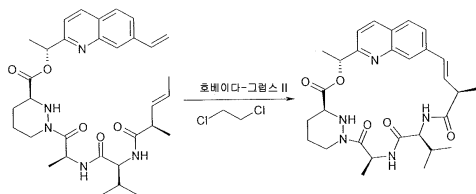


화합물 26e

[0629]

[0630]

무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 **26d** (139.6 mg, 0.240 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 트리메틸실릴 메탄술포네이트 (90 μ L, 0.480 mmol) 로 처리했다. 1.5 h 동안 0°C 에서 교반 후에, 반응물을 포화 나트륨 바이카르보네이트로 켄칭했다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 상 분리를 통해 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 중간체 아민을 수득했다. 아세트니트릴 (10 mL) 중 이러한 아민, (E)-*(R)*-2-메틸-펜트-3-엔산 (32.9 mg, 0.288 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (38.9 mg, 0.288 mmol) 의 용액을 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (64.4 mg, 0.336 mmol) 로 처리했다. RT 에서 17.5 h 동안 교반 후에 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (69.8 mg, 50%) 을 무색 오일로서 수득했다.



화합물 26

[0631]

[0632]

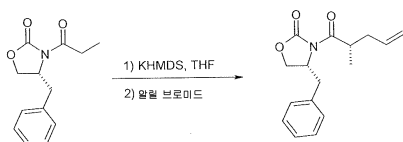
화합물 26 를 화합물 25 와 동일한 방식으로 **26e** 를 (S)-1-((S)-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-헵트-6-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐)-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산

메틸-((R)-6-비닐-인단-1-일)-아미드 대신 사용하여 4% 수율로 제조했다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ

0.94-1.00 (m, 6H), 1.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.67-1.80 (m, 5H), 1.85-2.07 (m, 3H), 2.76 (td, $J = 12.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 5.73 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.93 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.32-6.51 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 536.1 [M+H], Tr = 1.80 min.

[0633]

실시예 27



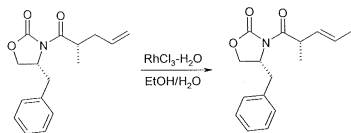
화합물 27a

[0634]

[0635]

무수 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 (R)-4-벤질-3-프로피오닐-옥사졸리딘-2-온 (3.00 g, 12.9 mmol) 의 냉각된 (-78°C) 용액을 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (19.3 mL, 19.3 mmol, 테트라히드로푸란 중 1 M) 로 처리했다.

0.45 h 동안 -78°C 에서 교반 후에, 혼합물을 알릴 브로마이드 (5.6 mL, 64.3 mmol) 로 처리했다. 2 h 동안 -40°C 에서 교반 후에, 반응물을 2 M 염산으로 켄칭했다. 수성물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Biotage 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (2.73 g, 78%) 을 무색 오일로서 수득했다.



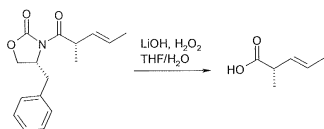
화합물 27b

[0636]

[0637]

에탄올/물 (22 mL, 10:1) 중 **27a** (2.73 g, 9.97 mmol) 의 용액을 로듐(III) 클로리드 히드레이트 (52 mg, 0.25 mmol) 로 처리했다. 85°C 에서 3 h 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다.

잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Biotage 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (1.76 g, 65%) 을 무색 오일로서 수득했다.

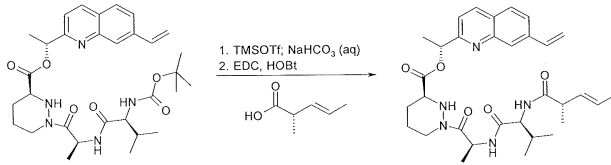


화합물 27c

[0638]

[0639]

테트라히드로푸란/물 (60 mL, 2:1) 중 **27b** (1.76 g, 6.44 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 후속적으로 수소 퍼옥사이드 (3.3 mL, 32.2 mmol, 물 중 30%) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (534 mg, 12.9 mmol) 로 처리했다. 2 h 동안 0°C 에서 교반 후에, 반응물을 나트륨 메타바이설페이트 (12.2 g, 64.4 mmol) 로 켄칭했다. RT 에서 1 h 동안 교반 후에, 혼합물을 2 M 염산으로 산성화시키고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 100 mL) 으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Biotage 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (463 mg, 63%) 을 무색 오일로서 수득했다.

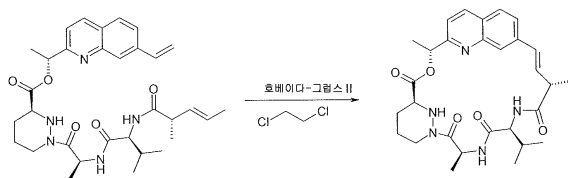


[0640] 화합물 27d

[0641] 무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 (R)-1-(7-비닐-퀴놀린-2-일)-에틸 에스테르 (380 mg, 0.65 mmol) 의 냉각된 (0℃) 용액을 트리메틸실릴 메탄술포네이트 (237 μL, 1.31 mmol) 로 처리했다. 1 h 동안 0 ℃ 에서 교반 후에, 반응물을 포화 나트륨 바이카르보네이트로 켄칭했다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출했다.

유기물을 분리하고, 조합하고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 중간체 아민 (305 mg) 을 수득했다. 아세트니트릴 (20 mL) 중 이러한 아민, **27c** (90 mg, 0.76 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (103 mg, 0.76 mmol) 의 용액을 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (170 mg, 0.89 mmol) 로 처리했다.

RT 에서 16 h 동안 교반 후에 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Biotage 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (236 mg, 65%) 을 무색 오일로서 수득했다.

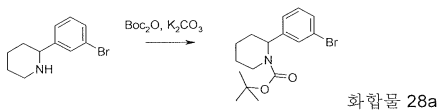


[0642] 화합물 27

[0643] 화합물 27 을 화합물 25 와 동일한 방식으로 **27d** 를 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-헵트-6-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산

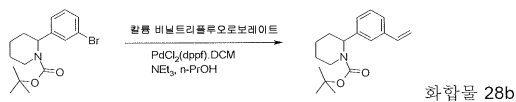
메틸-((R)-6-비닐-인단-1-일)-아미드 대신 사용하여 5% 수율로 제조했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.85-1.00 (m, 6H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.62-1.80 (m, 6H), 1.83-2.07 (m, 3H), 2.70-2.82 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 5.62-5.74 (m, 1H), 5.93 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.30-6.51 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.13-8.22 (m, 1H). LCMS (*m/z*) 536.2 [M+H], Tr = 2.15 min.

[0644] 실시예 28



[0645] 화합물 28a

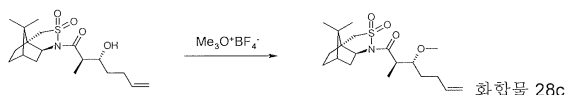
[0646] 칼륨 카르보네이트 (647 mg, 4.68 mmol) 및 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (716 mg, 3.28 mmol) 를 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(3-브로모-페닐)-피페리딘 (750 mg, 3.12 mmol) 에 첨가했다. RT 에서 밤새 교반 후에 물 (20 mL) 을 용액에 첨가했다. 결과적인 2상 용액을 유기 및 수성 상으로 분리했다. 수성 상을 디클로로메탄 (20 mL) 으로 역추출했다. 조합된 유기 상들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (1.03 g, 97%) 을 담황색 오일로서 수득했다.



[0647] 화합물 28b

[0648] 질소 분위기 하에 *n*-프로판올 (30 mL) 중 **28a** (1.03 g, 3.03 mmol) 및 할륨 비닐트리플루오로보레이트 (488 mg, 3.64 mmol) 의 용액에, 1,1'-비스(디페닐포스포)페로센디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄 부가생성물 (49 mg, 0.06 mmol) 및 트리에틸아민 (306 mg, 422 μL, 3.03 mmol) 을 첨가했다. 반응물을 가열 환류시키고, 3 h 동안 교반되게 두고, 그 후 RT 으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 결과적인 용액을 디에틸 에테르 (3 x 30 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의

단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (652 mg, 75%) 을 담황색 오일로서 수득했다.

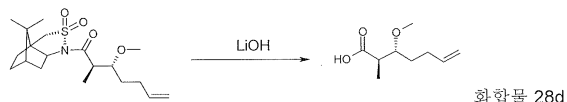


[0649]

무수 디클로로메탄 (7 mL) 중 (2R, 3R)-1-((1R,5S)-10,10-디메틸-3,3-디옥소-3람다*6*-티아-4-아자-트리시클로 [5.2.1.0*1,5*]테크-4-일)-3-히드록시-2-메틸-헵트-6-엔-1-온 (250 mg, 0.703 mmol) 의 용액을 제조하고, 트리 메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (208 mg, 1.406 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 15 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올 (1 mL), 그 후 2 M 염산 (20 mL) 및 포화 브린 (20 mL) 으로 처리했다.

[0650]

혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL) 로 추출하고, 추출물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 검을 수득했다. 검을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (223 mg, 86%) 을 무색 검으로서 수득했다.

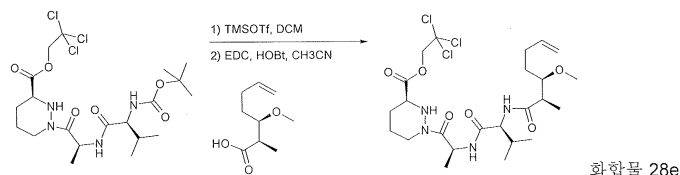


[0651]

물 (5 mL, 10 mmol) 중 2 M 리튬 히드록시드의 용액을 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 28c (223 mg, 0.60 mmol) 의 교반되는 용액에 첨가했다. 교반되는 혼합물을 60°C 로 15 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 부분적으로 증발시키고, 그 후 2 M 염산 (20 mL) 을 첨가했다. 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL) 로 추출했다.

[0652]

추출물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 검 (209 mg) 을 수득했다. 검을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (68 mg, 66%) 을 황색 검으로서 수득했다.

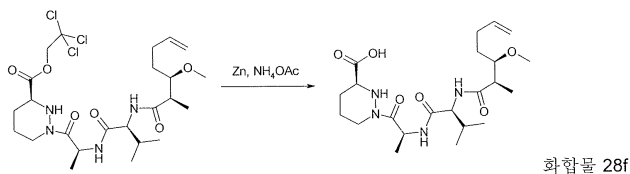


[0653]

무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부틸아미노)-프로피오닐]-헥사히드로피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르 (316 mg, 0.59 mmol) 의 용액을 질소 분위기 하에 0°C 로 냉각시키고, 그 후 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (160 μL, 0.885 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 에서 2 h 동안 교반하고, 그 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (413 μL, 2.36 mmol) 을 첨가하여 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부틸아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르를 수득했다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 아세트니트릴 (13 mL) 중 (2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-헵트-6-엔산 (162 mg, 0.94 mmol) 으로 용해시키고, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (250 mg, 1.32 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (220 mg, 1.32 mmol) 을 첨가했다.

[0654]

반응물을 RT 에서 15 h 동안 교반하고, 그 후 증발시켜 황색 오일을 수득했다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (425 mg, 77%) 을 백색 고체로서 수득했다.

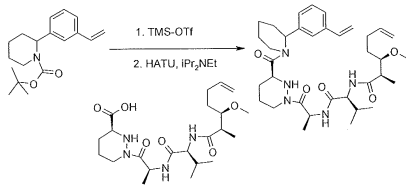


[0655]

테트라히드로푸란 (20 mL) 중 28e (425 mg, 0.725 mmol) 의 용액을 제조하고, 아연 분말 (0.48 g, 7.25 mmol) 그에 뒤이어 암모늄 아세테이트 (1 M, 5 mL, 5 mmol) 의 수성 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 15 h 동안 교반했다. 반응물을 하이플로-슈퍼셀을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트를 통해 세정했다. 혼합물을 염산 (2 M, 30 mL) 으로 처리하고, 층들을 분리했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (25 mL) 로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 브린으로 세정하고, 여과하고, 증발시켜 무색 검 (299 mg) 을 수득했고,

[0656]

이것을 추가 정제 없이 직접 사용했다.



화합물 28g

[0657]

[0658]

디클로로메탄 (15 mL) 중 2-(3-비닐-페닐)-피페리딘-1-카르복시산 *tert*-부틸 에스테르 (650 mg, 2.26 mmol) 의 용액을 0°C 로 냉각시키고, 그 후 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (569 μL, 3.39 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.6 mL, 5.24 mmol) 을 첨가하여 2-(3-비닐-페닐)-피페리딘을 황색 고체로서 수득했다. 고체를 **28f** (900 mg, 1.98 mmol) 와 함께 아세토니트릴 (20 mL) 에 재용해시켰다. 용액을 0°C 로 냉각시키고, 그 후 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1.05 g, 2.77 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.4 mL, 7.92 mmol) 을 첨가했다. 교반되는 반응 혼합물을 RT 으로 서서히 데워지게 했다.

2 h 후에, 용매를 증발시키고, 남은 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL) 에 용해시키고, 물 (3 x 30 mL) 로 세정했다. 유기물을 무수 나트륨 실레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.25 g, 100%) 을 황색 고체로서 수득했다.



화합물 28

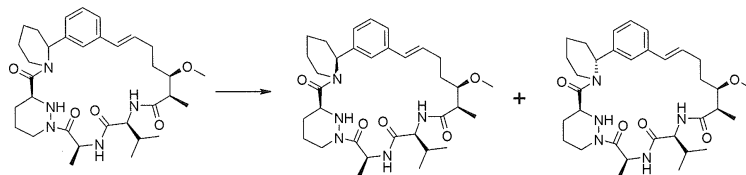
[0659]

[0660]

1,2-디클로로에탄 (550 mL) 중 **28g** (1.05 mg, 1.68 mmol) 의 교반되는 용액에 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (105 mg, 0.168 mmol) 를 첨가했다. 용액을 84°C 로 가열하고, 2.5 h 동안 교반되게 두었다. 용매를 증발시키고, 남은 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트/아세톤 1:0:0 내지 0:9:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제했다. 이 물질을 그 후 동일한 기울기를 사용하는 두번째 회의 실리카 겔 크로마토그래피에 적용하여 황색 고체를 수득했다. 최종 회의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 순수한 에틸 아세테이트를 사용하여 순전히 중력에 의해 용리하여 표제 화합물 (175 mg, 18%) 을 백색 고체로서 부분입체이성질체의 6:4 혼합물로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91-1.01 (m, 6H), 1.24-1.37 (m, 6H), 1.47-2.03 (m, 14H), 2.06 (s, 2H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.43-2.77 (m, 4H), 3.48 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.63-3.86 (m, 1H), 4.00 (*app* t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.53-4.65 (m, 1H), 5.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.27-6.50 (m, 2H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H). LCMS (*m/z*) 596.4 [M+H], Tr = 2.51 min.

[0661]

실시예 29 및 30



화합물 29

화합물 30

[0662]

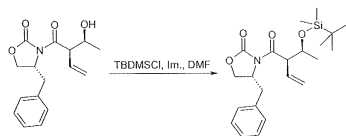
[0663]

화합물 28 (155 mg, 0.26 mmol) 을 아세토니트릴/물의 1:1 혼합물에 7.8 mg/mL 의 농도로 용해시켰다. 이 용액을 그 후 역상 HPLC 시스템 (Phenomenex Gemini 10μ 110A, 250 x 21.2 mm 칼럼을 갖춘) 을 통해 등용매 2:3 아세토니트릴/물을 사용하여 유속 20 mL/min 으로 용리했다. 혼합물을 2 가지 별개의 부분입체이성질체로 분해했다. 농축시 각각의 별개의 부분입체이성질체는 백색 고체를 산출했다. 각각의 이성질체의 입체화학은 확인되지 않았다. 용리된 첫번째 이성질체, 화합물 29 (15 mg, 10%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

0.89-1.05 (m, 8H), 1.20-1.44 (m, 10H), 1.51-1.79 (m, 3H), 1.83-1.99 (m, 4H), 2.03-2.27 (m, 3H), 2.33-2.67 (m, 3H), 2.76 (*app t*, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.09 (*app t*, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.22-3.38 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.39-5.53 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.09-6.23 (m, 1H), 6.30-6.55 (m, 2H), 6.99-7.23 (m, 4H). LCMS (m/z) 596.4 [M+H], Tr = 2.53 min.

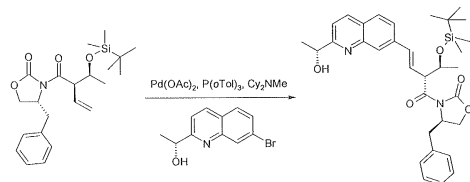
[0664] 용리된 두번째 이성질체, 화합물 30 (22 mg, 14%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ 0.98-1.04 (m, 6H), 1.26-1.38 (m, 7H), 1.62-1.80 (m, 5H), 1.83-2.00 (m, 4H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.36-2.51 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 4.00 (*app t*, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.55-4.66 (m, 1H), 5.41-5.53 (m, 1H), 5.97-6.06 (m, 1H), 6.10-6.22 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.38-6.49 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H). LCMS (m/z) 596.3 [M+H], Tr = 2.49 min.

[0665] **실시예 31**



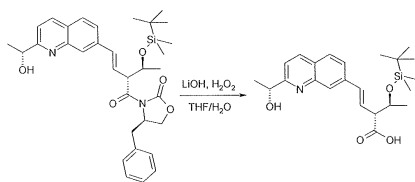
화합물 31a

[0666] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 (R)-4-벤질-3-[(R)-2-((S)-1-히드록시-에틸)-부트-3-에노일]-옥사졸리딘-2-온 (233.6 mg, 0.807 mmol, *Org. Lett.* 2007, 9, 1635-1638 에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 이미다졸 (241.7 mg, 3.551 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 *tert*-부틸디메틸실릴 클로리드 (158.2 mg, 1.049 mmol) 로 처리했다. 24 h 동안 RT 에서 교반 후에, 반응물을 포화 암모늄 클로리드로 켄칭했다. 수성 층을 디에틸 에테르 (2 x 20 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (294.6 mg, 90%) 을 무색 오일로서 수득했다.



화합물 31b

[0668] 무수 1,4-디옥산 (10 mL) 중 **31a** (294.6 mg, 0.730 mmol), (R)-1-(7-브로모-퀴놀린-2-일)-에탄올 (184.0 mg, 0.730 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (32.8 mg, 0.146 mmol), 트리-(*o*-톨루일)포스핀 (44.4 mg, 0.146 mmol) 의 용액을 *N,N*-디시클로헥실메틸아민 (250 μL , 1.168 mmol) 으로 처리했다. 100°C 에서 5 h 동안 교반 후에, 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 디클로로메탄 및 포화 나트륨 바이카르보네이트로 희석했다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 상 분리를 통해 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 7:3 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (230.8 mg, 55%) 을 무색 오일로서 수득했다.

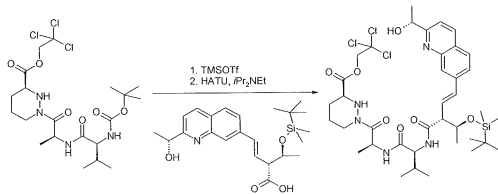


화합물 31c

[0670] 테트라히드로푸란/물 (15 mL, 2:1) 중 **31b** (230.8 mg, 0.401 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 후속적으로 수소 퍼옥시드 (30% 수성, 210 μL , 2.005 mmol) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (33.7 mg, 0.803 mmol) 로 처리했다. 2 h 동안 0°C 에서 교반 후에, 반응물을 나트륨 메타바이설파이트 (765 mg, 4.1 mmol) 로 켄칭했다.

[0671] 테트라히드로푸란/물 (15 mL, 2:1) 중 **31b** (230.8 mg, 0.401 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 후속적으로 수소 퍼옥시드 (30% 수성, 210 μL , 2.005 mmol) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (33.7 mg, 0.803 mmol) 로 처리했다. 2 h 동안 0°C 에서 교반 후에, 반응물을 나트륨 메타바이설파이트 (765 mg, 4.1 mmol) 로 켄칭했다.

3.5 h 동안 RT 에서 교반 후에 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 혼합물을 그 후 물로 희석하고, pH 를 칼륨 카르보네이트로 조정했다. 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 20 mL) 으로 세정하고, 2 M 염산으로 산성화시키고 (pH ~1) 그 후 디클로로메탄 (3 x 30 mL) 으로 추출했다. 모든 유기물을 조합하고, 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (69.8 mg, 42%) 을 백색 고체로서 수득했다.

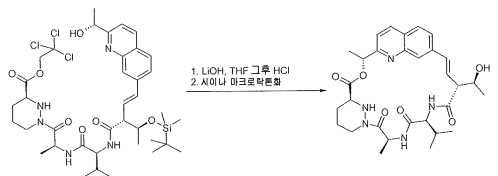


화합물 31d

[0672]

[0673]

화합물 31d 를 22e 와 동일한 방식으로 31c 를 (E)-4-[2-((R)-1-아세톡시-에틸)-퀴놀린-7-일]-2,2-디메틸-부트-3-엔산 대신 사용하여 46% 수율로 제조했다.



화합물 31

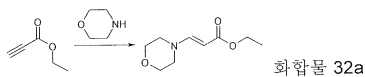
[0674]

[0675]

화합물 31 을 화합물 22 와 동일한 방식으로 31d 를 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-히드록시-에틸)-퀴놀린-7-일]-2,2-디메틸-부트-3-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 대신 사용하여 10% 수율로 제조했다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.22-1.44 (m, 4H), 1.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.68-1.77 (m, 4H), 1.89-2.08 (m, 3H), 2.71-2.84 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 8.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 5.68 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.94 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 16.5, 5.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 566.1 [M+H], Tr = 1.65 min.

[0676]

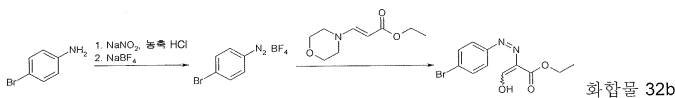
실시예 32



[0677]

[0678]

디클로로메탄 (50 mL) 중 에틸 프로피올레이트 (2 mL, 19.735 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액에 모르폴린 (1.7 mL, 19.435 mmol) 을 드롭방식으로 첨가했다. RT 에서 1.5 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 디클로로메탄/메탄올 20:1 로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (3.5034 g, 97%) 을 무색 오일로서 수득했다.

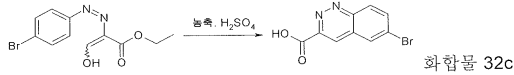


[0679]

[0680]

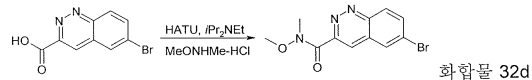
물 (30 mL) 중 4-브로모아닐린 (2.7 g, 15.7 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 후속적으로 농축 염산 (3.5 mL) 및 나트륨 니트라이트 (1.3 g, 18.840 mmol) 로 처리했다. 0°C 에서 20 min 후에, 농축 염산 (5.3 mL) 및 나트륨 테트라플루오로보레이트 (6.9 g, 62.847 mmol) 를 첨가했다. 0°C 에서 40 min 후에, 중간체 디아조늄

을 여과하고, 물, 메탄올 및 디에틸 에테르 (2.1021 g) 로 세정하고, 추가 정제 없이 사용했다. 아세트니트릴 (50 mL) 중 디아조늄 (7.762 mmol) 의 용액을 **32a** (1.6614 g, 8.970 mmol) 로 처리했다. RT 에서 1 h 후에, 실리카 겔을 첨가했다. RT 에서 16 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 9:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (1.9811 g, 85%) 을 고색조 (highly coloured) 고체로서 및 호변이성질체의 혼합물로서 수득했다.



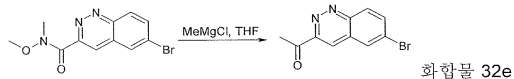
[0681]

농축 황산 (25 mL) 중 **32b** (1.9811 g, 6.623 mmol) 의 용액을 100°C 에서 3 h 동안 가열했다. 0°C 로 냉각 후에, 혼합물을 물 (150 mL) 로 희석하고, 갈색 고체를 여과해 냈다. 여과물을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL), 디클로로메탄 (2 x 50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 표제 화합물 (1.5094 g, 90%) 을 주황색 고체로서 수득했고, 이것은 정치시 어둡게 변했다.



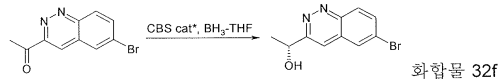
[0683]

아세트니트릴 (50 mL) 중 **32c** (1.5094 g, 5.964 mmol), *N,O*-디메틸히드록실아민 히드록로리드 (755.9 mg, 7.753 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (4.2 mL, 23.856 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (3.175 g, 8.350 mmol) 으로 처리했다. 6 h 동안 RT 에서 교반 후에, 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 1 M 염산 (60 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (1.4229 g, 81%) 을 밝은 황색 고체로서 수득했다.



[0685]

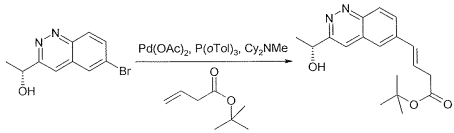
테트라히드로푸란 (50 mL) 중 **32d** (1.4229 g, 4.805 mmol) 의 냉각된 (-78°C) 용액을 메틸마그네슘 클로리드 (3.2 mL, 9.610 mmol, 디에틸 에테르 중 3 M) 로 처리했다. -78°C 에서 1 h 및 0°C 에서 3 h 후에, 반응물을 포화 암모늄 클로리드 (30 mL) 로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (751.5 mg, 62%) 을 황색 고체로서 수득했다.



[0687]

테트라히드로푸란 (30 mL) 중 **32e** (751.5 mg, 2.993 mmol) 의 용액을 (S)-(-)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 (3.6 mL, 3.592 mmol, 톨루엔 중 1 M) 으로 처리했다. RT 에서 10 min 후에 혼합물을 -60°C 로 냉각시키고, 보란-테트라히드로푸란 착물 (6 mL, 5.986 mmol, 테트라히드로푸란 중 1 M) 로 처리했다. -55°C 내지 -30°C 에서 1.5 h 후에, 반응물을 메탄올 (20 mL) 로 켄칭했다. RT 에서 16 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 3:2 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (345.0 mg, 45%) 을 황색 고체로서 수득했다.

[0688]

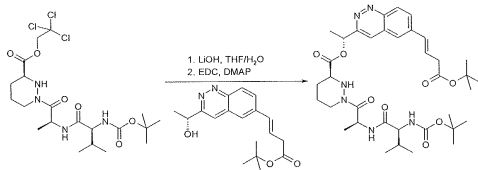


화합물 32g

[0689]

[0690]

무수 1,4-디옥산 (20 mL) 중 **32f** (345.0 mg, 1.363 mmol), 팔라듐 II 아세테이트 (61.2 mg, 0.273 mmol), 트리-(*o*-톨루일)포스핀 (83.1 mg, 0.273 mmol), 3-부텐산 *tert*-부틸 에스테르 (560 μ L, 3.407 mmol) 및 *N,N*-디시클로헥실메틸아민 (470 μ L, 2.181 mmol) 의 용액을 100 $^{\circ}$ C 에서 1.7 h 동안 가열했다. RT 으로 냉각 후 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 2:3 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (244.1 mg, 57%) 을 황색 고체로서 수득했다.

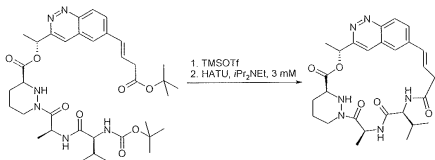


화합물 32h

[0691]

[0692]

테트라히드로푸란/물 (25 mL, 4:1) 중 **1e** (422.0 mg, 0.793 mmol) 의 냉각된 (0 $^{\circ}$ C) 용액을 리튬 히드록사이드 히드레이트 (67.0 mg, 1.587 mmol) 로 처리했다. 0 $^{\circ}$ C 에서 1.5 h 동안 교반 후에, 반응물을 1 M 염산 (20 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 그 후 잔류 트리클로로에탄올을 톨루엔 (3 x) 으로 아제오트로프해내어 중간체 산을 백색 고체로서 수득했고, 이것을 그 후 **32g** (244.1 mg, 0.793 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (97.0 mg, 0.793 mmol), *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (243.3 mg, 1.269 mmol) 및 디클로로메탄 (20 mL) 과 조합했다. RT 에서 16 h 동안 교반 후에, 반응물을 희석 염산으로 켄칭했다. 수성 층을 디클로로메탄 (30 mL) 으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 상 분리를 통해 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:2 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (164.4 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 30%) 을 황색 유리로서 수득했다.



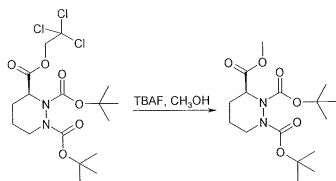
화합물 32

[0693]

[0694]

무수 디클로로메탄 (20 mL) 중 **32h** (164.4 mg, 0.236 mmol) 의 냉각된 (0 $^{\circ}$ C) 용액을 트리메틸실릴 메탄술포네이트 (170 μ L, 0.944 mmol) 로 처리했다. 1 h 동안 0 $^{\circ}$ C 에서 교반 후에, 반응물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (330 μ L, 1.888 mmol) 으로 켄칭하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 아세토니트릴 (80 mL) 중 미가공 아미노 산의 냉각된 (0 $^{\circ}$ C) 용액을 후속적으로 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (330 μ L, 1.888 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (125.6 mg, 0.330 mmol) 으로 처리했다. RT 에서 2.5 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 최종 화합물 (170.7 mg) 을 혼합물로서 수득했다. 역상 분취용 HPLC 에 의해 물/아세토니트릴 95:5 내지 0:100 의 기울기로 용리하여, 표제 화합물 (30.6 mg, 25%) 을 백색 고체로서 수득했다. 1 H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.66-2.07 (m, 8H), 2.68-2.81 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.76-3.89 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 4.53-4.67 (m, 1H), 5.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.36-6.51 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 523.1 [M+H], Tr = 1.65 min.

[0695] 실시예 33 및 34

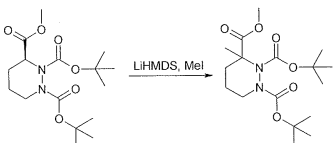


화합물 33a

[0696]

[0697] 테트라히드로푸란/메탄올 (50 mL, 1:1) 중 (S)-테트라히드로-피리다진-1,2,3-트리카르복시산 1,2-디-*tert*-부틸 에스테르 3-(2,2,2-트리클로로-에틸) 에스테르 (5.5297 g, 11.975 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 테트라부틸암모늄 플루오리드 (23.9 mL, 23.950 mmol, 테트라히드로푸란 중 1 M) 로 처리했다. RT 에서 24 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 포화 나트륨 바이카르보네이트에 용해시켰다. 수성 층을 디에틸 에테르 (50 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 9:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하고, 혼합된 분획을 추가로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (3.9765 g, 96%) 을 무색 오일로서 및 회전이성질체의 혼합물로서 수득했다.

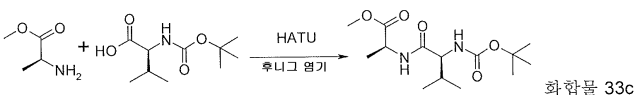
[0698]



화합물 33b

[0699] 무수 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 **33a** (1.4112 g, 4.097 mmol) 의 냉각된 (-78°C) 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (6.2 mL, 6.146 mmol, 테트라히드로푸란 중 1 M) 로 처리했다. 1.25 h 동안 -78°C 에서 교반 후에, 혼합물을 요오드메탄 (640 μL, 10.242 mmol) 으로 처리했다. -78°C 에서 1 h, 0°C 에서 1 h 및 RT 에서 1 h 동안 교반 후에, 반응물을 0°C 에서 pH 7 완충액으로 켄칭했다. 수성물을 디클로로메탄 (2 x 50 mL) 으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (760.7 mg, 52%) 을 무색 오일로서 및 회전이성질체의 혼합물로서 수득했다.

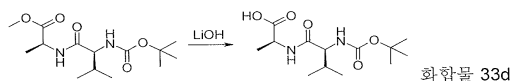
[0700]



화합물 33c

[0701] 아세토니트릴 (50 mL) 중 (S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (3.020 g, 13.908 mmol), (S)-2-아미노-프로피온산 메틸 에스테르 히드로클로리드 (1.9413 g, 13.908 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (17.1 mL, 55.632 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (7.403 g, 19.471 mmol) 으로 처리했다. RT 에서 6 h 동안 교반 후에, 반응물을 염산 (1 M, 100 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 3:2 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (4.0996 g, 97%) 을 백색 고체로서 수득했다.

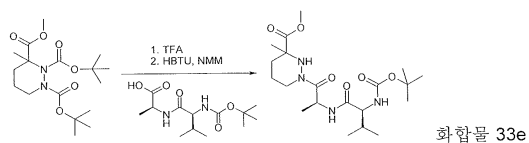
[0702]



화합물 33d

[0703] 테트라히드로푸란/물 (12 mL, 5:1) 중 **33c** (317.0 mg, 1.048 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 리튬 히드록시드 히드레이트 (88.0 mg, 2.096 mmol) 로 처리했다. 0°C 에서 2.5 h 동안 교반 후에, 반응물을 염산 (1 M, 30 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 30 mL) 으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 상 분리

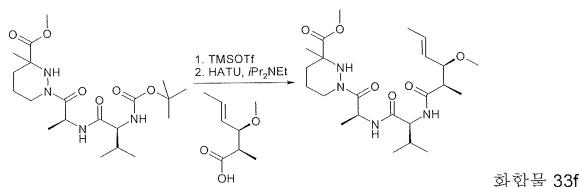
기를 통해 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 미가공 산을 백색 고체로서 수득했다.



[0704]

[0705]

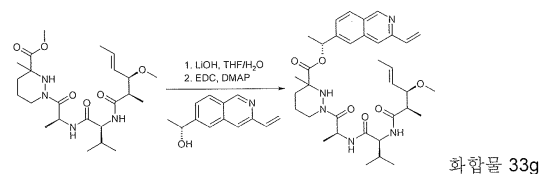
무수 디클로로메탄 (15 mL) 중 **33b** (376.0 mg, 1.049 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 트리플루오로아세트산 (5 mL) 으로 처리했다. 30 min 동안 0°C 및 2 h 동안 RT 에서 교반 후에, 트리플루오로아세트산 (4 mL) 을 첨가했다. 1 h 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류 트리플루오로아세트산을 톨루엔 (3 x) 으로 아제오트로프해내어 비스-트리플루오로아세트산 암모늄 염을 오프 화이트 고체로서 수득했다. 무수 디클로로메탄 (15 mL) 중 비스-트리플루오로아세트산 암모늄 염 및 이전 단계에서 제조된 미가공 (S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피온산의 냉각된 (0°C) 용액을 후속적으로 *N*-메틸모르폴린 (580 μL, 5.240 mmol) 및 0-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (596.2 mg, 1.572 mmol) 로 처리했다. 19 h 동안 RT 에서 교반 후에, 반응물을 염산 (1 M, 30 mL) 으로 켄칭했다. 수성물을 디클로로메탄 (2 x 30 mL) 으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트로 세정하고, 상 분리기를 통해 여과했다. 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:2 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (373.1 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 83%) 을 백색 거품으로서 및 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득했다.



[0706]

[0707]

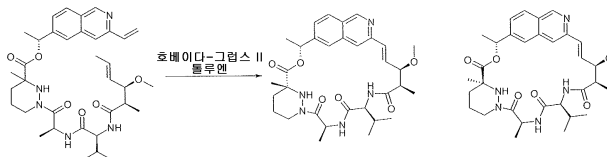
무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 **33e** (373.1 mg, 0.871 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 트리메틸실릴 메탄술포네이트 (310 μL, 1.741 mmol) 로 처리했다. 1 h 동안 0°C 에서 교반 후에, 반응물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (610 μL, 3.484 mmol) 으로 켄칭하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 무수 아세토니트릴 (15 mL) 중 미가공 아민 및 (E)-2(R,3R)-3-메톡시-2-메틸-헥스-4-엔산 (137.8 mg, 0.871mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 후속적으로 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (610 μL, 3.484 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암모늄 (463.7 mg, 1.219 mmol) 으로 처리했다. RT 에서 18 h 동안 교반 후에, 반응물을 염산 (1 M, 30 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 포화 나트륨 바이카르보네이트 (20 mL) 로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:2 내지 1:4 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (332.2 mg, 81%) 을 무색 고체로서 및 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득했다.



[0708]

[0709]

화합물 **33g** 를 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (R)-1-[6-((E)-3-*tert*-부톡시카르보닐-프로페닐)-신놀린-3-일]-에틸 에스테르와 동일한 방식으로 **33f** 및 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올을 **1e** 및 (E)-4-[3-((R)-1-히드록시-에틸)-신놀린-6-일]-부트-3-엔산 *tert*-부틸 에스테르 대신 사용하여 2 개의 단계에 걸쳐 30% 수율로 제조했다.



화합물 33 화합물 34

[0710]

[0711]

톨루엔 (70 mL) 중 **33g** (136.2 mg, 0.214 mmol) 의 용액을 20 min 동안 N₂ 기체를 버블링시켜 통과시킴으로써 탈기했다. 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (27 mg, 0.043 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 2.5 h 동안 환류시켰다. 더 많은 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (20 mg) 를 첨가하고, 1 h 동안 교반 환류 후에, 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 내지 10:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 2 가지 부분입체이성질체를 별개의 혼합물로 수득했다. 2 개의 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 10 g Isolute 카트리지를 사용하여 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 내지 10:1 의 연속적 기울기로 중력에 의해 용리하여 정제하여 더욱 극성인 부분입체이성질체 (19.7 mg, 15%) 를 백색 고체로서 수득했다. 덜 극성인 부분입체이성질체를 추가로 분취용 TLC 에 의해 에틸 아세테이트 (4 용리) 로 용리하고, 후속적 분취용 TLC 에 의해 이소-헥산/아세톤 7:3 (2 용리) 로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (7.6 mg, 6%) 을 백색 고체로서 수득했다. 상대적 입체화학은 배정되지 않았다.

[0712]

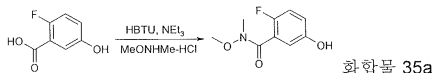
더욱 극성인 부분입체이성질체 화합물 33: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.83-1.07 (m, 7H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.96-2.15 (m, 3H), 2.64 (dd, J = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 2.70-2.84 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 4.00 (app t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.58-4.69 (m, 1H), 6.00 (dd, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H), 6.22 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.13-7.23 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.47 (s, 1H). LCMS (m/z) 594.3 [M+H], Tr = 1.87 min.

[0713]

덜 극성인 부분입체이성질체 화합물 34: ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ -0.51- -0.39 (m, 5H), -0.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.25-0.34 (m, 4H), 0.38-0.45 (m, 1H), 0.81-1.02 (m, 2H), 1.14-1.42 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 4.32 (app pentet, J = 7.1 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 16.1, 8.9 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H). LCMS (m/z) 594.3 [M+H], Tr = 1.83 min.

[0714]

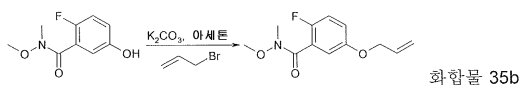
실시예 35



[0715]

[0716]

디클로로메탄 (35 mL) 중 2-플루오로-5-히드록시-벤조산 (1.0051 g, 6.438 mmol), *N,O*-디메틸히드록실아민 히드록로리드 (1.2560 g, 12.856 mmol) 및 트리에틸아민 (3.6 mL, 25.752 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 *O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (3.663 g, 9.658 mmol) 로 처리했다. RT 에서 20 h 동안 교반 후에, 반응물을 0°C 에서 염산 (2 M, 30 mL) 으로 켄칭했다. 에멀전을 셀라이트에서 여과하고, 그 후 수성 층을 디클로로메탄 (50 mL) 으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 상 분리를 통해 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 톨루엔/디에틸 에테르 1:0 내지 1:2 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (260.5 mg, 20%) 을 무색 오일로서 수득했다.

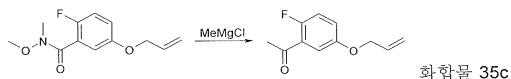


[0717]

[0718]

아세톤 (20 mL) 중 **35a** (260.5 mg, 1.308 mmol) 의 용액을 후속적으로 칼륨 카르보네이트 (903.8 mg, 6.539 mmol) 및 알릴브로미드 (340 μL, 3.924 mmol) 로 처리했다. RT 에서 24 h 동안 교반 후에, 반응물을 물

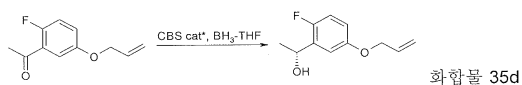
(20 mL) 로 켄칭했다. 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 30 mL) 으로 추출했다. 유기물을 조합하고, 상 분리를 통해 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 3:2 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (289.7 mg, 92%) 을 무색 오일로서 수득했다.



[0719]

테트라히드로푸란 (10 mL) 중 **35b** (289.7 mg, 1.210 mmol) 의 냉각된 (-78°C) 용액을 메틸마그네슘 클로리드 (810 μ L, 2.422 mmol, 디에틸 에테르 중 3 M) 로 처리했다. -78°C 에서 1.25 h, 0°C 에서 2 h 및 RT 에서 16 h 후에, 메틸마그네슘 클로리드 (810 μ L, 2.422 mmol, 디에틸 에테르 중 3 M) 를 첨가했다. -78°C 에서 2.5 h 및 RT 에서 1.2 h 후에, 반응물을 실리카 겔로 켄칭하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 9:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (196.7 mg, 84%) 을 무색 오일로서 수득했다.

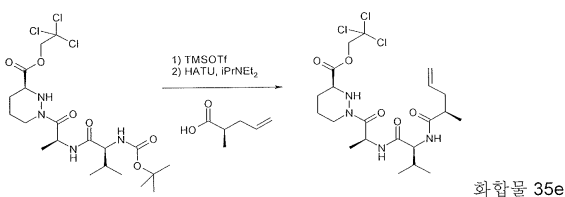
[0720]



[0721]

테트라히드로푸란 (15 mL) 중 **35c** (196.7 mg, 1.013 mmol) 의 용액을 (S)-(-)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 (1.2 mL, 1.215 mmol, 톨루엔 중 1 M) 으로 처리했다. RT 에서 10 min 후에 혼합물을 -50°C 로 냉각시키고, 보관 테트라히드로푸란 착물 (2.1 mL, 2.026 mmol, 테트라히드로푸란 중 1 M) 로 처리했다. -50°C 내지 -40°C 에서 1.5 h 후에, 반응물을 메탄올 (6 mL) 로 켄칭했다. RT 에서 22 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (179.4 mg, 90%) 을 백색 고체로서 수득했다.

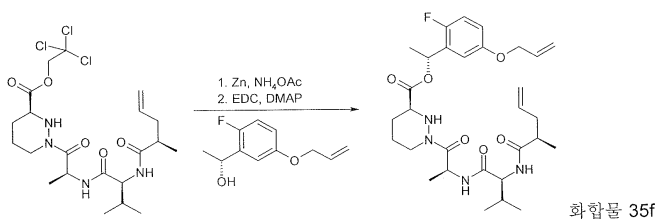
[0722]



[0723]

무수 디클로로메탄 (40 mL) 중 **1e** (1.9973 g, 3.755 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (1.4 mL, 7.510 mmol) 로 처리했다. 0°C 에서 30 min 후에, 반응 혼합물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (2.6 mL, 15.020 mmol) 으로 처리하고, 휘발물을 진공 중에서 제거하여 상응하는 아민을 수득했다. 아세트니트릴 (50 mL) 중 이러한 아민, (E)-(2R, 3R)-2-메틸헥스-6-엔산 (428.6 mg, 3.755 mmol, *Synlett* 2002, 12, pp2039-2040 에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (2.6 mL, 15.020 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1.999 g, 5.257 mmol) 으로 처리했다. RT 에서 20 h 동안 교반 후에, 반응물을 염산 (1 M, 100 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 포화 나트륨 바이카르보네이트로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:4 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (1.6735 g, 84%) 을 갈색 거품으로서 수득했다.

[0724]



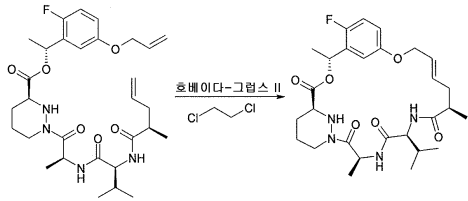
[0725]

테트라히드로푸란 (20 mL) 중 **35e** (534.7 mg, 1.013 mmol) 의 용액을 후속적으로 아연 분말 (1.457 g, 22.286

[0726]

mmol) 및 물 (5 mL) 중 암모늄 아세테이트 (1.171 g, 15.195 mmol) 의 용액으로 처리했다. RT 에서 24 h 동안 교반 후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 고체를 포화 칼륨 바이셀레이트 및 에틸 아세테이트 로 헹궜다. 여과물의 pH 를 2 M 염산으로 조정하고, 그 후 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 로 추출 했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 셀레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다.

잔류 아세트산을 톨루엔 (3x) 으로 아제오토프로해내어 상응하는 산을 백색 고체로서 수득했다. 디클로 로메탄 (15 mL) 중 미가공 산, (R)-1-(5-알릴옥시-2-플루오로-페닐)-에탄올 (179.4 mg, 0.914 mmol) 및 4-디메 틸아미노피리딘 (123.7 mg, 1.013 mmol) 의 용액을 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클 로리드 (310.8 mg, 1.621 mmol) 로 처리했다. RT 에서 20 h 동안 교반 후에, 반응물을 0°C 에서 염산 (2 M, 15 mL) 으로 킨칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 셀레이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래 피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:3 의 연속적 기울기로 용 리하여 정제하여 표제 화합물 (310.5 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 59%) 을 백색 고체로서 수득했다.



화합물 35

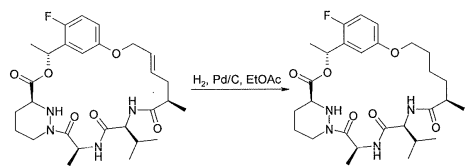
[0727]

[0728]

디클로로에탄 (180 mL) 중 **35f** (310.5 mg, 0.540 mmol) 의 용액을 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (67.7 mg, 0.108 mmol) 로 처리했다. 2 h 동안 교반 환류 후에, 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 연속적 기울기로 용리하여, 그 후 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 연속적 기울기로 증력에 의해 용리하여 정제하여 표제 화합물 (109.9 mg) 을 혼합물로 수득했다. 분취용 TLC 에 의해 이소-헥산/아세톤 3:1 (3 용리) 로 용리하여, 그에 뒤이어 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/아세톤 1:0 내지 3:2 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (58.7 mg, 20%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 0.85-0.97 (m, 6H), 1.17-1.22 (m, 3H), 1.28-1.39 (m, 4H), 1.44-1.63 (m, 6H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 3H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.89 (app t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40-4.60 (m, 2H), 5.32 (app pentet, J = 6.9 Hz, 1H), 5.62-5.74 (m, 1H), 5.77-5.89 (m, 1H), 6.02 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76-6.85 (m, 2H), 7.01 (app t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H). LCMS (m/z) 547.2 [M+H], Tr = 2.39 min.

[0729]

실시예 36



화합물 36

[0730]

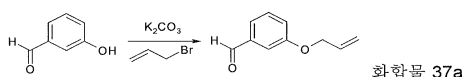
[0731]

에틸 아세테이트 (5 mL) 중 화합물 35 (44.0 mg, 0.080 mmol) 의 용액에 탄소 담지 팔라듐 (10%, 5 mg) 을 첨 가했다. 분위기를 산소로 퍼징했다. RT 에서 수소 분위기 하에 2.5 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 20 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/아 세톤 1:0 내지 3:2 의 연속적 기울기로 용리하여, 그에 뒤이어 분취용 TLC 에 의해 이소-헥산/아세톤 3:2 로 용 리하여 정제하여 최종 화합물 (19.0 mg, 43%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.99 (m, 8H), 1.14-1.22 (m, 4H), 1.26-1.42 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.52-1.84 (m, 8H), 2.28-2.42 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.75-4.10 (m, 4H), 4.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.26 (app pentet, J = 7.1 Hz, 1H), 6.02 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75-6.86 (m, 2H), 6.95-7.12 (m, 2H). LCMS (m/z) 549.3 [M+H], Tr = 2.54 min.

[0732]

실시예 37: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-2,14-디이소프로필-18-메톡시-11,17-디메틸-22-옥사-3,9,12,15,28-펜

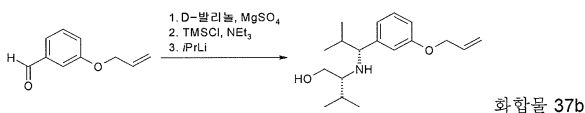
타아자-트리시클로[21.3.1.1*5,9*]옥타코사-1(27),19,23,25-테트라엔-4,10,13,16-테트라온



[0733]

[0734]

37a 를 **35b** 와 동일한 방식으로 3-히드록시벤즈알데히드를 2-플루오로-5-히드록시-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드 대신 사용하여 78% 수율로 제조했다.



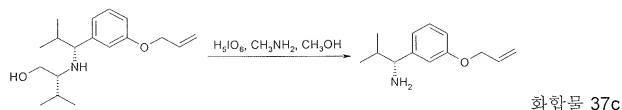
[0735]

[0736]

디클로로메탄 (40 mL) 중 **37a** (1.36 g, 8.434 mmol) 및 마그네슘 설페이트 (5 g) 의 냉각된 (0°C) 현탁액을 D-발리놀 (870.0 mg, 8.434 mmol) 로 처리했다. 0°C 내지 RT 에서 23 h 동안 교반 후에, 혼합물을 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 무수 디클로로메탄 (40 mL) 에 용해시키고, 후속적으로 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.277 mmol) 및 트리에틸실릴 클로리드 (9.3 mL, 9.277 mmol, 디클로로메탄 중 1 M) 의 용액으로 처리했다. RT 에서 24 h 동안 교반 후에, 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르/이소-헥산 (100 mL, 1:1) 으로 트리츄레이트했다. 백색 고체를 여과해 내고, 여과물을 증발 건조시켜 중간체 이민을 수득했다. 질소 라인 (line) 및 첨가 깔대기를 갖춘 냉각된 (-40°C) 3-목 둥근 바닥 플라스크 내에 무수 디에틸 에테르 (25 mL) 및 이소-프로필리튬 (29 mL, 20.242 mmol, 헥탄 중 0.7 M) 의 용액을 도입했다. 이 혼합물에, 무수 디에틸 에테르 (25 mL) 중 이민의 용액을 15 min 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. -40°C 에서 2.5 h 동안 교반 후에, 반응물을 염산 (2 M, 50 mL) 으로 켄칭하고, 혼합물을 RT 으로 데워지게 했다. 산성 수성 층을 0°C 에서 NaOH 펠렛으로 염기성화시키고, 그 후 디에틸 에테르 (2 x) 로 추출했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (470.1 mg, 3 개의 단계에 걸쳐 19%) 을 무색 오일로서 수득했다.

[0737]

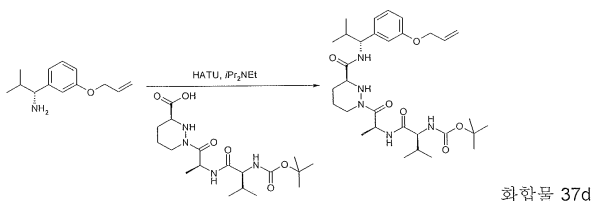
[0738]



메탄올 (10 mL) 및 수성 메틸아민 (3 mL, 물 중 40 wt%) 중 **37b** (470.1 mg, 1.613 mmol) 의 용액을 과요오드산 (1.213 g, 5.323 mmol) 으로 처리했다. 24 h 동안 RT 에서 교반 후에 더 많은 수성 메틸아민 (4 mL, 물 중 40 wt%) 및 과요오드산 (1.213 g, 5.323 mmol) 을 첨가했다. 17 h 동안 RT 에서 교반 후에 혼합물을 셀라이트 위에서 여과하고, 고체를 메탄올로 행겼다. 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 물 및 디에틸 에테르 사이에서 분할했다. 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하고, 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 25 g Isolute 카트리지를 사용하여 에틸 아세테이트로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (191.8 mg, 58%) 을 연황색 오일로서 수득했다.

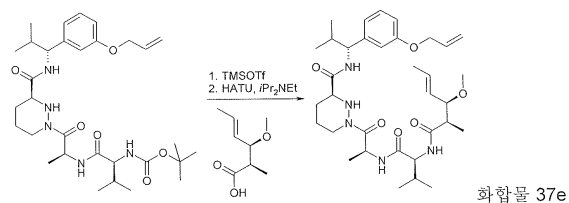
[0739]

[0740]



아세토니트릴 (15 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (324.4 mg, 0.810 mmol), **37c** (166.3 mg, 0.810 mmol) 및 N,N-디이소프로필 에틸아민 (560 μL, 3.240 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액을 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (431.2 mg, 1.134 mmol) 으로 처리했다. RT 에서 20 h 동안 교반 후에, 반응물을 0 °C 에서 염산 (2 M, 25 mL) 으로 켄칭했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x) 로 추출

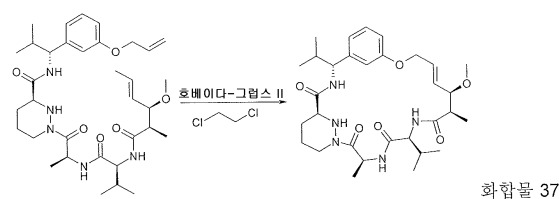
했다. 유기물을 조합하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 휘발물을 진공 중에서 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 50 g Isolute 카트리지를 사용하여 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 0:1 의 연속적 기울기로 용리하여 정제하여 표제 화합물 (230.5 mg, 48%) 을 고체로서 수득했다.



[0741]

화합물 37e 를 1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-헥스-4-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-3-메틸-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 메틸 에스테르와 동일한 방식으로 37d 를 1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-3-메틸-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 메틸 에스테르 대신 사용하여 2 개의 단계에 걸쳐 30% 수율로 제조했다.

[0742]



[0743]

화합물 37 를 25 와 동일한 방식으로 37e 를 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-헥트-6-에노일아미노)-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 메틸-((R)-6-비닐-인단-1-일)-아미드 대신 사용하여 43% 수율로 제조했다. ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 0.74-0.91 (m, 12H), 1.15 (d, *J* =

[0744]

7.1 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.40-1.64 (m, 3H), 1.71-1.88 (m, 3H), 1.98 (*app* sextet, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.38-3.53 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 4.10 (*app* t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.42 (qd, *J* = 10.0, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (*app* t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.23 (*app* t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.69-5.90 (m, 2H), 6.77-6.90 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 586.3 [M+H], Tr = 2.34 min.

[0745]

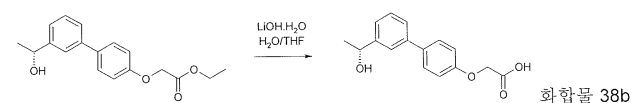
실시예 38



[0746]

1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 중 (R)-1-(3-브로모-페닐)-에탄올 (201 mg, 1.00 mmol), 4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)벤젠보론산 (Acros Organics, 224 mg, 1.00 mmol) 의 혼합물에 칼륨 카르보네이트 (276 mg, 2.00 mmol) 및 물 (1 mL) 을 첨가했다. 혼합물을 RT 에서 교반하고, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (58 mg, 0.05 mmol) 을 첨가하고, 그 후 반응 혼합물을 100°C 에서 마이크로웨이브 반응기 내에서 30 min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 그 후 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 층들을 분리하고, 유기물을 물 및 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 9:1 내지 7:3 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 76%) 을 오일로서 수득했다.

[0747]

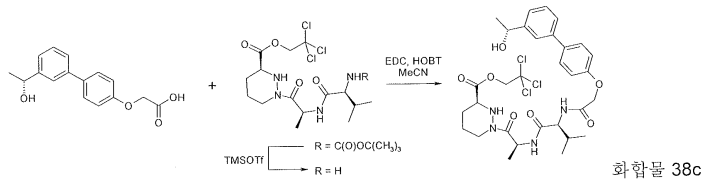


[0748]

테트라히드로푸란 (4 mL) 중 38a (230 mg, 0.77 mmol) 의 용액을 5°C 에서 질소 하에 교반하고, 리튬 히드록사이드 모노히드레이트 (92 mg, 1.54 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 5°C 에서 2 h 동안 및 그 후 RT 에서 밤새 교반했다. 용액을 2 M 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 x) 로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 물 및 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물 (175

[0749]

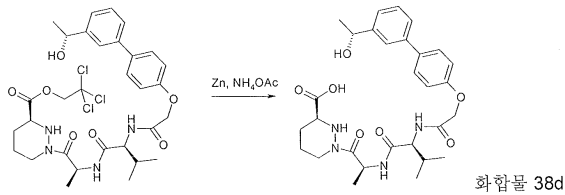
mg, 84%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0750]

[0751]

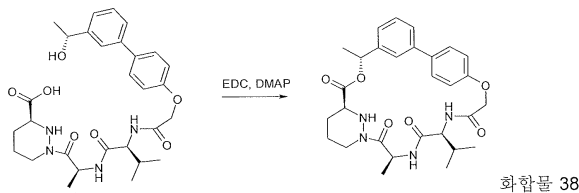
디클로로메탄 (15 mL) 중 **1e** (372 mg, 0.70 mmol) 의 용액을 질소 하에 얼음-물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.18 mL, 1.05 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 1 시간 동안 교반했다. 차가운 포화 수성 나트륨 수소 카르보네이트 용액 (15 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 15 min 동안 교반했다. 유기 층을 분리하고, 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (0.70 mmol) 를 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 아세트니트릴 (15 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사하이드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (0.70 mmol) 의 용액을 질소 하에 0°C 에서 교반했다. **38b** (175 mg, 0.64 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (123 mg, 0.64 mmol, 20 wt.% 이상의 물로 습윤화됨), 그에 뒤이어 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (173 mg, 0.90 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 용액을 물 (3 x) 그에 뒤이어 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:2 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제했다. 생성물을 디에틸 에테르로 트리츄레이트하고, 건조시켜 표제 화합물 (367 mg, 83%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0752]

[0753]

테트라히드로푸란 (10 mL) 중 **38c** (343 mg, 0.50 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 아연 분말 (715 mg, 11 mmol) 그에 뒤이어 물 (5 mL) 중 암모늄 아세테이트 (578 mg, 7.50 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 질소 하에 70 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 및 2 M 수성 염산으로 세정했다. 여과물을 2 M 수성 염산으로 pH 2 로 산성화시키고, 고체 나트륨 클로리드를 첨가하여 수성 층을 포화시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 에틸 아세테이트 추출물을 조합하고, 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x) 과 동시-증발시켜 표제 화합물 (237 mg, 86%) 을 백색 분말로서 수득했다.



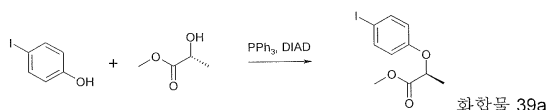
[0754]

[0755]

디클로로메탄 (180 mL) 중 **38d** (100 mg, 0.18 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 4-디메틸아미노피리딘 (33 mg, 0.27 mmol) 및 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (104 mg, 0.54 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 18 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:2 내지 0:1 의 기울기를 사용하여, 그에 뒤이어 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트/아세톤 4:1 의 기울기를 사용하여 정제했다. 잔류물을 디클로로메탄과 동시-증발시키고, 그 후 디에틸 에테르로 트리츄레이트하여 고체를 수득했다. 고체를 에테르로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물 (8 mg, 9%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) 0.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.54-1.80 (m, 5H), 1.82-2.10 (m, 3H), 2.52-2.63 (m, 1H), 3.29-3.62 (m, 2H), 4.07 (*app t*, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (*br d*, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.67 (ABq, Δd_{AB} = 0.12, *J*_{AB} = 16.0 Hz, 2H), 4.88-5.01 (m, 1H), 5.93-6.00 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.15-7.53 (m, 6 H). LCMS (*m/z*) 537.2 [M+H], Tr = 2.34 min.

[0756] 실시예 39

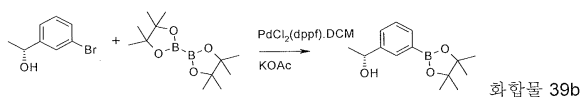


[0757]

[0758]

테트라히드로푸란 (40 mL) 중 4-요오드 페놀 (2.2 g, 10.0 mmol), (R)-2-히드록시-프로피온산 메틸 에스테르 (0.95 mL, 10.0 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.62 g, 10.0 mmol) 의 용액을 제조했다. 디이소프로필 아조디 카르복실레이트 (2.0 mL, 10 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 반응물을 -5°C 에서 1 시간 동안, 그 후 RT 에서 2 h 동안 교반했다. 테트라히드로푸란을 증발시키고, 디에틸 에테르/이소-헥산 (1:10, 50 mL) 을 첨가했다.

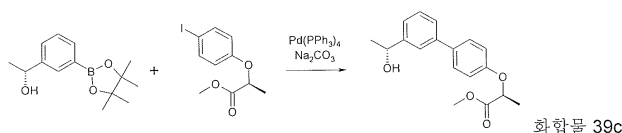
혼합물을 RT 에서 10 min 동안 교반하고, 여기서 침전물이 형성되었다. 여과물을 옮겨 붓고 (decanted off), 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 20:1 내지 10:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.02 g, 66%) 을 오일로서 수득했다.



[0759]

[0760]

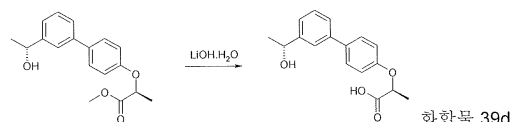
(R)-1-(3-브로모페닐)-에탄올 (1.0 g, 4.97 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (1.39 g, 5.47 mmol), 1,1'비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄 부가생성물 (203 mg, 0.249 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (976 mg, 9.94 mmol) 를 1,4-디옥산 (10 mL) 에 용해시키고, 반응물을 가열 환류시키고, 3 일에 걸쳐 교반되게 두었다. 반응물을 RT 으로 냉각되게 하고, 그 후 하이플로 (Hyflo) 패드를 통해 여과했다. 패드를 그 후 에틸 아세테이트로 세정하고, 조합된 유기물을 그 후 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (936 mg, 76%) 을 담황색 오일로서 수득했다.



[0761]

[0762]

1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 중 39b (496 mg, 2.00 mmol) 및 39a (612 mg, 2.00 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 2 M 수성 나트륨 카르보네이트 (4 mL) 의 용액 그에 뒤이어 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (116 mg, 0.1 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C 에서 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 에틸 아세테이트 추출물을 조합하고, 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 17:3 내지 1:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (253 mg, 42%) 을 검으로서 수득했다.

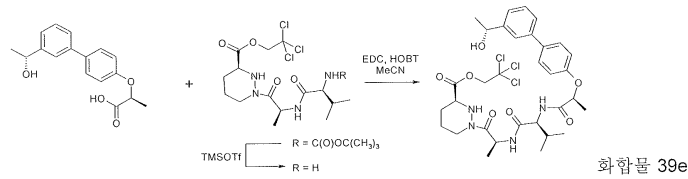


[0763]

[0764]

테트라히드로푸란 (4 mL) 중 39c (250 mg, 0.83 mmol) 의 용액을 5°C 에서 질소 하에 교반했다. 물 (1 mL) 중 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (42 mg, 1.00 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 5°C 에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 2 M 수성 염산으로 pH 3 으로 산성화시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 분리하고, 물 및 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시

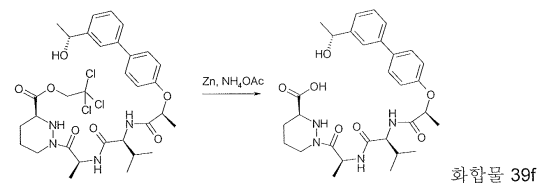
켜 표제 화합물 (224 mg, 94%) 을 백색 거품으로서 수득했다.



[0765]

[0766]

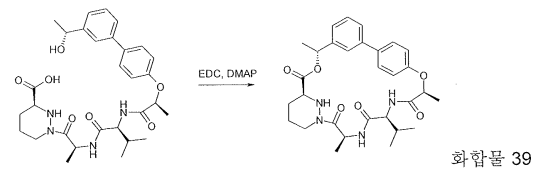
디클로로메탄 (15 mL) 중 **1e** (478 mg, 0.9 mmol) 의 용액을 질소 하에 얼음-물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.25 mL, 1.35 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 1 h 동안 교반했다. 차가운 포화 수성 나트륨 수소 카르보네이트 용액 (15 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 15 min 동안 교반했다. 유기 층을 분리하고, 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (0.9 mmol) 를 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 아세트니트릴 (15 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (0.9 mmol) 의 용액을 질소 하에 0°C 에서 교반했다. **39d** (224 mg, 0.78 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (184 mg, 0.96 mmol, 20 wt.% 이상의 물로 습윤화됨), 그에 뒤이 어 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (225 mg, 1.17 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 용액을 물 (3 x) 그에 뒤이 어 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:2 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (490 mg, 90%) 을 검으로서 수득했다.



[0767]

[0768]

테트라히드로푸란 (15 mL) 중 **39e** (490 mg, 0.70 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 아연 분말 (1.00 g, 15.40 mmol) 그에 뒤이 어 물 (8 mL) 중 암모늄 아세테이트 (810 mg, 10.50 mmol) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 질소 하에 24 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 및 2 M 수성 염산으로 세정했다. 여과물을 2 M 수성 염산으로 pH 2-3 으로 산성화시켰다. 고체 나트륨 클로리드를 첨가하여 수성 층을 포화시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 에틸 아세테이트 추출물을 조합하고, 브린으로 세정했다. 유기 추출물을 소수성 프리트를 통해 통과시키고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (3 x) 그 후 톨루엔 (3 x) 으로 동시-증발시켜 표제 화합물 (394 mg, 98%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0769]

[0770]

디클로로메탄 (180 mL) 중 **39f** (100 mg, 0.18 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 4-디메틸아미노피리딘 (44 mg, 0.36 mmol) 및 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (138 mg, 0.72 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 4 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 수성 시트르산 (pH 4) 및 브린으로 세정했다. 유기 층을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:7 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제했다. 잔류물을 디에틸 에테르/이소-헥산 1:1 로 트리츄레이트하여 표제 화합물 (10 mg, 10%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.67 (d,

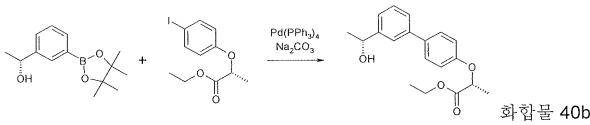
$J = 6.9$ Hz, 3H), 1.72-2.00 (m, 5H), 2.60-2.69 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.32 (br d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.57-4.66 (m, 2H), 4.78 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.92 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.61 (m, 5H). LCMS (m/z) 551.2 [M+H], Tr = 2.51 min.

[0771] **실시예 40**



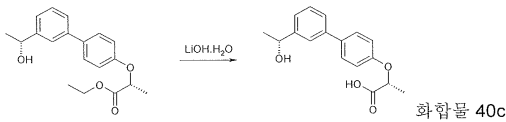
[0772]

[0773] **40a** 를 (S)-2-(4-요오드-페녹시)-프로피온산 메틸 에스테르와 동일한 방식으로 (S)-2-히드록시-프로피온산 에틸 에스테르를 (R)-2-히드록시-프로피온산 메틸 에스테르 대신 사용하여 28% 수율로 제조했다.



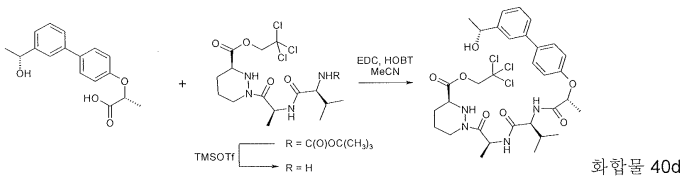
[0774]

[0775] **40b** 를 (S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피온산 메틸 에스테르와 동일한 방식으로 **40a** 를 (S)-2-(4-요오드-페녹시)-프로피온산 메틸 에스테르 대신 사용하여 54% 수율로 제조했다.



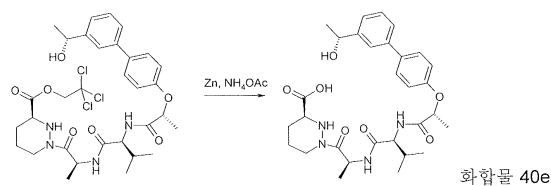
[0776]

[0777] **40c** 를 (S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피온산과 동일한 방식으로 **40b** 를 (S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피온산 메틸 에스테르 대신 사용하여 71% 수율로 제조했다.



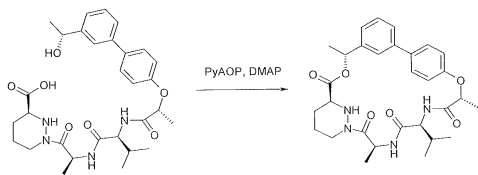
[0778]

[0779] **40d** 를 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피오닐아미노)-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르와 동일한 방식으로 **40c** 를 (S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피온산 대신 사용하여 71% 수율로 제조했다.



[0780]

[0781] **40e** 를 ((S)-1-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피오닐아미노)-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산과 동일한 방식으로 **40d** 를 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피오닐아미노)-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 대신 사용하여 83% 수율로 제조했다.



화합물 40

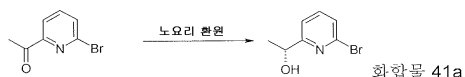
[0782]

[0783]

디클로로메탄 (180 mL) 중 **40e** (102 mg, 0.18 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 4-디메틸아미노피리딘 (44 mg, 0.36 mmol) 및 (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리플루오로메탄올 헥사플루오로포스페이트 (114 mg, 0.22 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 4 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 수성 시트르산 (pH 4) 및 브린으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:7 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제했다. 잔류물을 분취용 역상 HPLC 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.8 mg, 3%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.64-2.10 (m, 5H), 2.75-2.83 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.32 (*br* d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.74 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.22 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.98 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.39-7.51 (m, 5H). LCMS (*m/z*) 551.2 [M+H], Tr = 2.27 min.

[0784]

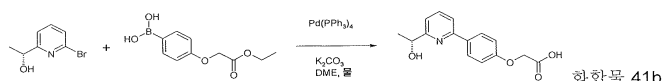
실시예 41



[0785]

[0786]

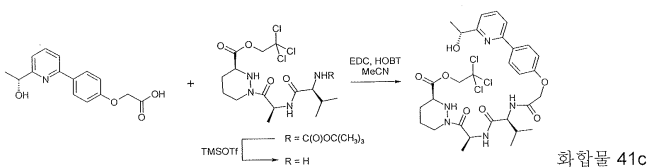
디클로로 (*p*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (31 mg, 0.05 mmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (44 mg, 0.12 mmol) 을 탈기된 물 (20 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 질소로 10 min 동안 탈기했다. 혼합물을 70°C 에서 질소 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 황색 용액을 RT 으로 냉각시켰다. 탈기된 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 나트륨 포르메이트 (3.4 g, 50 mmol) 중 1-(6-브로모-피리딘-2-일)-에탄올 (2.0 mg, 10 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 5 min 동안 탈기했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 30 min 동안 격렬히 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 물 및 브린으로 세정하고, 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:1 내지 0:1 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.78 g, 89%) 을 갈색 오일로서 수득했다.



[0787]

[0788]

1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 중 **41a** (101 mg, 0.50 mmol), 4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)벤젠보론산 (112 mg, 0.50 mmol) 의 혼합물에 물 (1 mL) 중 칼륨 카르보네이트 (138 mg, 1.00 mmol) 의 용액을 첨가했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (29 mg, 0.025 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C 에서 마이크로웨이브 반응기 내에서 30 min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 그 후 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 2 M 염산을 첨가하여 반응 혼합물의 pH 를 pH 3 으로 조정하고, 휘발물을 증발시켰다. 메탄올을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 소수성 프릿을 통해 여과했다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 진공 중에 건조시켜 표제 화합물 (143 mg, 93%) 을 백색 고체로서 수득했다.

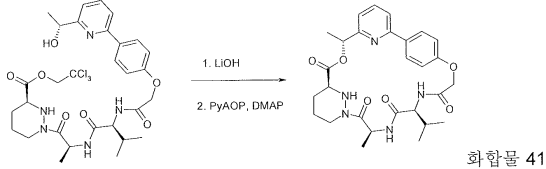


[0789]

[0790]

디클로로메탄 (15 mL) 중 **1e** (240 mg, 0.45 mmol) 의 용액을 질소 하에 얼음-물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.12 mL, 0.68 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 1

h 동안 교반했다. 차가운 포화 수성 나트륨 수소 카르보네이트 용액 (15 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 15 min 동안 교반했다. 유기 층을 분리하고, 브린으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 증발시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (0.45 mmol) 를 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 아세트니트릴 (15 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (0.45 mmol), **41b** (143 mg, 0.45 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.9 mmol) 의 혼합물을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (108 mg, 0.56 mmol, 20 wt.% 이상의 물로 습윤화됨) 및 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (130 mg, 0.675 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 4 h 동안 교반했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 22 h 동안 교반했다. 부가적 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (87 mg, 0.45 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 6 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 수성 시트르산 용액 (pH 3) 의 혼합물에 현탁시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 물 그에 뒤이어 브린으로 세정했다. 유기 층을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (71 mg, 23%) 을 백색 고체로서 수득했다.



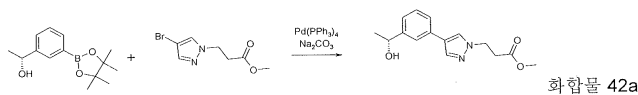
[0791]

[0792]

테트라히드로푸란 (2 mL) 중 **41c** (69 mg, 0.10 mmol) 의 용액을 질소 하에 0°C 에서 교반하고, 물 (0.5 mL) 중 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (5 mg, 0.12 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 에서 1 h 동안 교반했다. 용액을 2 M 염산으로 pH 3 으로 산성화시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x) 과 동시-증발시켜 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-{4-[6-((R)-1-히드록시-에틸]-피리딘-2-일]-페녹시)-아세틸아미노]-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (58 mg, 0.1 mmol) 을 백색 고체로서 수득했고, 이것을 가공하지 않고 다음 단계에서 사용했다. 디클로로메탄 (100 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-{4-[6-((R)-1-히드록시-에틸]-피리딘-2-일]-페녹시)-아세틸아미노]-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 (56 mg, 0.1 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 4-디메틸아미노 피리딘 (49 mg, 0.4 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 5 min 동안 교반했다. 디클로로메탄 (20 mL) 중 (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (78 mg, 0.15 mmol) 의 용액을 5 min 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트를 사용하여 정제했다. 잔류물을 분취용 역상 HPLC 에 의해 정제하여 표제 화합물 (14 mg, 26%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.72-2.05 (m, 5H), 2.65-2.74 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.66 (ABq, Δ*d*_{AB} = 0.13, *J*_{AB} = 15.8 Hz, 2H), 5.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.87 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (*br* d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H). LCMS (*m/z*) 538.2 [M+H], Tr = 2.07 min.

[0793]

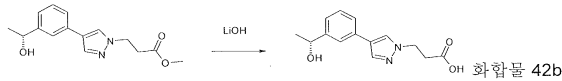
실시예 42



[0794]

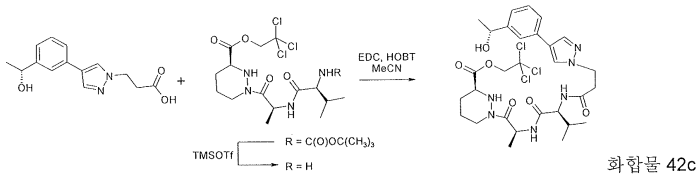
[0795]

42a 를 (S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피온산 메틸 에스테르와 동일한 방식으로 3-(4-브로모-피라졸-1-일)-프로피온산 메틸 에스테르를 (S)-2-(4-요오드-페녹시)-프로피온산 메틸 에스테르 대신 사용하여 28% 수율로 제조했다.



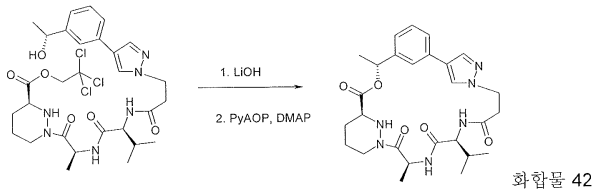
[0796]

[0797] **42b** 를 (S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피온산과 동일한 방식으로 **42a** 를 (S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피온산 메틸 에스테르 대신 사용하여 96% 수율로 제조했다.



[0798]

[0799] **42c** 를 화합물 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피오닐아미노)-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르와 동일한 방식으로 **42b** 를 (S)-2-[3'-((R)-1-히드록시-에틸)-바이페닐-4-일옥시]-프로피온산 대신 사용하여 49% 수율로 제조했다.

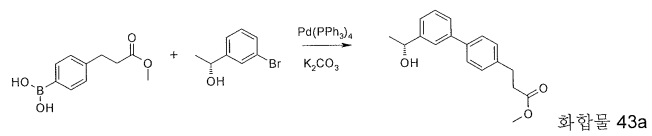


[0800]

[0801] 화합물 **42** 를 화합물 **41** 과 동일한 방식으로 **42c** 를 (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-{4-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-피리딘-2-일]-페녹시)-아세틸아미노]-3-메틸-부티릴아미노]-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 대신 사용하여 8% 수율로 제조했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.65-2.05 (m, 5H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.88-3.10 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 5.31 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.91 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (app t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.95 (s, 1H). LCMS (m/z) 525.2 [M+H], Tr = 4.51 min.

[0802]

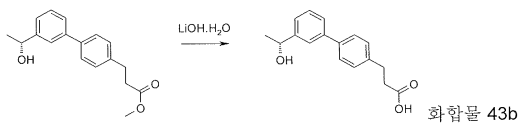
실시예 43



[0803]

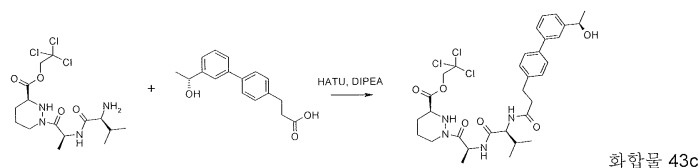
[0804] 칼륨 카르보네이트 (663 mg, 4.80 mmol) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (139 mg, 0.12 mmol) 을 5 mL 마이크로웨이브 용기 내의 1,2-디메톡시에탄 (5 mL) 중 (R)-1-(3-브로모페닐)-에탄올 (483 mg, 2.40 mmol) 및 4-(2-메톡시 카르보닐에틸) 벤젠보론산 (500 mg, 2.40 mmol) 의 용액에 첨가했다. 용기를 밀봉하고, 그 후 마이크로웨이브 내에서 20 min 동안, 고정된 유지 시간을 사용하여, 100°C 에서 높은 흡수에서 가열했다. 반응 혼합물을 하이플로 패드를 통해 여과하고, 패드를 에틸 아세테이트로 세정했다. 조합된 유기물을 그 후 농축시키고, 결과적인 갈색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 3:2 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (416 mg, 61%) 을 황색 오일로서 수득했다.

[0805]



[0806] **43a** (416 mg, 1.46 mmol) 를 테트라히드로푸란 (8 mL) 및 물 (2 mL) 의 혼합물에 용해시키고, 용액을 얼음 받판을 사용하여 냉각시켰다. 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (175 mg, 2.92 mmol) 를 첨가하고, 용액을 밤

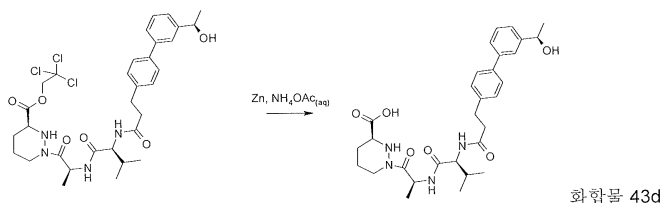
새 RT 으로 서서히 데워지게 했다. 용액을 2 M 염산을 사용하여 산성화시키고, 그 후 디클로로메탄 (2 x 20 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기물을 그 후 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (250 mg, 89%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0807]

[0808]

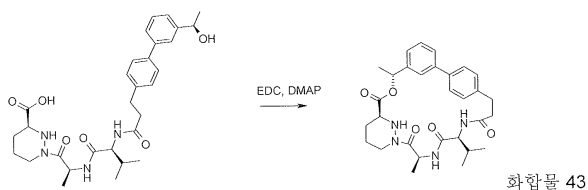
(S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (669 mg, 1.55 mmol) 및 43b (350 mg, 1.29 mmol) 를 무수 아세트니트릴 (10 mL) 에 용해시키고, 얼음 바스를 사용하여 냉각시켰다. 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (688 mg, 1.81 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (899 μ L, 5.16 mmol) 을 그 후 첨가하고, 반응물을 RT 으로 서서히 데워지게 하고, 밤새 교반되게 두었다. 용매를 그 후 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 용액을 그 후 물 (3 x 20 mL) 및 브린 (20 mL) 으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 결과적인 갈색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:4 내지 0:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (314 mg, 36%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0809]

[0810]

43c (314 mg, 0.459 mmol) 를 테트라히드로푸란 (10 mL) 에 용해시켰다. 아연 분말 (300 mg, 4.59 mmol) 그에 뒤이어 암모늄 아세테이트 (물 중 1 M, 3.21 mL, 3.21 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 그 후 밤새 교반되게 두었다. 반응 혼합물을 그 후 하이플로 패드를 통해 여과했다. 패드를 그 후 칼륨 수소 설페이트 용액 및 에틸 아세테이트로 세정했다. 2상 혼합물을 2 M 염산을 사용하여 용액이 대략 pH 1 이 될때까지 추가로 산성화시켰다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 상들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (212 mg, 84%) 을 황색 고체로서 수득했다.



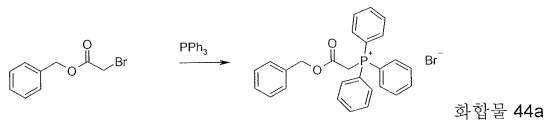
[0811]

[0812]

43d (100 mg, 0.181 mmol) 를 질소 분위기 하에 디클로로메탄 (181 mL) 에 용해시켰다. *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보다이미드 히드로클로리드 (142 mg, 0.724 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (44 mg, 0.362 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반되게 놔두었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (52 mg, 54%) 을 백색 고체로서 수득했다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24-1.29 (m, 3H), 1.60-1.68 (m, 5H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.58-2.78 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 5.06-5.16 (m, 1H), 5.92-6.00 (m, 1H), 6.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.39 (*app* t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.62 (*br* s, 1H). LCMS (m/z) 535.3 [M+H], Tr = 2.43 min.

[0813] 실시예 44

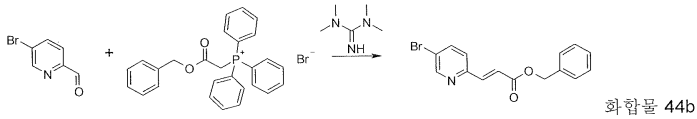


[0814]

[0815]

벤질 브로모아세테이트 (2.07 mL, 13.1 mmol) 및 트리페닐포스핀 (3.63 g, 13.8 mmol) 을 톨루엔 (60 mL) 에 용해시키고, 3 일에 걸쳐 교반되게 두었다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 세정했다. 이에 의해 표제 화합물 (5.86 g, 93%) 을 백색 고체로서 수득했다.

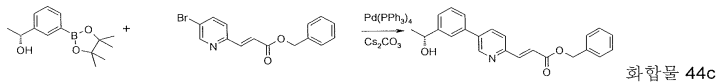
[0816]



[0817]

5-브로모-2-피리딘 카르복살데히드 (125 mg, 0.666 mmol) 및 44a (655 mg, 1.33 mmol) 를 디클로로메탄 (5 mL) 에 용해시켰다. 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘 (251 μ L, 2 mmol) 을 그 후 첨가하고, 반응물을 3.5 h 동안 교반되게 두었다. 반응물을 포화 암모늄 클로리드 용액으로 킨칭하고, 상들을 분리했다. 유기 상을 그 후 브린으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 그 후 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (186 mg, 88%) 을 황색 고체로서 수득했다.

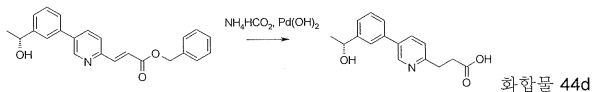
[0818]



[0819]

44b (186 mg, 0.585 mmol), (R)-1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥사보롤란-2-일)-페닐]-에탄올 (145 mg, 0.585 mmol), 세슘 카르보네이트 (476 mg, 1.46 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (66 mg, 0.0585 mmol) 을 마이크로웨이브 용기 내에 넣었다. 1,2-디메톡시에탄 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 을 첨가하고, 용기를 밀봉했다. 반응물을 30 min 동안 마이크로웨이브 내에서, 고정된 유지 시간을 사용하여, 높은 흡수에서 150°C 에서 가열했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기물을 그 후 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 그 후 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 77%) 을 주황색 겉으로서 수득했다.

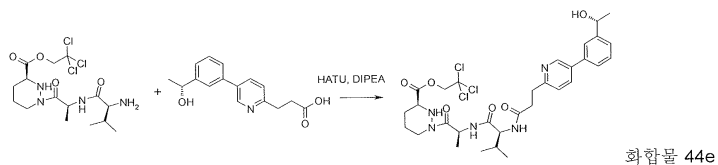
[0820]



[0821]

44c (150 mg, 0.417 mmol) 를 에탄올 (5 mL) 에 용해시켰다. 팔라듐(II) 히드록시드 (탄소 담지 20%, 습, 40 mg) 그에 뒤이어 암모늄 포르메이트 (132 mg, 2.09 mmol) 를 그 후 첨가했다. 반응물을 가열 환류시키고, 30 min 동안 교반되게 두었다. 반응물을 RT 으로 냉각되게 하고, 그 후 하이플로 패드를 통해 여과했다. 패드를 에탄올로 세정하고, 조합된 유기물을 농축시켜 표제 화합물 (105 mg, 93%) 을 주황색 겉으로서 수득했다.

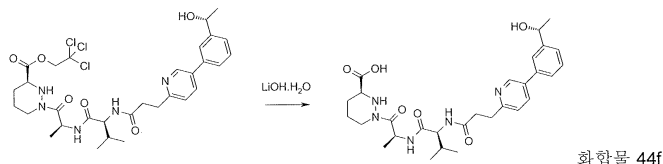
[0822]



[0823]

44d (105 mg, 0.387 mmol) 및 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (200 mg, 0.464 mmol) 를 아세트니트릴 (5 mL) 에 용해시키고, 얼음 바쓰를 사용하여 냉각시켰다. 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암비움 (206 mg, 0.542 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (270 μ L, 1.55 mmol) 을 그 후 첨가하고, 반응물을 RT 으로 서서히 데워지게 하고, 밤새 교반되게 두었다. 용매를 그 후 제거하고, 잔

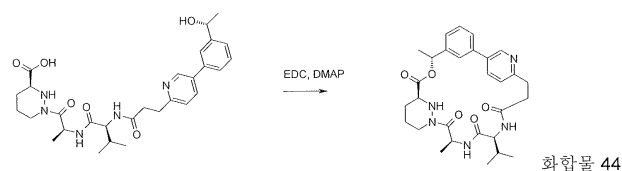
류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 용액을 그 후 물 (3 x 20 mL) 및 브린 (20 mL) 으로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트/아세톤 3:1:0 내지 0:7:3 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 갈색 고체 (110 mg) 를 수득했다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 내지 4:1 의 단계적 기울기를 사용하여 추가로 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 38%) 을 황색 고체로서 수득했다.



[0824]

[0825]

44e (100 mg, 0.146 mmol) 를 테트라히드로푸란 (3 mL) 및 물 (1 mL) 의 혼합물에 용해시키고, 얼음 바스를 사용하여 냉각시켰다. 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (6 mg, 0.153 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 30 min 동안 교반했다. 용액을 2 M 염산을 사용하여 pH 1 로 산성화시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 그 후 C18 크로마토그래피에 의해 아세토니트릴/물 0:1 내지 1:4 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 31%) 을 백색 고체로서 수득했다.



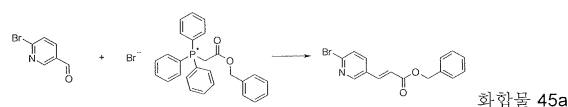
[0826]

[0827]

44f (25 mg, 0.045 mmol) 를 디클로로메탄 (45 mL) 에 용해시켰다. *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (35 mg, 0.148 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (11 mg, 0.009 mmol) 을 첨가하고, 반응물을 4 h 동안 교반되게 두었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 내지 3:2 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 백색 고체 (6 mg) 를 수득했다. 이것을 그 후 역상 HPLC 시스템 (Phenomenex Gemini 10 μ 110A, 250 x 21.2 mm 칼럼을 갖춤) 을 통해 등용매 2:3 아세토니트릴/물을 사용하여 유속 20 mL/min 으로 용리하여 표제 화합물 (1.3 mg, 7%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.84-1.00 (m, 7H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.86-2.08 (m, 3H), 2.54-2.71 (m, 2H), 2.90-3.14 (m, 2H), 3.28-3.54 (m, 3H), 3.98 (*app t*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.52 (m, 1H), 5.07 (*app t*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.92-6.00 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.41-7.59 (m, 3H), 7.75 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H). LCMS (m/z) 536.0 [M+H], Tr = 1.47 min.

[0828]

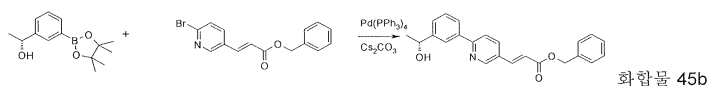
실시예 45



[0829]

[0830]

6-브로모-3-피리딘카르복스알데히드 (500 mg, 2.69 mmol) 및 벤질옥시카르보닐메틸-트리페닐-포스포늄 브로미드 (2.64 g, 5.38 mmol) 를 디클로로메탄 (15 mL) 에 용해시켰다. 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘 (1.01 mL, 8.03 mmol) 을 그 후 첨가하고, 반응물을 3.5 h 동안 교반되게 두었다. 반응물을 포화 암모늄 클로리드 용액으로 퀀칭하고, 상들을 분리했다. 유기 상을 그 후 브린으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 그 후 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 4:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (492 mg, 57%) 을 백색 고체로서 수득했다.



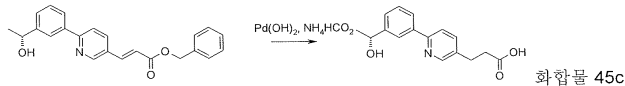
[0831]

[0832]

45a (382 mg, 1.54 mmol), (R)-1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-에탄올 (490 mg,

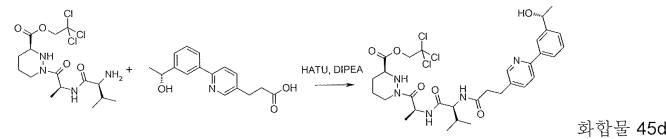
1.54 mmol), 세슘 카르보네이트 (1.06 g, 3.85 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (178 mg, 0.154 mmol) 을 마이크로웨이브 용기 내에 넣었다. 1,2-디메톡시에탄 (4 mL) 및 물 (1 mL) 을 첨가하고, 용기를 밀봉했다. 반응물을 마이크로웨이브 내에서 50 min 동안, 고정된 유지 시간을 사용하여, 높은 흡수에서 150°C 에서 가열했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다.

유기물을 그 후 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 그 후 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 불순한 생성물을 수득했다. 이것을 동일한 조건을 사용하는 두번째 회의 정제에 적용하여 표제 화합물 (195 mg, 35%) 을 황색 고체로서 수득했다.



[0833]

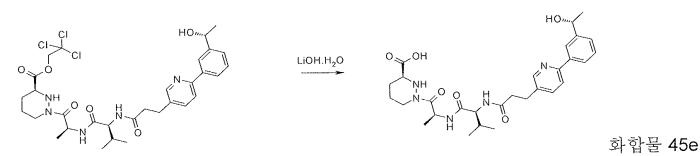
45b (195 mg, 0.543 mmol) 를 에탄올 (5 mL) 에 용해시켰다. 팔라듐(II) 히드록사이드 (탄소 담지 20%, 습, 40 mg) 그에 뒤이어 암모늄 포르메이트 (172 mg, 2.72 mmol) 를 그 후 첨가했다. 반응물을 가열 환류시키고, 30 min 동안 교반되게 두었다. 반응물을 RT 으로 냉각되게 하고, 그 후 하이플로 패드를 통해 여과했다. 패드를 에탄올로 세정하고, 조합된 유기물을 농축시켜 표제 화합물 (150 mg, 100%) 을 담황색 고체로서 수득했다.



[0835]

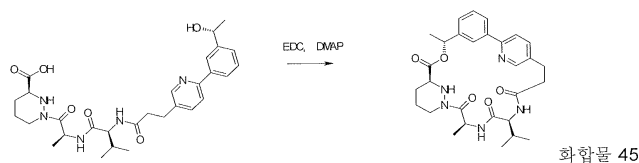
45c (150 mg, 0.553 mmol) 및 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (287 mg, 0.664 mmol) 를 아세토니트릴 (5 mL) 에 용해시키고, 얼음 바쓰를 사용하여 냉각시켰다. 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (294 mg, 0.774 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (385 μL, 2.21 mmol) 을 그 후 첨가하고, 반응물을 RT 으로 서서히 데워지게 하고, 밤새 교반되게 두었다. 에틸 아세테이트를 그 후 반응 혼합물에 부었다. 결과적인 용액을 그 후 물 (3 x 20 mL) 및 브린 (20 mL) 으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트/아세톤 3:1:0 내지 0:7:3 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 고체 (334 mg) 를 수득했다.

이것을 추가로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 1:0 내지 4:1 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (167 mg, 44%) 을 고체로서 수득했다.



[0837]

45d (160 mg, 0.234 mmol) 를 테트라히드로푸란 (4 mL) 및 물 (1 mL) 의 혼합물에 용해시키고, 얼음 바쓰를 사용하여 냉각시켰다. 리튬 히드록사이드 모노히드레이트 (6 mg, 0.153 mmol) 를 첨가하고, 반응물을 30 min 동안 교반했다. 용액을 2 M 염산을 사용하여 중화시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 그 후 C18 크로마토그래피에 의해 아세토니트릴/물 0:1 내지 1:4 의 단계적 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (21 mg, 16%) 을 백색 고체로서 수득했다.



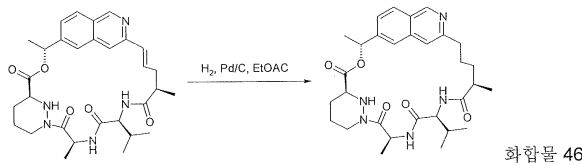
[0839]

45e (21 mg, 0.0379 mmol) 를 디클로로메탄 (38 mL) 에 용해시켰다. N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (29 mg, 0.152 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (9 mg, 0.0758 mmol) 을

[0840]

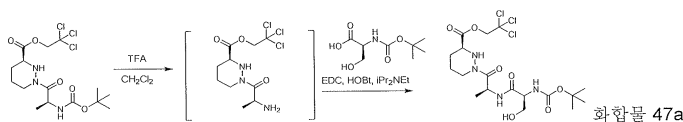
첨가하고, 반응물을 4 h 동안 교반되게 두었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제했다. 결과적인 물질을 그 후 역상 HPLC 시스템 (Phenomenex Gemini 10 μ 110A, 250 x 21.2 mm 칼럼을 갖춤) 을 통해 등용매 3:7 아세토니트릴/물을 사용하여 유속 20 mL/min 으로 용리하여 표제 화합물 (1 mg, 5%) 을 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.63-1.72 (m, 7H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.54-2.67 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 1H), 3.39-3.59 (m, 2H), 4.03 (*app t*, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 5.04-5.16 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.94 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.43 (*app t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (*br s*, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 536.2 [M+H], Tr = 1.61 min.

[0841] **실시예 46**

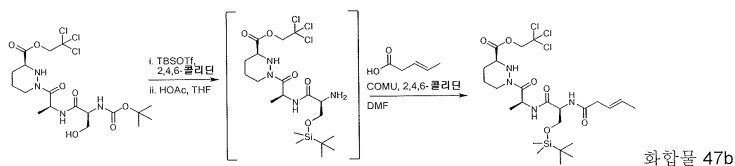


[0842] 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 화합물 21 (25 mg, 0.05 mmol) 에 RT 에서 탄소 담지 10% 팔라듐 (20 mg) 을 첨가했다. 시스템을 수소로 퍼징하고, 2 h 동안 교반했다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC 에 의해 에틸 아세테이트/아세톤 5/1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.2 mg, 9%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.55-2.14 (m, 10H), 2.53-2.80 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.49-4.60 (m, 1H), 5.39-5.51 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.06 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H). LCMS (*m/z*) = 552.3 [M+H], Tr = 1.25 min.

[0844] **실시예 47**



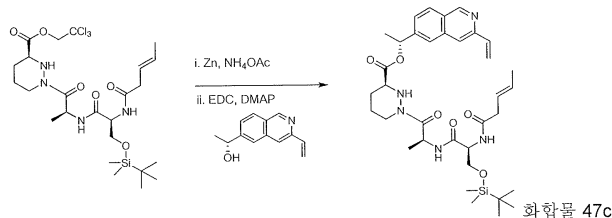
[0845] 디클로로메탄 (8 mL) 중 (S)-1-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (320 mg, 0.74 mmol) 의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL) 을 첨가했다. 반응물을 RT 에서 105 min 동안 교반하고, 그 후 진공 중에서 농축시켰다. 결과적인 미가공 생성물을 에틸 아세테이트 (75 mL) 에 용해시키고, 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트로 세정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL) 로 추출하고, 유기물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 이전 단계로부터의 잔류물, 1-히드록시벤조트리아졸 (152 mg, 1.12 mmol) 및 (S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-히드록시-프로피오산 (154 mg, 0.75 mmol) 을 디클로로메탄 (6 mL) 에 용해시켰다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (190 mg, 1.5 mmol) 을 첨가하고, 결과적인 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 (149 mg, 0.96 mmol) 를 15 s 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. 반응물을 18 h 동안 교반하고, 얼음 바스가 서서히 익스파이어 (*expire*) 되게 했다. 반응 혼합물을 그 후 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 희석하고, 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 및 브린으로 세정했다. 유기 상 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 그것을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산 중 75 내지 100% 에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여 표제 생성물 (211 mg, 55%) 을 오일로서 수득했다.



[0847]

[0848]

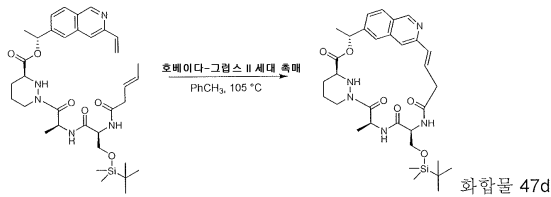
디클로로메탄 (1 mL) 중 **47a** (64 mg, 0.12 mmol) 의 용액에 2,4,6-콜리딘 (98 mg, 1.28 mmol) 을 첨가했다. *tert*-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (98 mg, 0.37 mmol) 를 20 sec 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. 반응 혼합물을 15 h 동안 교반하고, 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (1 mL) 로 켄칭했다. 혼합물을 추가로 에틸 아세테이트, 물, 및 0.1 N 수성 염산으로 희석하여 산성 수성 층을 수득했다. 상들을 분리하고, 유기물을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 미가공 생성물을 테트라히드로푸란 (3 mL) 에 용해시켰다. 아세트산 (115 mg, 1.9 mmol) 을 하나의 분량으로 첨가하고, 결과적인 용액을 3.25 h 동안 교반했다. 반응물을 그 후 에틸 아세테이트 (25 mL) 로 희석하고, 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (25 mL) 로 세정했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (25 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 브린 (25 mL) 으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 중에서 농축시켜 미가공 아민을 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 미가공 아민을 *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 에 용해시켰다. 2,4,6-콜리딘 (31 mg, 0.26 mmol) 및 트랜스-3-펜텐산 (15.3 mg, 0.152 mmol) 을 첨가하고, 결과적인 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (72.4 mg, 0.169 mmol) 를 하나의 분량으로 첨가하고, 반응물을 30 min 동안 교반했다. 반응물을 그 후 차가운 바스로부터 제거하고, 주위 온도로 데웠다. 15 h 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (35 mL), 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (20 mL), 및 브린 (5 mL) 으로 희석했다. 상들을 분리하고, 유기 층을 0.1 N 수성 염산 (25 mL) 및 그 후 브린 (5 mL) 으로 세정했다. 산성 수성 층을 에틸 아세테이트 (25 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 상들을 그 후 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 결과적인 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산 중 50 내지 80% 에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (46.9 mg, 3 개의 단계에 걸쳐 62%) 을 백색 거품으로서 수득했다.



[0849]

[0850]

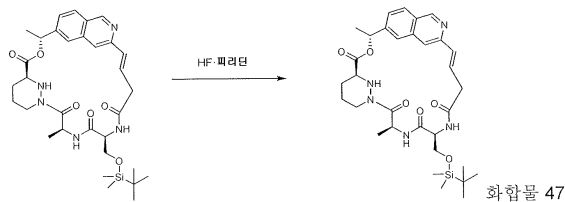
테트라히드로푸란 (1.5 mL) 중 **47b** (46.9 mg, 0.0761 mmol) 의 용액에 물 (0.30 mL), 암모늄 아세테이트 (96 mg, 1.2 mmol), 및 아연 분말 (109 mg, 1.7 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 17.5 h 동안 격렬히 교반하고, 이 시간에 온도를 35°C 로 증가시켰다. 25.5 h 후에, 부가적 아연 분말 (60 mg, 0.92 mmol) 을 첨가하고, 반응 온도를 45°C 로 증가시켰다. 39.5 h 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 물 및 에틸 아세테이트로 세정했다. 수성 상을 2 M 수성 염산 (15 mL) 으로 산성화시키고, 상들을 분리했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 상들을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 고체 (34.9 mg, 95%) 를 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 미가공 산 (0.072 mmol) 을 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (17.4 mg, 0.087 mmol) 로 용해시켰다. 4-디메틸아미노피리딘 (13.3 mg, 0.109 mmol) 그에 뒤이어 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (17 mg, 0.085 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 16.5 h 동안 교반하고, 이 시간에 그것을 실리카 겔 칼럼에 직접 로딩했다. 이소-헥산 중 60 내지 100% 에틸 아세테이트 로 용리하여 표제 화합물 (20 mg, 43%) 을 무정형 잔류물로서 수득했다.



[0851]

[0852]

톨루엔 (9.4 mL) 중 **47c** (19.6 mg, 0.0294 mmol) 의 용액을 10 min 동안 교반하면서 아르곤으로 살포했다. 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (2.8 mg, 0.0045 mmol) 를 그 후 탈기된 톨루엔 (0.45 mL) 중 용액으로서 첨가하고, 결과적인 용액을 105°C 로 가열했다. 25 min 후에, 부가적 분량의 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (1.4 mg, 0.0022 mmol) 를 첨가했다. 부가적 10 min 후에, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 중에서 ~4.5 mL 로 농축시켰다. 용액을 실리카 겔 칼럼에 직접 로딩하고, 이소-헥산 중 80 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하여 표제 화합물 (6.9 mg, 38%) 을 무정형 고체로서 수득했다.



[0853]

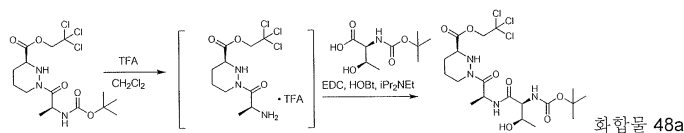
[0854]

폴리프로필렌 바이알 내에서, **47d** (4.7 mg, 0.0075 mmol) 를 아르곤 하에 테트라히드로푸란 (0.90 mL) 에 용해시키고, 결과적인 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. HF·피리딘 (0.10 mL) 을 드롭방식으로 첨가했다. 10 min 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 및 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (15 mL) 의 교반되는 혼합물에 첨가하여 쉐킷했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했다. 아르곤 하에 폴리프로필렌 바이알 내에서, 상기 잔류물을 테트라히드로푸란 (0.90 mL) 에 용해시키고, 결과적인 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. HF·피리딘 (0.10 mL) 을 드롭방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 차가운 바스로부터 제거했다. 45 min 후에, 반응물을 위에 기재된 바와 같이 워크업 (work up) 하여 미가공 잔류물을 수득했다. 역상 HPLC (물 중 5 내지 100% 아세토니트릴, +0.1% 트리플루오로아세트산) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.6 mg, 34%) 을 무정형 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

9.54 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90-6.75 (m, 2H), 6.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.78 (dd, *J* = 11.3, 6.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*m/z*) 510.2 [M+H], Tr = 2.19 min.

[0855]

실시예 48

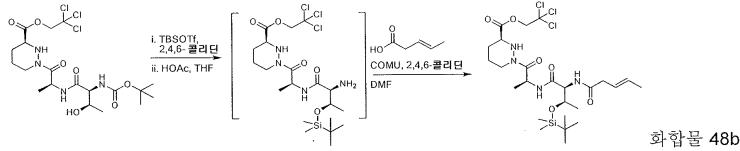


[0856]

[0857]

디클로로메탄 (8.8 mL) 중 (S)-1-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (320 mg, 0.74 mmol) 의 용액에 트리플루오로아세트산 (2.2 mL) 을 첨가했다. 반응물을 RT 에서 45 min 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시켰다. 결과적인 미가공 생성물을 무수 톨루엔 (10 mL) 에 2 회 용해시키고, 그로부터 농축시켰다. 결과적인 미가공 잔류물을 추가 정제 없이 사용했다. 미가공 잔류물 (약 0.74 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (153.8 mg, 1.1 mmol), 및 (2S,3R)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-히드록시-부티르산 (161.2 mg, 0.735 mmol) 을 디클로로메탄 (4 mL) 에 용해시켰다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (192 mg, 1.5 mmol) 을 첨가하고, 결과적인 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 (132 mg, 0.85 mmol) 를 15 s 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. 반응물을 차가운 바스로부터 제거하고, 21.5 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 그 후

에틸 아세테이트 (50 mL) 로 희석하고, 질반-포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (30 mL) 로 세정했다. 유기 상을 브린으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 그것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산 중 65 내지 90 % 에틸 아세테이트로 용리하여 정제했다. 불순한 분획을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 재정제하고, 첫번째 생성물과 조합하여 표제 화합물 (230 mg, 58%) 을 수득했다.



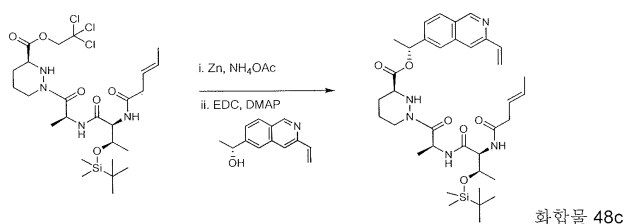
[0858]

[0859]

디클로로메탄 (1 mL) 중 **48a** (62.3 mg, 0.12 mmol) 의 용액에 2,4,6-콜리딘 (146 mg, 1.21 mmol) 을 첨가했다. *tert*-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (94 mg, 0.36 mmol) 를 20 s 에 걸쳐 트립방식으로 첨가했다. 반응 혼합물을 15 h 동안 교반하고, 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (1 mL) 로 켄칭했다. 혼합물을 추가로 에틸 아세테이트 (2 mL) 및 브린 (1 mL) 으로 희석했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (4 x 1.5 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 미가공 생성물을 테트라히드로푸란 (3 mL) 에 용해시켰다. 아세트산 (104 mg, 1.6 mmol) 을 하나의 분량으로 첨가하고, 결과적인 용액을 3.5 h 동안 교반했다. 반응물을 그 후 에틸 아세테이트 (30 mL), 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (20 mL) 및 브린 (10 mL) 으로 희석했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (20 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 중에서 농축시켜 미가공 중간체 아민을 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 미가공 아민을 *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 에 용해시켰다. 2,4,6-콜리딘 (28 mg, 0.23 mmol) 및 트랜스-3-펜텐산 (14.3 mg, 0.143 mmol) 을 첨가하고, 결과적인 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베뉴 헥사플루오로포스페이트 (69 mg, 0.16 mmol) 를 하나의 분량으로 첨가하고, 반응물을 30 min 동안 교반했다. 반응물을 그 후 차가운 바스로부터 제거하고, 주위 온도로 데웠다. 15 h 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (25 mL), 0.1 N 수성 염산 (30 mL), 및 브린 (5 mL) 으로 희석했다. 상들을 분리하고, 산성 수성 층을 에틸 아세테이트 (25 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (25 mL), 브린 (5 mL) 으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 결과적인 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산 중 50 내지 75% 에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (74 mg, 3 개의 단계에 걸쳐 정량적 수율) 을 백색 거품으로서 수득했다.

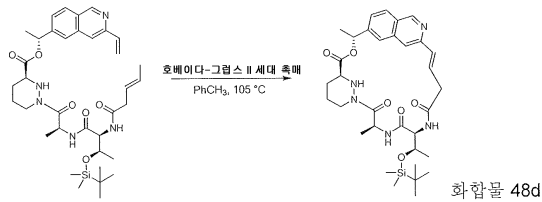
[0860]

[0861]



테트라히드로푸란 (2.3 mL) 중 **48b** (74 mg, 0.117 mmol) 의 용액에 물 (0.47 mL), 암모늄 아세테이트 (138 mg, 1.8 mmol), 및 아연 분말 (164 mg, 2.5 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 17.5 h 동안 격렬히 교반하고, 이 시간에 온도를 35°C 로 증가시켰다. 25.5 h 후에, 부가적 아연 분말 (85 mg, 1.3 mmol) 을 첨가하고, 반응 온도를 45°C 로 증가시켰다. 총 39.5 시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 물 및 에틸 아세테이트로 세정했다. 수성 상을 2 N 수성 염산 (15 mL) 으로 산성화시키고, 상들을 분리했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 상들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 무정형 백색 고체 (50 mg, 86%) 를 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 미가공 생성물 (0.10 mmol) 을 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (23.9 mg, 0.12 mmol) 과 함께 디클로로메탄 (1.0 mL) 에 용해시켰다. 4-디메틸아미노피리딘 (15 mg, 0.12 mmol) 그에 뒤이어 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (17 mg, 0.019 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 16 h 동안 교반하고, 이 시간에 그것을 실리카 겔 칼럼에 직접 로딩했다. 이소-헥산 중 50 내지 85, 및 그

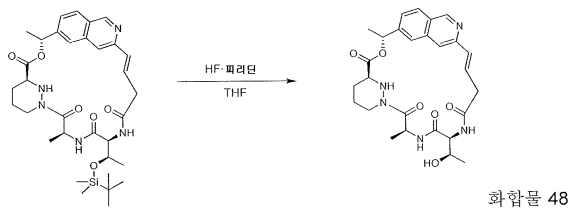
후 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하여 표제 화합물 (40 mg, 58%) 을 고체로서 수득했다.



[0862]

[0863]

톨루엔 (12 mL) 중 **48c** (26 mg, 0.037 mmol) 의 용액을 수 분 동안 교반하면서 아르곤으로 살포했다. 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (3.4 mg, 0.0054 mmol) 를 그 후 탈기된 톨루엔 (0.40 mL) 중 용액으로서 첨가하고, 결과적인 용액을 105°C 로 가열했다. 20 min 후에, 부가적 분량의 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (1.7 mg, 0.0027 mmol) 를 톨루엔 (0.20 mL) 중 용액으로서 첨가했다. 부가적 40 min 후에, 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 진공 중에서 ~3 mL 로 농축시켰다. 용액을 실리카 겔 칼럼에 직접 로딩하고, 이것을 이소-헥산 중 70 내지 100% 에틸 아세테이트로 용리하여 표제 화합물 (10 mg, 42%) 을 무정형 고체로서 수득했다.



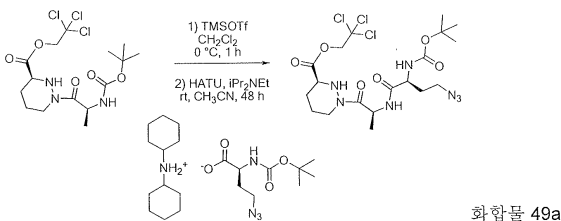
[0864]

[0865]

아르곤 분위기 하의 폴리프로필렌 바이알 내에서, **48d** (10 mg, 0.016 mmol) 를 트라히드로푸란 (900 μ L) 에 용해시켰다. HF·피리딘 (HF 로서 ~70%, 100 μ L) 을 주사기를 통해 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 130 min 동안 교반했다. 부가적 분취량의 HF·피리딘 (100 μ L) 을 그 후 주사기를 통해 첨가하고, 결과적인 용액을 부가적 80 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 (50 mL) 의 교반되는 혼합물에 조심스럽게 첨가하여 채칭했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 그것을 역상 HPLC (C18, 15 내지 100% 아세토니트릴/물, 0.1% 트리플루오로아세트산) 에 의해 정제했다. 이러한 실행으로부터의 불순한 분획을 동일한 방식으로 재정제하여, 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염 (5.0 mg, 49%) 으로서, 동결건조 후에 무정형 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.55 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 6.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 13.5, 5.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 5H), 1.60-1.54 (m, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS (*m/z*) 524.6 [M+H], Tr = 2.15 min.

[0866]

실시예 49

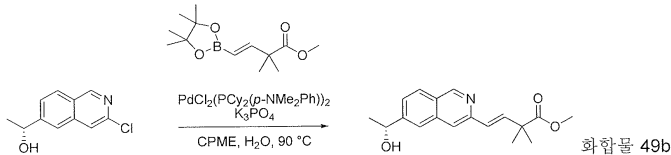


[0867]

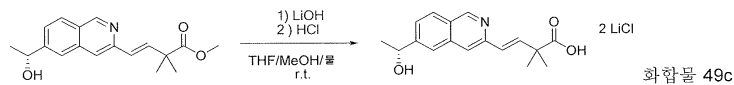
[0868]

디클로로메탄 (20 mL) 중 (S)-1-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (865 mg, 2 mmol) 의 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (667 mg, 3 mmol) 를 0°C 에서 아르곤 하에 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 아르곤 하에 무수 아세토니트릴 (25 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0°C 에서 교반하고, (S)-4-아지도-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)부탄산 디시클로헥실아민 염 (936 mg, 2.2 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민

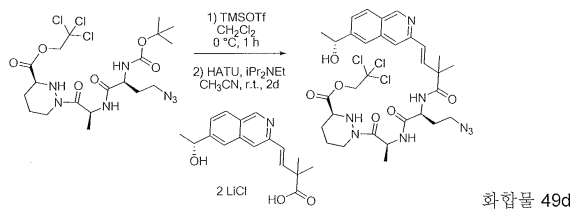
(1034 mg, 8 mmol) 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1065 mg, 2.8 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 48 h 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 에 용해시키고, 용액을 시트르산의 20% 수용액 (2 x 100 mL), 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 + 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (783 mg, 70%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.40$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).



[0870] 아르곤 하에, (R)-1-(3-클로로-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (880 mg, 4.23 mmol), (E)-2,2-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-부트-3-엔산 메틸 에스테르 (1.24 g, 4.88 mmol), PdCl₂(PCy₂(p-NMe₂Ph))₂ (비스[(디시클로헥실)(4-디메틸아미노페닐)포스핀]팔라듐(II)클로리드) 173 mg, 0.21 mmol 및 3염기 칼륨 포스페이트 (2.64 g, 12.4 mmol) 를 시클로헥틸 메틸 에테르 (11.9 mL) 및 물 (5.1 mL) 에 용해시켰다. 결과적인 2상 혼합물을 90°C 에서 3.5 h 동안 격렬히 교반하고, 이 시간에 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (40 mL) 로 희석했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 그것을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산 중 25 내지 60% 에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.07 g, 85%) 을 황색 오일로서 수득했다.

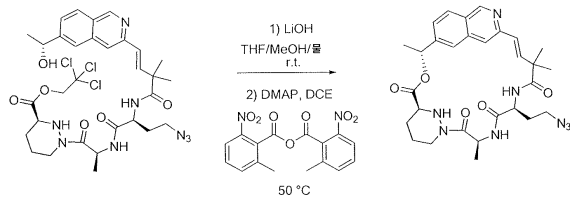


[0872] 테트라히드로푸란 (8 mL) 중 49b (600 mg, 2 mmol) 의 용액에 메탄올 (4 mL), 물 (4 mL) 및 리튬 히드록시드 (96 mg, 4 mmol) 를 첨가했다. 결과적인 혼합물을 RT 에서 10 h 동안 교반하고, 1 M 염산 (4.2 mL, 4.2 mmol) 으로 킨칭했다. 결과적인 용액을 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 테트라히드로푸란 (20 mL) 으로 2 회, 무수 아세트니트릴 (20 mL) 로 2 회 및 무수 톨루엔 (20 mL) 으로 2 회 공증류 (co-distill) 시켰다. 결과적인 백색 고체를 고진공 하에 밤새 건조시키고, 그것을 추가 정제 없이 사용했다 (735 mg, 정량적 수율).



[0874] 디클로로메탄 (10 mL) 중 49a (169 mg, 0.302 mmol) 의 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (101 mg, 0.455 mmol) 를 0°C 에서 아르곤 하에 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 아르곤 하에 무수 아세트니트릴 (20 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0°C 에서 교반하고, (E)-4-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-이소퀴놀린-3-일]-2,2-디메틸-부트-3-엔산 (123 mg, 0.333 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (151 mg, 1.220 mmol) 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (161 mg, 0.423 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 2 일 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 에 용해시키고, 용액을 시트르산의 20% 수용액 (2 x 50 mL), 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 혼합물 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (198 mg, 90%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.18$, 이

소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).



[0875]

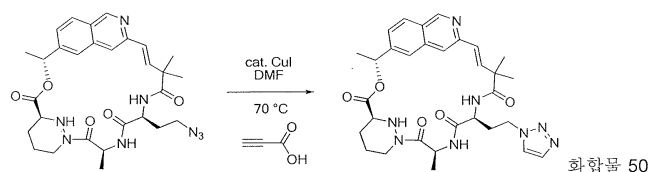
화합물 49

[0876]

테트라히드로푸란 (2 mL) 중 **49d** (170 mg, 0.23 mmol) 의 용액에 메탄올 (1 mL), 물 (1 mL) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (7 mg, 0.28 mmol) 를 첨가했다. 혼합물을 2 h 동안 주위 온도에서 교반하고, 수성 1 M 염산 (0.30 mL, 0.30 mmol) 으로 켄칭했다. 결과적인 용액을 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 테트라히드로푸란 (5 mL) 으로 2 회, 무수 아세트니트릴 (5 mL) 로 2 회 및 무수 톨루엔 (5 mL) 으로 2 회 동시-증발시켰다. 결과적인 백색 고체를 고진공 하에 밤새 건조시키고, 추가 정제 없이 사용했다 (151 mg, 정량적 수율). 오븐-건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (317 mg, 0.92 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (337 mg, 2.76 mmol) 및 무수 1,2-디클로로에탄 (300 mL) 을 넣었다. 결과적인 용액을 50 °C 에서 가열하고, 미가공 세코-산을 주사기에 의해 건조 *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 용액으로서 12 h 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. 부가적 분량의 건조 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 x 1 ml) 를 사용하여 정량적 전달을 완료했다. 부가적 2 h 동안 50 °C 에서 교반 후에, 반응 혼합물을 분별 깔대기로 옮기고, 물 (200 mL, 10 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 수성 상을 디클로로메탄 (100 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 브린 (100 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 mL) 에 용해시키고, 물 (300 mL, 10 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (200 mL, 10 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 결과적인 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 브린 (150 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 혼합물 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (76 mg, 57%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.51$, 디클로로메탄 중 10% 메탄올. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.95 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.28 (td, $J = 6.8, 3.7$ Hz, 2H), 2.67-2.56 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). LCMS (m/z) 557.3 ([M + H], Tr = 3.15 min.

[0877]

실시예 50



[0878]

화합물 50

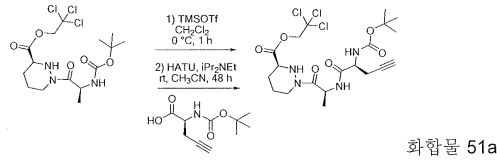
[0879]

오븐-건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에, 화합물 49 (20 mg, 0.034 mmol), 구리(I) 요오드화물 (1 mg, 0.005 mmol) 및 프로피올산 (5 mg, 0.070 mmol) 을 첨가했다. 플라스크를 셉타 (septa) 로 밀봉하고, 아르곤으로 3 회 재퍼징했다. 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 3 회 재퍼징했다. 이러한 반응 혼합물을 70 °C 에서 2 일 동안 가열했다. 감압 하에 용매의 증발 후에, 미가공 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 에 용해시키고, 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 로 세정했다. 감압 하에 농축 후에, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 혼합물 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 34%) 을 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.36$, 디클로로메탄 중 5% 메탄올. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.60 (m,

1H), 4.29 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.69-2.47 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.87-1.55 (m, 4H), 1.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). LCMS (m/z) 603.1 [M+H]⁺ Tr = 2.62 min.

[0880]

실시예 51



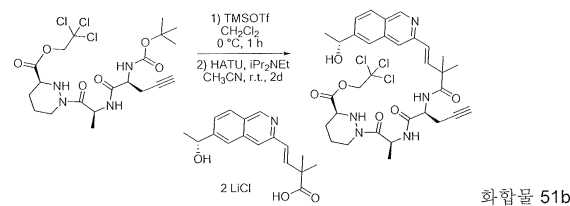
[0881]

[0882]

디클로로메탄 (20 mL) 중 (S)-1-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (865 mg, 2 mmol) 의 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (667 mg, 3 mmol) 를 0°C 에서 아르곤 하에 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 아르곤 하에 무수 아세트니트릴 (25 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0°C 에서 교반하고, (S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜트-4-인산 (469 mg, 2.2 mmol, 공급원: Matrix Scientific, Catalog Number 041479) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1034 mg, 8 mmol) 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1065 mg, 2.8 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 48 h 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 에 용해시키고, 용액을 시트르산의 20% 수용액 (2 x100 mL), 물 (100 mL) 및 브린 (100 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (738 mg, 70%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.30$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).

[0883]

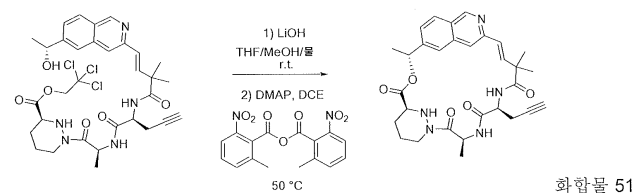
[0884]



디클로로메탄 (10 mL) 중 **51a** (145 mg, 0.275 mmol) 의 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (92 mg, 0.414 mmol) 를 0°C 에서 아르곤 하에 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 아르곤 하에 무수 아세트니트릴 (20 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0°C 에서 교반하고, (E)-4-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-이소퀴놀린-3-일]-2,2-디메틸-부트-3-엔산 (112 mg, 0.303 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (137 mg, 1.101 mmol) 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (147 mg, 0.385 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 2 일 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 에 용해시키고, 용액을, 시트르산의 20% 수용액 (2 x 50 mL), 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (163 mg, 85%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.29$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).

[0885]

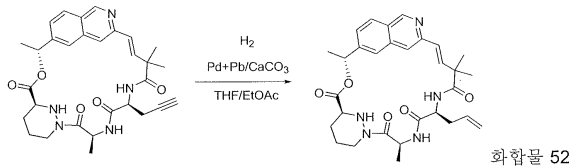
[0886]



테트라히드로푸란 (2 mL) 중 **51b** (125 mg, 0.18 mmol) 의 용액에 메탄올 (1 mL), 물 (1 mL) 및 리튬 히드록시

트 히드레이트 (5.2 mg, 0.22 mmol) 를 첨가했다. 혼합물을 2 h 동안 주위 온도에서 교반하고, 수성 1 M 염산 (0.25 mL, 0.25 mmol) 으로 켜쳤다. 결과적인 용액을 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 테트라히드로푸란 (5 mL) 으로 2 회, 무수 아세트니트릴 (5 mL) 로 2 회 및 무수 톨루엔 (5 mL) 으로 2 회 동시-증발시켰다. 결과적인 백색 고체를 고진공 하에 밤새 건조시키고, 그것을 추가 정제 없이 사용했다 (113 mg, 정량적 수율). 오븐-건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (248 mg, 0.72 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (264 mg, 2.16 mmol) 및 무수 1,2-디클로로에탄 (200 mL) 을 넣었다. 결과적인 용액을 50°C 에서 가열하고, 미가공 세코-산을 주사기를 통해 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 용액으로서 12 h 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. 부가적 분량의 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 x 1 ml) 를 사용하여 정량적 전달을 완료했다. 부가적 2 h 동안 50°C 에서 교반 후에, 반응 혼합물을 분별 깔대기로 옮기고, 물 (200 mL, 10 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 수성 상을 디클로로메탄 (100 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 브린 (100 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 mL) 에 용해시키고, 물 (300 mL, 10 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (200 mL, 10 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 결과적인 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 브린 (150 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 + 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (56 mg, 57%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.53$, 디클로로메탄 중 10% 메탄올. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.95 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 7.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). LCMS (m/z) 546.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Tr = 3.04 min.

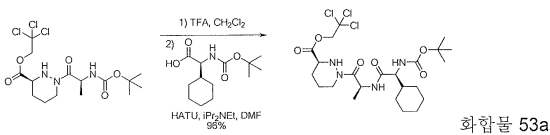
[0887] **실시예 52**



[0888]

[0889] 납 - 린들라 (Lindlar) 촉매 (10 mg) 로 포이즌 (poison) 한 칼슘 카르보네이트 담지 5% 팔라듐을 함유하는 에틸 아세테이트 (4 mL) 및 테트라히드로푸란 (4 mL) 의 혼합물 중 화합물 51 (10 mg, 0.018 mmol) 의 용액을 RT 및 수소의 압력에서 3 h 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 테트라히드로푸란 (10 mL) 으로 세정했다. 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (10 mg, 정량적 수율) 을 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.19$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.04 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.95 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.76-5.62 (m, 1H), 5.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.68n (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). LCMS (m/z) 548.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Tr = 2.85 min.

[0890] **실시예 53**

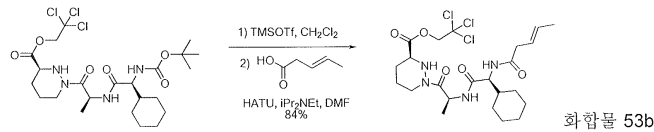


[0891]

[0892]

디클로로메탄 (1.84 mL) 중 (S)-1-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (300 mg, 0.69 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 트리플루오로아세트산 (460 μ L, 6.00 mmol) 을 서서히 첨가했다. 3 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다.

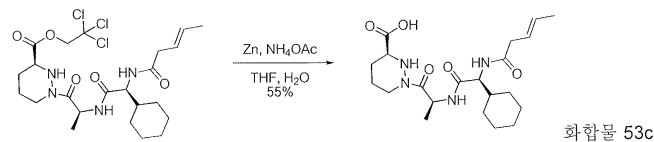
미가공 잔류물을 *N,N*-디메틸포름아미드 (3.45 mL) 에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 (S)-*tert*-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실-아세트산 (195 mg, 0.760 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (289 mg, 0.760 mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (180 μ L, 1.04 mmol) 을 순차적으로 첨가했다. 18 h 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL) 로 희석하고, 결과적인 혼합물을 브린 (4 \times 100 mL) 으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (380 mg, 96%) 을 무색 오일로서 수득했다.



[0893]

[0894]

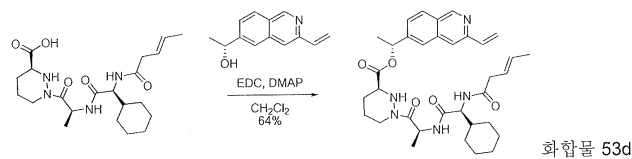
디클로로메탄 (1.92 mL) 중 **53a** (220 mg, 0.385 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (128 mg, 0.587 mmol) 를 첨가했다. 1.5 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 아세트니트릴 (1.92 mL) 로 희석하고, 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (146 mg, 0.385 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (267 μ L, 1.54 mmol), 및 (E)-펜트-3-엔산 (39.4 μ L, 0.385 mmol) 을 순차적으로 첨가했다. 20 h 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (40 mL) 으로 희석하고, 결과적인 혼합물을 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (40 mL) 및 브린 (2 \times 40 mL) 으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피 (12 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 84%) 을 무색 오일로서 수득했다. $R_f = 0.75$ (에틸 아세테이트) I_2 /실리카 스테인 (silica stain).



[0895]

[0896]

테트라히드로푸란 (5.3 mL) 중 **53b** (180 mg, 0.320 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 아연 분말 (418 mg, 6.40 mmol) 그에 뒤이어 물 (3.5 mL) 중 암모늄 아세테이트 (370 mg, 4.80 mmol) 의 용액을 첨가했다. 15 h 후에, 반응 혼합물을 45°C 로 데웠다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 RT 으로 냉각되게 하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 로 세정했다. 여과물 층들을 분할하고, 수성 층을 브린 (80 mL) 으로 희석하고, 12 N 수성 수소 클로리드 용액으로 pH 1 로 산성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 \times 100 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류 아세트산을 톨루엔 (5 mL) 의 첨가를 통해 아제오트로프 제거하고, 그에 뒤이어 감압 하에 농축 (3 \times) 시켜 표제 화합물 (74.5 mg, 55%) 을 백색 고체로서 수득했다.

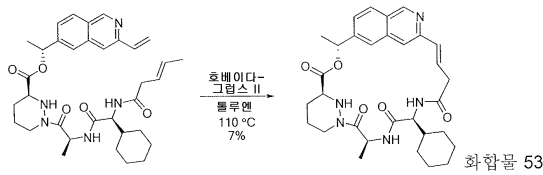


[0897]

[0898]

디클로로메탄 (3.5 mL) 중 **53c** (74.5 mg, 0.176 mmol) 및 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (42.1 mg, 0.212 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (47.2 mg, 0.246 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (11 mg, 88 μ mol) 을 첨가했다. 18 h 후에, 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산

기울기)에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (67.6 mg, 64%)을 백색 고체로서 수득했다.



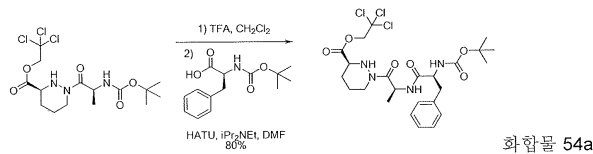
[0899]

[0900]

톨루엔 (8.2 mL) 중 **53d** (25 mg, 41 μ mol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C에서 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (2.5 mg, 4.1 μ mol)를 첨가하고, 결과적인 혼합물을 110°C로 가열했다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 에틸 비닐 에테르 (300 μ L)로 켄칭하고, 결과적인 혼합물을 23°C로 냉각되게 했다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기)에 의해 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획들을 조합하고, 분취용 HPLC에 의해 재정제하여, 표제 화합물 (1.7 mg, 7%)을 백색 분말로서 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했다. R_f = 0.40 (에틸 아세테이트) UV. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.62 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.04 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.36 (app dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.5, 4.9 Hz, 1H), 2.90-2.66 (m, 4H), 2.02-1.83 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.33-1.16 (m, 4H), 1.16-0.94 (m, 2H). HPLC Tr = t_r (min), 3.091 (Synergi 4u hydro-RP, 50 \times 4.60 mm 4 micron 칼럼, 7 min, 2ml/min, 5-100% 아세토니트릴 / 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 조절제 (modifier) 기울기). LCMS (m/z) 562.3 [M+H], Tr = 2.17 min.

[0901]

실시예 54



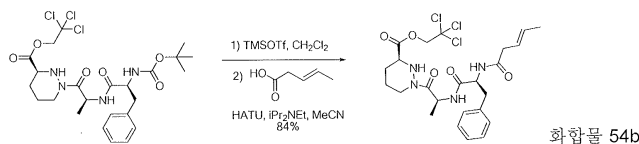
[0902]

[0903]

디클로로메탄 (1.84 mL) 중 (S)-1-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사하이드로-피리다진-3-카복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (300 mg, 0.69 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C에서 트리플루오로아세트산 (460 μ L, 6.00 mmol)을 서서히 첨가했다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 *N,N*-디메틸포름아미드 (3.45 mL)에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 23°C에서 (S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피오산 (201 mg, 0.760 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (289 mg, 0.760 mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (180 μ L, 1.04 mmol)을 순차적으로 첨가했다. 22 h 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 결과적인 혼합물을 브린 (3 \times 200 mL)으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기)에 의해 정제하여 표제 화합물 (319 mg, 96%)을 무색 오일로서 수득했다. R_f = 0.75 (에틸 아세테이트) I_2 /실리카 스테인.

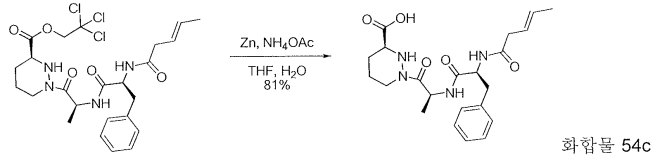
[0904]

[0905]



디클로로메탄 (3.58 mL) 중 **54a** (414 mg, 0.716 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (238.7 mg, 1.07 mmol)를 첨가했다. 1 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 아세토니트릴 (3.58 mL)로 희석하고, 아르곤 분위기 하에 23°C에서 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (272 mg, 0.716

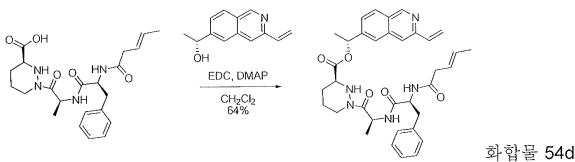
mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (498 μ L, 2.86 mmol), 및 (E)-펜트-3-엔산 (73.3 μ L, 0.716 mmol) 을 순차적으로 첨가했다. 17 h 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL) 으로 희석하고, 결과적인 혼합물을 포화수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (50 mL) 으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (386 mg, 96%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0906]

[0907]

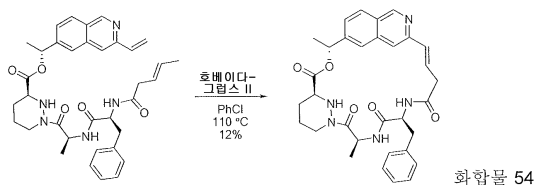
테트라히드로푸란 (13.2 mL) 중 **54b** (443 mg, 0.789 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 아연 분말 (1.03 g, 15.8 mmol) 그에 뒤이어 물 (8.77 mL) 중 암모늄 아세테이트 (912 mg, 11.8 mmol) 의 용액을 첨가했다. 17 h 후에, 반응 혼합물을 45°C 로 데웠다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 RT 으로 냉각되게 하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 로 세정했다. 여과물 층들을 분할하고, 수성 층을 브린 (20 mL) 으로 희석하고, 12 N 수성 수소 클로리드 용액으로 pH 2 로 산성화시켰다. 수성 층을 디클로로메탄 (3 \times 100 mL) 으로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류 아세트산을 톨루엔 (5 mL) 의 첨가를 통해 아제오토르프 제거하고, 그에 뒤이어 감압 하에 농축 (3 \times) 시켜 표제 화합물 (276.2 mg, 81%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0908]

[0909]

디클로로메탄 (3.2 mL) 중 **54c** (275 mg, 0.640 mmol) 및 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (153 mg, 0.770 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (172 mg, 0.90 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (39 mg, 32 μ mol) 을 첨가했다. 23 h 후에, 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (203 mg, 52%) 을 백색 고체로서 수득했다.

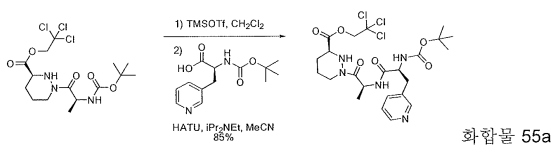


[0910]

[0911]

클로로벤젠 (56 mL) 중 **54d** (170 mg, 278 μ mol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (8.7 mg, 14.0 μ mol) 를 첨가하고, 결과적인 혼합물을 110°C 로 가열했다. 3 h 후에, 반응 혼합물을 에틸 비닐 에테르 (300 μ L) 로 킨칭하고, 결과적인 혼합물을 23°C 로 냉각되게 했다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (18.9 mg, 12%) 을 황갈색 고체로서 수득했다. R_f = 0.25 (에틸 아세테이트) UV. 1 H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32-7.12 (m, 5H), 6.66 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.48 (dt, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 6.05 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.80 (*app* t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.5, 4.9 Hz, 1H), 2.96-2.69 (m, 3H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.82-1.56 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HPLC Tr = 3.060 min. LCMS (m/z) 570.5 [M+H], Tr = 2.14 min.

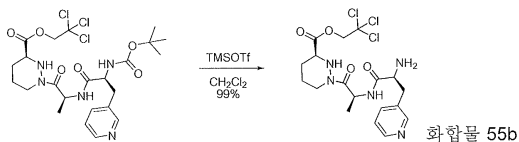
[0912] 실시예 55



[0913]

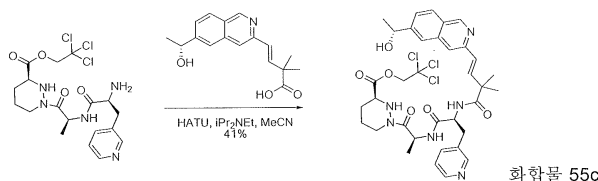
[0914] 디클로로메탄 (5.8 mL) 중 (S)-1-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (500 mg, 0.16 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0℃ 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (386 mg, 1.74 mmol) 를 첨가했다. 1 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 아세토니트릴 (5.8 mL) 로 희석하고, 아르곤 분위기 하에 23℃ 에서 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (485 mg, 1.28 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (302 μ L, 1.74 mmol), *N-tert*-부톡시카르보닐-3-(3-피리딜)-L-알라닌 (337 mg, 1.27 mmol) 을 순차적으로 첨가했다. 20 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기술기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (570 mg, 85%) 을 연황색 오일로서 수득했다.

[0915]



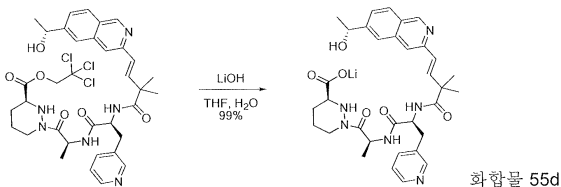
[0916] 디클로로메탄 (5.8 mL) 중 55a (570 mg, 0.984 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0℃ 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (386 mg, 1.74 mmol) 를 첨가했다. 1 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (478 mg) 을 연황색 오일로서 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다.

[0917]

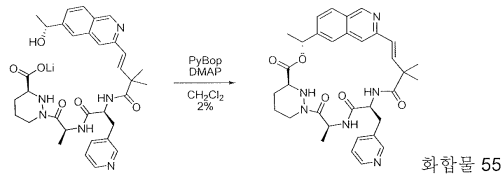


[0918] 아세토니트릴 (1.25 mL) 중 55b (120 mg, 0.250 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23℃ 에서 (E)-4-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-이소퀴놀린-3-일]-2,2-디메틸-부트-3-엔산 (75 mg, 0.25 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (95 mg, 0.25 mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (173 μ L, 1.00 mmol) 을 순차적으로 첨가했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (100 μ L) 를 그 후 첨가하여 시약의 용해성을 향상시켰다. 23 h 후에, 반응 혼합물을 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (25 mL) 및 브린 (25 mL) 으로 희석하고, 결과적인 혼합물을 디클로로메탄 (2×25 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (76 mg, 41%) 을 무색 고체로서 수득했다.

[0919]



[0920] 테트라히드로푸란 (0.3 mL) 및 물 (0.2 mL) 중 55c (76 mg, 0.10 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23℃ 에서 리튬 히드록시드 히드레이트 (2.4 mg, 0.10 mmol) 를 첨가했다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (61 mg, 99%) 을 백색 고체 리튬 카르복실레이트 염으로서 수득했다.



[0921]

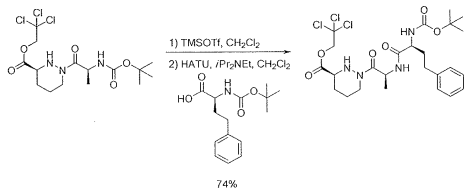
[0922]

디클로로메탄 (50 mL) 중 **55d** (61 mg, 0.10 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 벤조트리아졸-1-일-옥시트리플루리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (208 mg, 400 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (366 mg, 3.00 mmol) 을 첨가했다. 17 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (4 g Combiflash HP Gold Column, 0-20% 메탄올/디클로로메탄 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.2 mg, 2%) 을 무색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.40$ (디클로로메탄 중 10% 메탄올) UV. $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.95 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.57 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.32 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 14.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 13.9, 9.7$ Hz, 1H), 2.64 (br t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). HPLC Tr = 4.491 min.

[0923]

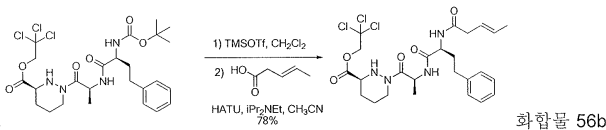
실시예 56



[0924]

[0925]

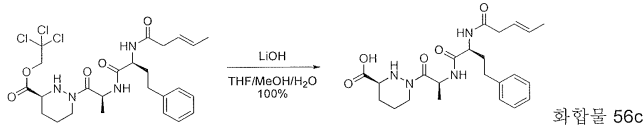
디클로로메탄 (10.0 mL) 중 (S)-1-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (791 mg, 1.82 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (483 μL, 2.73 mmol) 를 서서히 첨가했다. 45 min 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 디클로로메탄 (10.0 mL) 으로 희석하고, 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (761 mg, 2.00 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.26 mL, 7.28 mmol), 및 (S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-페닐부탄산 (Fluka, 560 mg, 2.00 mmol) 을 순차적으로 첨가했다. 18 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카에 예비-흡수시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g Isco Rf Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (799 mg, 74%) 을 무색 오일로서 수득했다.



[0926]

[0927]

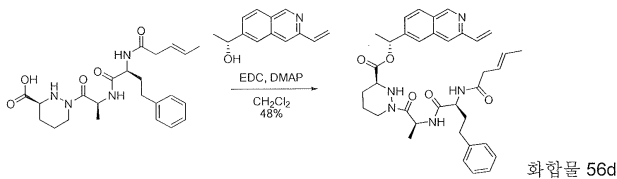
디클로로메탄 (10.0 mL) 중 **56a** (799 mg, 1.34 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (356 μL, 2.01 mmol) 를 첨가했다. 30 min 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 아세토니트릴 (6.0 mL) 로 희석하고, 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (560 mg, 1.47 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (932 μL, 5.36 mmol), 및 (E)-헵트-3-엔산 (150 μL, 1.47 mmol) 을 순차적으로 첨가했다. 19 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카에 예비-흡수시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (598 mg, 78%) 을 무색 오일로서 수득했다.



[0928]

[0929]

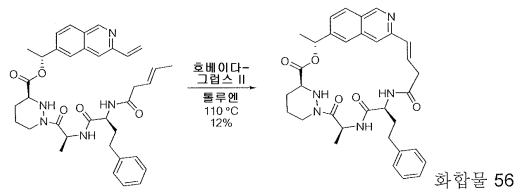
테트라히드로푸란 (3 mL), 메탄올 (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 **56b** (167 mg, 0.29 mmol) 의 용액에 23°C 에서 리튬 히드록사이드 히드레이트 (7.6 mg, 0.32 mmol) 를 첨가했다. 15 min 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 물 (25 mL) 에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 세정했다. 유기 층을 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (25 mL) 으로 추출했다. 조합된 수성 층을 1 M 수성 염산 용액으로 pH ~2 로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3×25 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (129 mg, 100%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0930]

[0931]

디클로로메탄 (3.0 mL) 중 **56c** (129 mg, 0.29 mmol) 및 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (64 mg, 0.31 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (89 mg, 0.46 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (18 mg, 0.14 mmol) 을 첨가했다. 16 h 후에, 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (87 mg, 48%) 을 백색 고체로서 수득했다.



[0932]

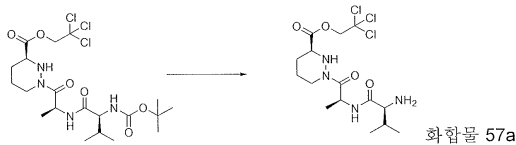
[0933]

클로로벤젠 (27 mL) 중 **56d** (84 mg, 0.13 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (8 mg, 13 μmol) 를 첨가하고, 결과적인 혼합물을 110°C 로 가열했다. 2 h 후에, 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (7.3 mg, 11 μmol) 를 아르곤 하에 110°C 에서 첨가했다. 호베이다-그럽스 2 세대 촉매 (5 mg, 8 μmol) 를 그 후 30 min 간격으로 3 회 첨가했고, 이 시점에 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 에틸 비닐 에테르 (1.0 μL) 로 켄칭하고, 결과적인 혼합물을 23°C 로 냉각되게 했다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g Isco Rf Gold Column, 10 min 동안 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기 및 그 후 25 min 동안 100% 에틸 아세테이트) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.1 mg, 12%) 을 담갈색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.20$ (에틸 아세테이트). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ

9.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20-7.08 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.40 (ddd, $J = 15.9, 7.0, 5.1$ Hz, 1H), 5.95 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.93 (ddd, $J = 14.0, 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.69-2.52 (m, 3H), 2.01-1.73 (m, 4H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). HPLC Tr = 5.108 min. LCMS (m/z) 584.3 [M+H], Tr = 2.12 min.

[0934]

실시예 57

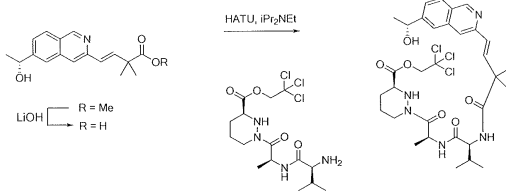


[0935]

[0936]

디클로로메탄 (31 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부틸아미노)-프로피오닐]-헥사히드로피리다진-3-카복시산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르 (1.61 g, 3.03 mmol) 의 용액을 아르곤 하에 일

음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (1.23 g, 5.5 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 2 h 동안 교반했다. 반응물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.2 g, 9.2 mmol) 및 메탄올 (8.5 mL) 로 켄칭했다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 재용해시키고, 톨루엔 (2 x 25 mL) 으로부터 농축시켰다. (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (1.05 g) 를 함유하는 결과적인 미가공 잔류물을 추가 정제 없이 사용했다.

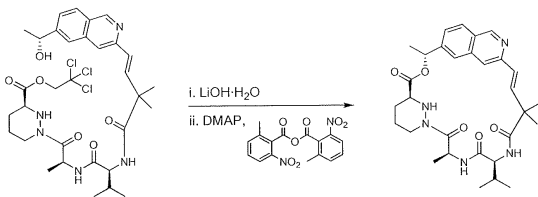


화합물 57b

[0937]

[0938]

테트라히드로푸란 (8 mL) 중 (E)-4-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-이소퀴놀린-3-일]-2,2-디메틸-부트-3-엔산 메틸 에스테르 (1.05 g, 3.51 mmol) 의 용액에 메탄올 (4 mL), 물 (4 mL), 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (297 mg, 7.08 mmol) 를 첨가했다. 결과적인 혼합물을 6 h 동안 교반하고, 1 M 수성 염산 (7.2 mL, 7.2 mmol) 으로 켄칭했다. 결과적인 용액을 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 무수 메탄올 (50 mL) 그에 뒤이어 톨루엔 (50 mL) 로부터 재용해시키고 농축시켰다. 결과적인 황색 고체 (1.3 g, 100%) (E)-4-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-이소퀴놀린-3-일]-2,2-디메틸-부트-3-엔산을 추가 정제 없이 사용했다. 일정 분량의 미가공 (E)-4-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-이소퀴놀린-3-일]-2,2-디메틸-부트-3-엔산 (1.05 g, 2.84 mmol) 을 아르곤 하에 *N,N*-디메틸포름아미드 (12 mL) 에 용해시켰다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.85 g, 14.3 mmol) 그에 뒤 이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (1.42 g, 3.73 mmol) 을 첨가했다. 결과적인 혼합물을 3 min 동안 교반했고, 이 시간에 미가공 57a 를 *N,N*-디메틸포름아미드 (8.5 mL) 중 용액으로서 첨가하고, 부가적 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 x 5 mL) 로 세정했다. 반응물을 40 min 동안 교반하고, 그 후 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (300 mL) 로 희석했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (200 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 물 (150 mL) 로 세정하고, 두번째 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산 중 35 내지 60% 아세톤, 연속적 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.51 g, 2 개의 단계에 걸쳐 71%) 을 무색 오일로서 수득했다. R_f 0.5 (이소-헥산 중 50% 아세톤).

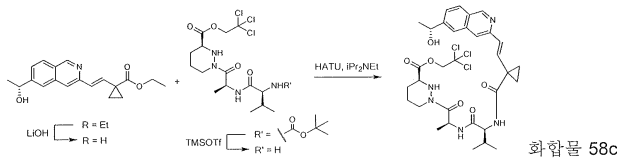


화합물 57

[0939]

[0940]

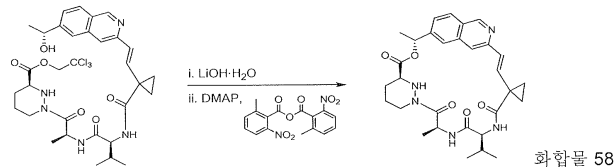
테트라히드로푸란 (20 mL) 중 57b (1.50 g, 2.15 mmol) 의 용액에 메탄올 (10 mL), 물 (10 mL), 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (365 mg, 8.7 mmol) 를 첨가했다. 혼합물을 75 min 동안 주위 온도에서 교반하고, 그 후 수성 1 M 염산 (8.8 mL, 8.8 mmol) 으로 켄칭했다. 결과적인 용액을 진공 중에서 농축시키고, 미가공 생성물을 메탄올 (40 mL) 로부터 2 회 용해시키고 농축시키고, 아세토니트릴 (6 x 30 mL) 로부터 현탁시키고 농축시켜 1.71 g 의 무색 고체를 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 아르곤 하에, 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (1.85 g, 5.37 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (1.97 g, 16.1 mmol) 을 1,2-디클로로에탄 (700 mL) 에 용해시켰다. 결과적인 용액을 50°C 로 가열하고, 미가공 세코-산을 주사기를 통해 *N,N*-디메틸포름아미드 (22 mL) 중 용액으로서 6 h 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 에 의한 부가적 세정물을 그 후 동일한 방식으로 15 min 에 걸쳐 첨가했다. 부가적 1.25 h 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 최종 부피 200 mL 로 진공 중에서 농축시켰다. 용액을 물 (250 mL) 로 세정하고, 수성 상을 디클로로메탄 (150 mL) 으로 추출했다. 유기 상을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 에 용해시키고, 물 (150 mL) 로 세정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (150 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 물 (100 mL) 로 세정하고, 두번째 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농



[0946]

[0947]

테트라히드로푸란 (2 mL) 중 **58b** (266 mg, 0.854 mmol) 의 용액에 메탄올 (1 mL), 물 (1 mL), 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (70.8 mg, 1.69 mmol) 를 첨가했다. 결과적인 혼합물을 3 h 동안 교반하고, 그 후 1 M 수성 염산 (1.8 mL, 1.8 mmol) 으로 켄칭했다. 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 결과적인 고체를 톨루엔에 현탁시켰다. 휘발물을 진공 중에서 제거하고, 결과적인 황색 고체 1-((E)-2-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-이소퀴놀린-3-일]-비닐)-시클로프로판카르복시산을 추가 정제 없이 사용했다. 디클로로메탄 (9.4 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르 (486 mg, 0.914 mmol) 의 용액을 아르곤 하에 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (370 mg, 1.7 mmol) 를 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 4 h 동안 교반했다. 반응물을 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (360 mg, 2.7 mmol) 및 메탄올 (2.5 mL) 로 켄칭했다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 결과적인 잔류물을 톨루엔 (2 x 15 mL) 으로부터 재용해시키고 농축시켰다. 결과적인 미가공 아민을 추가 정제 없이 사용했다. 아르곤 하의 *N,N*-디메틸포름아미드 (3.5 mL) 중 미가공 1-((E)-2-[6-((R)-1-히드록시-에틸)-이소퀴놀린-3-일]-비닐)-시클로프로판카르복시산 (약 0.854 mmol) 의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (560 mg, 4.3 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (427 mg, 1.12 mmol) 을 첨가했다. 결과적인 혼합물을 2 min 동안 교반했고, 이 시간에 이전 단계로부터의 미가공 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르를 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중 용액으로서 첨가하고, 2 개의 부가적 분량의 *N,N*-디메틸포름아미드 (각각 1.5 mL) 로 세정했다. 반응물을 45 min 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (150 mL) 로 희석했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 물 (75 mL) 로 세정하고, 두번째 수성 층을 에틸 아세테이트 (75 mL) 로 추출했다. 조합된 유기물을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산 중 35 내지 60% 아세톤, 연속적 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (467 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 78%) 을 무색 오일로서 수득했다.



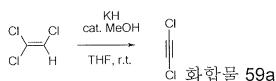
[0948]

[0949]

테트라히드로푸란 (6 mL) 중 **58c** (467 mg, 0.67 mmol) 의 용액에 메탄올 (3 mL), 물 (3 mL), 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (113 mg, 2.69 mmol) 를 첨가했다. 혼합물을 1.75 h 동안 주위 온도에서 교반하고, 수성 1 M 염산 (2.8 mL, 2.8 mmol) 으로 켄칭했다. 결과적인 용액을 진공 중에서 농축시키고, 미가공 생성물을 아세토니트릴 (5 x 20 mL) 로부터 현탁시키고 농축시켜 530 mg 의 담황색 고체를 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 아르곤 하에, 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (283 mg, 0.82 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (307 mg, 2.51 mmol) 을 1,2-디클로로에탄 (100 mL) 에 용해시켰다. 결과적인 용액을 50°C 로 가열하고, 일정 분량의 미가공 세코-산 (260 mg, 약 0.33 mmol) 을 주사기를 통해 *N,N*-디메틸포름아미드 (3.5 mL) 및 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 용액으로서 6 h 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 의 부가적 세정물을 그 후 동일한 방식으로 첨가했다. 부가적 1.25 h 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 진공 중에서 ~35 mL 로 농축시켰다. 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL) 로 희석하고, 물 (100 mL) 로 세정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (75 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 상들을 물 (50 mL) 로 세정했다. 두번째 수성 상을 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 추출하고, 조합된 유기물을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산 중 35 내지 60 및 그 후 내지 100% 아세톤) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 함유하는 101 mg 의 불순한 생성물을 수득했다. 이러한 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 0 내지 5% 메탄올) 그에 뒤이어 역상 HPLC (5 내지 100% 아세토니트릴/물 + 0.1% 트리플루오로아세트산) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 그것의 트리플루오로아세트산

염 (37 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 17 %) 으로서 수득했다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.55 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.11 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.75-5.67 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 5H), 1.66-1.57 (m, 5H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 4H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). LCMS (m/z) 548.4 [M+H], Tr = 2.79 min.

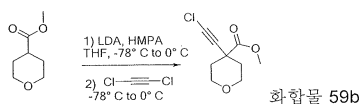
[0950] **실시예 59**



[0951]

[0952]

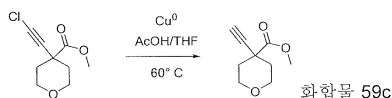
오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 오일-비함유 칼륨 히드라이드 (광유 중 약 30% 분산액 1740 mg, 약 13 mmol), 무수 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 헥산 (1 mL) 을 넣었다. 플라스크를 아르곤으로 재퍼징하고, 트리클로로에틸렌 (900 μL , 1.32 g, 10 mmol) 그에 뒤이어 건조 메탄올 (10 μL , 7.9 mg, 0.25 mmol) 을 첨가했다. 이 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반했다. 이 시간 후에, 헥산 (10 mL) 을 첨가하고, 결과적인 용액을 후속 단계에서 바로 사용했다.



[0953]

[0954]

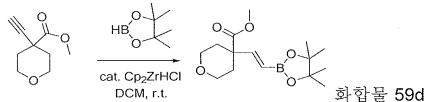
오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 테트라히드로푸란 (50 mL) 을 첨가하고, 용액을 얼음 바스로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란/헵탄/에틸벤젠 중 리튬 디소프로필아미드 (7.2 mL, 13 mmol) 의 1.8 M 용액을 첨가했다. 결과적인 용액을 -78°C 로 냉각시키고, 메틸 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (1.20 mL, 1.30 g, 9 mmol) 그에 뒤이어 헥사메틸포스포라미드 (1.56 mL, 1.61 g, 9 mmol) 로 드롭방식으로 처리했다. 결과적인 용액을 0°C 로 데우고, 20 min 동안 교반하고, -78°C 로 냉각시키고, 1,2-디클로로-에탄 (약 10 mmol) 의 예비-냉각된 (0°C) 용액으로 드롭방식으로 처리했다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 30 min 동안 교반하고, 그 후 RT 으로 데워지게 했다. RT 에서 4 h 후에, 반응 혼합물을 쇠빙에 붓고, 디에틸 에테르 (200 mL) (5 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 추출했다. 유기 상을 분리하고, 물 (200 mL) 로 세정했다. 이러한 물 상을 디에틸 에테르 (100 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 분획을 브린 (100 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 2 cm 층의 실리카 겔 (실리카 겔 층을 50 mL 의 에틸 아세테이트로 세정함) 을 통해 여과하고, 그 후 감압 하에 농축시켰다. 미가공 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-15% 에틸 아세테이트) 에 적용하여 표제 화합물 (1.22 g, 67%) 을 무색 오일로서 수득했다. $R_f = 0.48$, 이소-헥산 중 30% 에틸 아세테이트, 에탄올 중 인몰리브덴산.



[0955]

[0956]

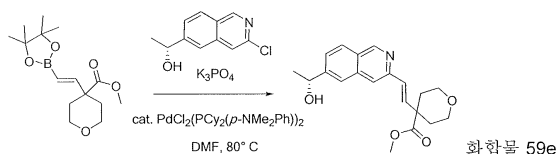
59b (1.01 g, 5 mmol) 및 구리 분말 (1.6 g, 25 mmol) 을 테트라히드로푸란 (100 mL) 에 현탁시켰다. 아세트산 (15 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C 로 3 h 동안 가열했다. 이 시간 후에, 반응 혼합물을 물에 붓고 (구리 분말을 여과지를 사용하여 여과해 냈음), 디에틸 에테르 (3 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 암모늄 클로라이드 (3 x 50 mL) 의 포화 용액, 나트륨 바이카르보네이트 (2 x 50 mL) 의 포화 용액 및 물 (50 mL) 로 세정했다. 이러한 물 상을 디에틸 에테르 (50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 브린 (50 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 2 cm 층의 실리카 겔 (실리카 겔 층을 50 mL 의 에틸 아세테이트로 세정함) 을 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 1 일 동안 고진공 하에 건조 후에, 표제 화합물이 무색 오일로서 단리되었다 (0.84 g, 정량적 수율). $R_f = 0.37$, 이소-헥산 중 30% 에틸 아세테이트, 에탄올 중 인몰리브덴산.



[0957]

[0958]

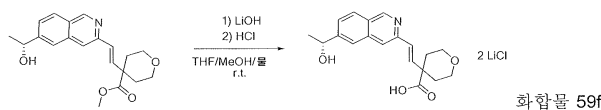
오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 **59c** (0.84 g, 5 mmol) 및 디클로로메탄 (2 mL) 을 넣었다. 이러한 혼합물을 0°C 로 냉각시켰다. 피나콜보란 (0.96 g, 7.5 mmol) 을 그 후 드롭방식으로 주사기를 통해 첨가했다. 혼합물을 1 min 동안 교반 후에, 그것을 주사기에 의해 지르코노센 디클로리드 (0.13 g, 0.5 mmol) 를 함유하는 또다른 오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크에 옮기고, 얼음 바스에 담그고, 빛으로부터 보호했다. 부가적 분량의 디클로로메탄 (2 mL) 을 사용하여 정량적 전달을 완료했다. 이러한 혼합물을 주위 온도로 데운 후, 그것을 어두움 속에서 72 h 동안 교반하여 완전한 전환을 달성했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 희석하고, 조심스럽게 물 (1 mL) 로 켄칭했다. 물 (50 mL) 을 첨가하고, 유기 및 수성 상을 분리했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 이소-헥산 (50 mL) 에 용해시키고, 5-10% 수성 메탄올 (3 x 50 mL) 및 브린 (50 mL) 으로 추출했다. 헥산 상을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시켰다. 표제 화합물이 증발 후에 백색 결정질 화합물로서 단리되었다 (1.42 g, 93%). $R_f = 0.38$, 이소-헥산 중 30% 에틸 아세테이트, 요오드 증기.



[0959]

[0960]

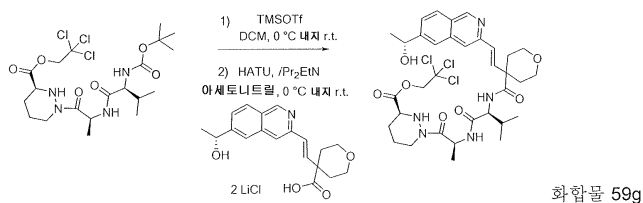
오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 (R)-1-(3-클로로-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (0.83 g, 4 mmol), **59d** (1.40 g, 4.7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_2(p\text{-NMe}_2\text{Ph}))_2$ (비스[(디시클로헥실)(4-디메틸아미노페닐)포스핀] 팔라듐(II) 클로리드) (173 mg, 0.21 mmol) 및 3염기 칼륨 포스페이트 (2.64 g, 12.4 mmol) 를 넣었다. 플라스크를 셉텀 캡으로 밀봉하고, 아르곤으로 재퍼징했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 를 첨가하고, 결과적인 반응 혼합물을 80°C 로 예비-가열된 오일 바스 내에서 격렬히 교반했다. 2 h 후에, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (100 mL) 로 희석했다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 상들을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 그것을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.06 g, 78%) 을 증발 후에 무색 오일로서 수득했다. $R_f = 0.48$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).



[0961]

[0962]

테트라히드로푸란 (8 mL) 중 **59e** (1.02 g, 3 mmol) 의 용액에 메탄올 (4 mL), 물 (4 mL) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (0.15 g, 6.3 mmol) 를 첨가했다. 결과적인 혼합물을 RT 에서 10 h 동안 교반하고, 1 M 염산 (6.5 mL, 6.5 mmol) 으로 켄칭했다. 결과적인 용액을 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 테트라히드로푸란 (20 mL) 으로 2 회, 무수 아세트니트릴 (20 mL) 로 2 회 및 무수 톨루엔 (20 mL) 으로 2 회 동시-증발시켰다. 결과적인 백색 고체를 고진공 하에 밤새 건조시키고, 추가 정제 없이 사용했다 (1.24 g, 정량적 수율).

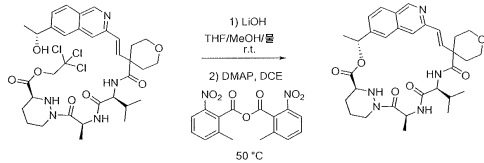


[0963]

[0964]

디클로로메탄 (10 mL) 중 **1e** (0.53 g, 1 mmol) 의 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴

트리플루오로메탄술포네이트 (0.69 g, 1.80 mmol) 를 0°C 에서 아르곤 하에 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 아르곤 하에 무수 아세트니트릴 (12 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0°C 에서 교반하고, **59f** (371 mg, 0.9 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (517 mg, 4 mmol) 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (570 mg, 1.5 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 48 h 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 에 용해시키고, 용액을 시트르산의 20% 수용액 (2 x 50 mL), 물 (50 mL) 및 브린 (50 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (560 mg, 84%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.13$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).



[0965]

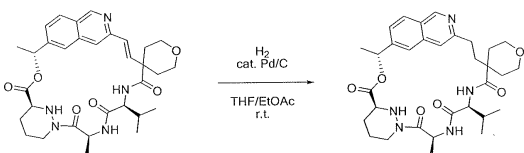
화합물 59

[0966]

테트라히드로푸란 (8 mL) 중 **59g** (371 mg, 0.5 mmol) 의 용액에 메탄올 (4 mL), 물 (4 mL) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (36 mg, 1.5 mmol) 를 첨가했다. 혼합물을 2 h 동안 주위 온도에서 교반하고, 수성 1 M 염산 (1.6 mL, 1.6 mmol) 으로 켄칭했다. 결과적인 용액을 농축시켜 미가공 잔류물을 수득했고, 이것을 테트라히드로푸란 (20 mL) 으로 2 회, 무수 아세트니트릴 (20 mL) 로 2 회 및 무수 톨루엔 (20 mL) 으로 2 회 동시-증발시켰다. 결과적인 백색 고체를 고진공 하에 밤새 건조시키고, 그것을 추가 정제 없이 사용했다 (365 mg, 정량적 수율). 오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (258 mg, 0.75 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (275 mg, 2.25 mmol) 및 무수 1,2-디클로로에탄 (150 mL) 을 넣었다. 결과적인 용액을 50°C 에서 가열하고, 미가공 세코-산을 주사기를 통해 건조 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 용액으로서 12 h 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. 부가적 분량의 건조 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 x 5 mL) 를 사용하여 정량적 전달을 완료했다. 부가적 2 h 동안 50°C 에서 교반 후에, 반응 혼합물을 분별 깔대기로 옮기고, 물 (100 mL, 5 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 수성 상을 디클로로메탄 (50 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 브린 (50 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 에 용해시키고, 물 (100 mL, 5 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (100 mL, 5 mL 의 브린을 첨가하여 분리를 지지했음) 로 세정했다. 결과적인 수성 상을 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 브린 (50 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (72 mg, 24%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.42$, 디클로로메탄 중 10% 메탄올. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.04 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.43 (m, 2H), 5.93 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 3.84 (dt, $J = 11.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.79e (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 3H), 1.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). LCMS (m/z) 592.3 [M+H] $^+$ Tr = 3.12 min.

[0967]

실시예 60



[0968]

화합물 60

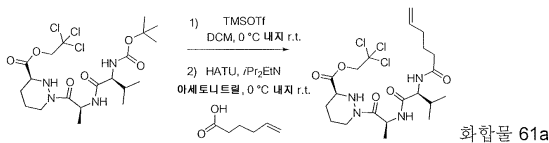
[0969]

탄소 담지 10% 팔라듐 (10 mg) 을 함유하는 에틸 아세테이트 (4 mL) 및 테트라히드로푸란 (4 mL) 의 혼합물 중

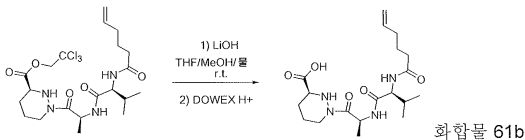
화합물 59 (10 mg, 0.017 mmol) 의 용액을 RT 에서 및 수소의 대기압에서 3 h 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 테트라히드로푸란 (10 mL) 으로 세정했다. 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (10 mg, 정량적 수율) 을 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.47$, 디클로로메탄 중 10%

메탄올. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.02 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.02 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 5.24 (m, 1 H), 4.33-4.23 (m, 2H), 3.83-3.61 (m, 6H), 3.52 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). LCMS (m/z) 594.3 [M+H]⁺ Tr = 2.72 min.

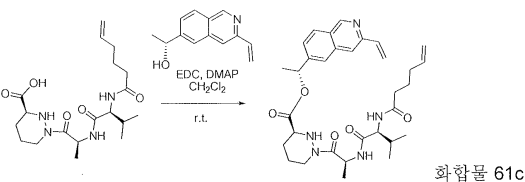
[0970] 실시예 61



디클로로메탄 (30 mL) 중 **1e** (1064 mg, 2 mmol) 의 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (666 mg, 3 mmol) 를 0°C 에서 아르곤 하에 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 아르곤 하에 무수 아세트니트릴 (25 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0°C 에서 교반하고, 헥스-5-엔산 (251 mg, 2.2 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1034 mg, 8 mmol) 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1065 mg, 2.8 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 48 h 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 에 용해시키고, 용액을 시트르산의 20% 수용액 (2 x 150 mL), 물 (150 mL) 및 브린 (150 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (864 mg, 82%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.35$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).



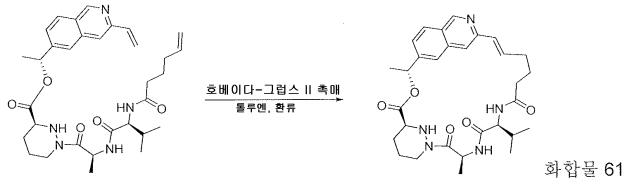
테트라히드로푸란 (40 mL) 중 **61a** (830 mg, 1.57 mmol) 의 용액에 물 (10 mL) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (57 mg, 2.38 mmol) 를 첨가했다. 혼합물을 2 h 동안 주위 온도에서 교반하고, 그 후 5 cm 층의 DOWEX D50 x 8 수지를 통해 H⁺ 사이클로 여과했다 (수지를 먼저 물로 세정함). 수지를 부가적 물 (50 mL) 로 세정했다. 여과물을 수집하고, 감압 하에 농축시키고, 톨루엔 (10 mL) 으로 2 회 동시-증발시켰다. 고진공 하에 1 일 동안 건조 후에, 표제 화합물이 백색 고체로서 단리되었다 (590 mg, 95%). $R_f = 0.4$, 디클로로메탄 중 30% 메탄올.



오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 **61b** (238 mg, 0.60 mmol) 및 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (120 mg, 0.6 mmol) 을 첨가했다. 플라스크를 밀봉하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 2 회 재퍼징했다. 무수 디클로로메탄 (10 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 2 회 재퍼징했다. *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (148 mg, 0.77 mmol) 그에 뒤이어 4-디메틸아미노피리딘 (67

mg, 0.55 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 신속히 아르곤으로 2 회 재퍼징하고, RT 에서 12 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL) 으로 희석하고, 용액을 시트르산의 20% 수용액 (2 x 150 mL), 물 (150 mL) 및 브린 (150 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다.

잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (307 mg, 89%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.29$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).



[0977]

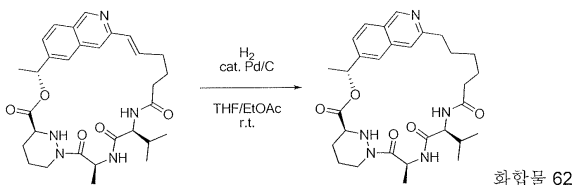
[0978]

톨루엔 (150 mL) 중 **61c** (209 mg, 0.362 mmol) 의 용액을 아르곤 하에 RT 에서 교반했다. 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (23 mg, 0.036 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 하에 30 min 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 를 첨가했다. 이러한 용액을 트리스(히드록시메틸)포스핀 (372 mg, 100 mL 의 물 중 3 mmol) 의 수성 용액, 물 (2 x 50 mL) 및 브린 (50 mL) 으로 2 회 세정했다. 유기 상을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (125 mg, 63%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.25$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올

(6/4/1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.00 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.97 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.53 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.37-4.18 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.36-2.18 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 3H), 1.71-1.57 (m, 3H), 1.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS (m/z) 550.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Tr = 2.55 min.

[0979]

실시예 62



[0980]

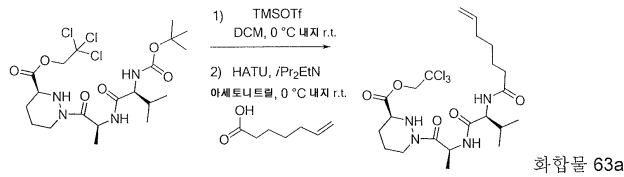
[0981]

탄소 담지 10% 팔라듐 (10 mg) 을 함유하는 에틸 아세테이트 (4 mL) 및 테트라히드로푸란 (4 mL) 의 혼합물 중 화합물 61 (10 mg, 0.018 mmol) 의 용액을 RT 에서 및 수소의 대기압에서 3 h 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 테트라히드로푸란 (10 mL) 으로 세정했다. 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (9 mg, 89%) 을 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.16$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올

(6/4/1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.02-5.93 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.54 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.19 (m, 4H), 0.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H). LCMS (m/z) 552.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Tr = 2.10 min.

[0982]

실시예 63

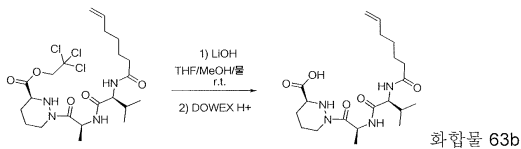


[0983]

[0984]

디클로로메탄 (30 mL) 중 **1e** (1064 mg, 2 mmol) 의 용액을 얼음 물 바스 내에서 냉각시켰다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (666 mg, 3 mmol) 를 0°C 에서 아르곤 하에 드롭방식으로 첨가하고, 결과적인 용액을 RT 에서 30 min 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 아르곤 하에 무수 아세트니트릴 (25 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0°C 에서 교반하고, 헵트-6-엔산 (281 mg, 2.2 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1034 mg, 8 mmol) 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1065 mg, 2.8 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 48 h 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 에 용해시키고, 용액을 시트르산의 20% 수용액 (2 x 150 mL), 물 (150 mL) 및 브린 (150 mL) 으로 2 회 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 + 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (817 mg, 75%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.37$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).

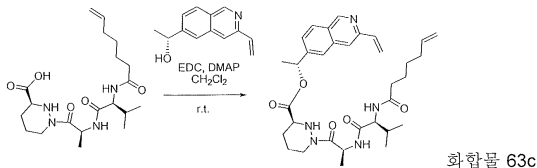
[0985]



[0986]

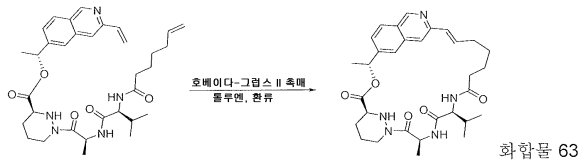
테트라히드로푸란 (40 mL) 중 **63a** (790 mg, 1.46 mmol) 의 용액에 물 (10 mL) 및 리튬 히드록시드 히드레이트 (52 mg, 2.19 mmol) 를 첨가했다. 혼합물을 2 h 동안 주위 온도에서 교반하고, 그 후 5 cm 층의 DOWEX D50 x 8 수지를 통해 H^+ 사이클로 여과했다 (수지를 먼저 물로 세정함). 수지를 부가적 물 (50 mL) 로 세정했다. 여과물을 수집하고, 감압 하에 농축시키고, 톨루엔 (10 mL) 으로 2 회 동시-증발시켰다. 고진공 하에 1 일 동안 건조 후에, 표제 화합물이 백색 고체로서 단리되었다 (583 mg, 97%). $R_f = 0.4$, 디클로로메탄 중 30% 메탄올.

[0987]



[0988]

오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 **63b** (276 mg, 0.67 mmol) 및 (R)-1-(3-비닐-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (134 mg, 0.67 mmol) 을 첨가했다. 플라스크를 밀봉하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 2 회 재퍼징했다. 무수 디클로로메탄 (10 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 2 회 재퍼징했다. *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로리드 (168 mg, 0.87 mmol) 그에 뒤이어 4-디메틸아미노피리딘 (75 mg, 0.62 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 신속히 아르곤으로 2 회 재퍼징하고, RT 에서 12 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL) 으로 희석하고, 용액을 시트르산의 20% 수용액 (2 x 150 mL), 물 (150 mL) 및 브린 (150 mL) 으로 세정하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (316 mg, 79%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.30$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1).



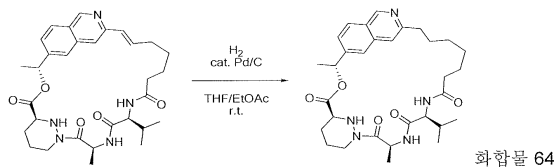
[0989]

[0990]

톨루엔 (200 mL) 중 **63c** (255 mg, 0.431 mmol) 의 용액을 아르곤 하에 RT 에서 교반했다. 호베이다-그립스 2 세대 촉매 (27 mg, 0.043 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 하에 30 min 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 를 첨가했다. 이러한 용액을 트리스(히드록시메틸)포스핀 (100 mL 의 물 중 372 mg, 3 mmol) 의 수성 용액으로 2 회, 물 (50 mL) 로 2 회 및 브린 (50 mL) 으로 세정했다. 유기 상을 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (76 mg, 31%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.20$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.01 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.23 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.92-0.72 (m, 6H). LCMS (m/z) 564.4 [M+H]⁺ Tr = 2.60 min.

[0991]

실시예 64



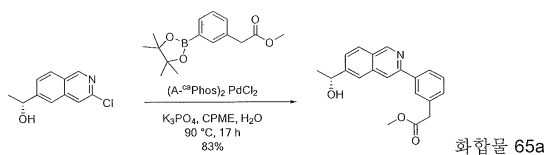
[0992]

[0993]

탄소 담지 10% 팔라듐 (10 mg) 을 함유하는 에틸 아세테이트 (4 mL) 및 테트라히드로푸란 (4 mL) 의 혼합물 중 화합물 63 (15 mg, 0.027 mmol) 의 용액을 RT 에서 및 수소의 대기압에서 3 h 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 셀라이트 및 필터 패드를 통해 여과하고, 테트라히드로푸란 (10 mL) 으로 세정했다. 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (13 mg, 87%) 을 백색 고체로서 수득했다. $R_f = 0.11$, 이소-헥산/에틸 아세테이트/메탄올 (6/4/1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.93 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.80e (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25 (m, 4H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS (m/z) 566.3 [M+H]⁺, Tr = 2.27 min.

[0994]

실시예 65

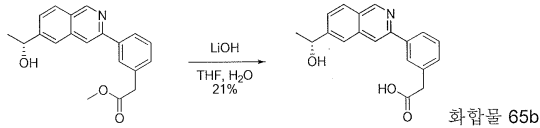


[0995]

[0996]

아르곤 분위기 하에 90 °C 로 예비가열된 시클로헥틸 메틸 에테르 (4.5 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 (R)-1-(3-클로로-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (250 mg, 1.21 mmol), 및 3염기 칼륨 포스페이트 (770 mg, 3.63 mmol) 의 용액에 3-(2-메톡시-2-옥소에틸)페닐보론산, 피나콜 에스테르 (Combi-Blocks, 387 mg, 1.33 mmol) 및 (A^{ca}-Phos)₂PdCl₂ (49 mg, 60 μmol) 를 첨가했다. 17 h 후에, 반응물을 23 °C 로 냉각되게 하고, 디클로로메탄 (50 mL) 및 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액 (50 mL) 사이에서 분할했다. 상들을 분할하고, 수성 층을 디클로로메탄 (50 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸

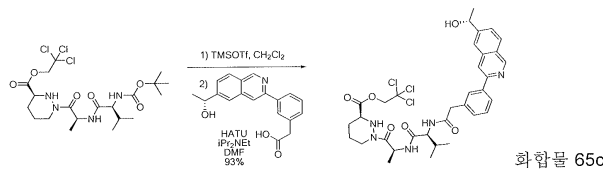
아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (321 mg, 83%) 을 희미한 황색 오일로서 수득했다.



[0997]

[0998]

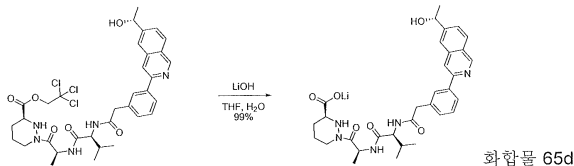
테트라히드로푸란 (3 mL) 및 물 (2 mL) 중 **65a** (320 mg, 1.00 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23 °C 에서 리튬 히드록시드 (26 mg, 1.1 mmol) 를 첨가했다. 3 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g Combiflash HP Gold Column, 0-20% 메탄올/디클로로메탄 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (64.2 mg, 21%) 을 무색 오일로서 수득했다. $R_f = 0.5$ (디클로로메탄 중 20% 메탄올) I₂/실리카 스테인.



[0999]

[1000]

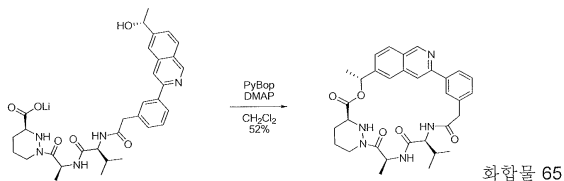
디클로로메탄 (1.05 mL) 중 **1e** (104 mg, 0.21 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (70 mg, 1.07 mmol) 를 첨가했다. 1 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 결과적인 잔류물을 아세트니트릴 (1.05 mL) 로 희석하고, 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (79.8 mg, 0.210 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (140 μL, 0.840 mmol), 및 **65b** (64 mg, 0.21 mmol) 를 순차적으로 첨가했다. 18 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (140 mg, 93%) 을 희미한 황색 오일로서 수득했다.



[1001]

[1002]

테트라히드로푸란 (0.9 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 **65c** (140 mg, 0.195 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 리튬 히드록시드 히드레이트 (4.6 mg, 0.195 mmol) 를 첨가했다. 3 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (131 mg, 99%) 을 백색 고체 리튬 카르복실레이트 염으로서 수득했다.



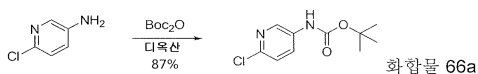
[1003]

[1004]

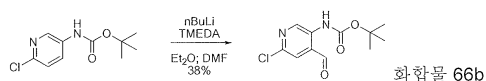
디클로로메탄 (5.7 mL) 중 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (35.3 mg, 68 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (62.3 mg, 510 μmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23 °C 에서 **65d** (10 mg, 17 μmol) 를 첨가했다. 16 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미가공 잔류물을 분취용 HPLC (Gemini 5u C18 110Å 칼럼, 5-100% 아세트니트릴/물, 0.1% 트리플루오로아세트산 조절제) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.0 mg, 52%) 을 백색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (*app* t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.84-5.71 (m, 1H), 4.45-4.29 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.74 (td, *J* = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.91 (*br* d, *J* = 13.0 Hz,

1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). HPLC Tr = 3.040 min. LCMS (m/z) 572.3 [M+H], Tr = 2.07 min.

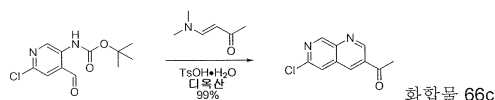
[1005] **실시예 66**



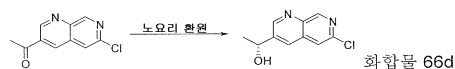
[1007] 디옥산 (194 mL) 중 6-클로로피리딘-3-아민 (5.00 g, 38.8 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 *tert*-부틸 디카르보네이트 (10.2 g, 46.7 mmol) 를 첨가하고, 결과적인 혼합물을 100°C 로 가열했다. 17 h 후에, 반응 혼합물을 23°C 로 냉각되게 하고, 물 (500 mL) 로 희석했다. 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×500 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.69 g, 87%) 을 무색 오일로서 수득했다.



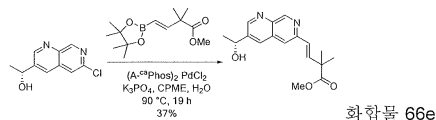
[1009] 디에틸 에테르 (44 mL) 중 **66a** (2.00 g, 8.80 mmol) 및 테트라메틸에틸렌디아민 (2.70 mL, 18.0 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 -78°C 에서 *n*-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 7.2 mL, 18.0 mmol) 을 첨가했다. 10 min 후에, 결과적인 혼합물을 50 min 시간에 걸쳐 -15°C 로 데워지게 했다. 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, *N,N*-디메틸포름아미드 (1.9 g, 26 mmol) 를 주사기를 통해 첨가했다. 30 min 후에, 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로리드 용액 (20 mL) 으로 킨칭하고, 23°C 로 데워지게 했다. 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×20 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 층들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120 g Combiflash HP Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (849 mg, 38%) 을 무색 오일로서 수득했다.



[1011] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 **66b** (258 mg, 1.00 mmol) 및 (E)-4-(디메틸아미노)부트-3-엔-2-온 (452 mg, 4.00 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 23°C 에서 *p*-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (761 mg, 4 mmol) 를 첨가하고, 결과적인 혼합물을 80°C 로 가열했다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 23°C 로 냉각되게 하고, 포화 수성 나트륨 바이 카르보네이트 용액 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL) 사이에서 분할했다. 층들을 분할하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (200 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층들을 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (107 mg, 51%) 을 오프 화이트 고체로서 수득했다.

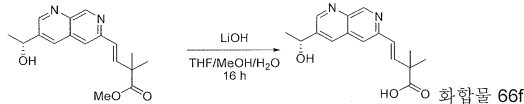


[1013] 디클로로 (*p*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (5 mg, 8 μmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (7 mg, 19 μmol) 을 탈기된 물 (6 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 아르곤으로 15 min 동안 탈기했다. 혼합물을 70°C 에서 아르곤 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 황색 용액을 RT 으로 냉각시켰다. **66c** (329 mg, 1.56 mmol), 나트륨 포르메이트 (543 mg, 7.98 mmol) 및 탈기된 테트라히드로푸란 (1 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 10 min 동안 탈기했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 2.5 h 동안 격렬히 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL) 로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL), 브린 (20 mL) 으로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 54%) 을 고체로서 수득했다.



[1015]

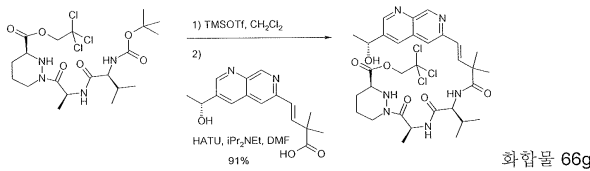
시클로헥틸 메틸 에테르 (4.5 mL) 및 물 (3 mL) 중 3염기 칼륨 포스페이트 (550 mg, 2.59 mmol) 의 현탁액에 **66d** (180 mg, 0.89 mmol) 를 첨가하고, 90°C 로 가열했다. 이 온도에서, (A^{-ca}Phos)₂PdCl₂ (35 mg, 43 μmol) 를 첨가하고, 2 min 동안 교반했다. 시클로헥틸 메틸 에테르 (4.5 mL) 중 (E)-2,2-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-부트-3-엔산 메틸 에스테르 (286 mg, 1.12 mmol) 의 용액을 드롭방식으로 첨가하고, 19 h 동안 90°C 에서 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (40 mL) 및 물 (20 mL) 로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×20 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층들을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 농축시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g SiO₂ Isco Rf Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (95 mg, 37%) 을 담갈색 고체로서 수득했다.



[1016]

[1017]

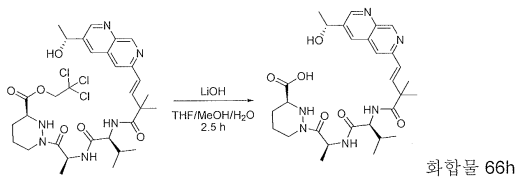
테트라히드로푸란 (1.8 mL), 메탄올 (0.6 mL) 및 물 (0.6 mL) 중 **66e** (95 mg, 0.32 mmol) 의 용액에 23°C 에서 리튬 히드록시드 히드레이트 (15 mg, 0.63 mmol) 를 첨가했다. 16 h 후에, 결과적인 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류 용매를 톨루엔 (5 mL) 의 첨가에 의해 아제오토르프 제거하고, 그에 뒤이어 감압 하에 농축 (2×) 시켜 표제 화합물을 수득했다. 이것을 후속 amid 커플링에서 추가 정제 없이 사용했다.



[1018]

[1019]

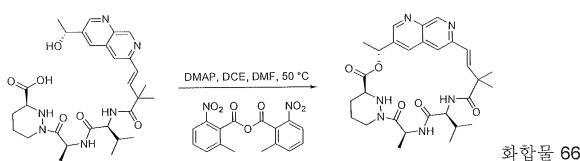
디클로로메탄 (3 mL) 중 **1e** (212 mg, 0.40 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (106 μL, 0.60 mmol) 를 서서히 첨가했다. 1 h 후에, 결과적인 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 후속 amid 커플링에서 추가 정제 없이 사용했다. 아세트ونی트릴 (3 mL) 중 **66f** (90.5 mg, 0.32 mmol) 의 용액에, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (180 mg, 0.47 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (330 μL, 1.90 mmol) 및 아세트ونی트릴 (2 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (232 mg, 0.4 mmol) 를 23°C 에서 순차적으로 첨가했다. 16 h 후에, 결과적인 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (201 mg, 91%) 을 고체로서 수득했다.



[1020]

[1021]

테트라히드로푸란 (2 mL), 메탄올 (0.4 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 **66g** (201 mg, 0.29 mmol) 의 용액에 23°C 에서 리튬 히드록시드 히드레이트 (14 mg, 0.57 mmol) 를 첨가했다. 40 min 후에, 리튬 히드록시드 히드레이트 (14 mg, 0.57 mmol) 를 23°C 에서 첨가했다. 1 h 후에, 결과적인 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류 용매를 톨루엔 (2 mL) 의 첨가에 의해 아제오토르프 제거하고, 그에 뒤이어 감압 하에 농축 (3×) 시켜 표제 화합물을 수득했다. 이것을 후속 매크로락톤화 (macrolactonization) 에서 추가 정제 없이 사용했다.



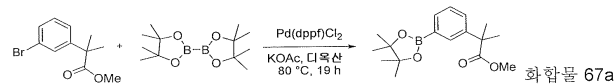
[1022]

[1023]

2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (43 mg, 0.12 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (48 mg, 0.39 mmol) 에 질소 분위기 하에 1,2-디클로로에탄 (20 mL) 을 첨가하고, 50°C 로 가열했다. 이 온도에서, *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 **66h** (28 mg, 0.049 mmol) 를 주사기 펌프를 통해 6 h 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 의 부가적 세정물을 그 후 동일한 방식으로 15 min 에 걸쳐 첨가했다. 부가적 1.25 h 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시켰다. 그것을 에틸 아세테이트 (20 mL) 로 희석하고, 물 (2 x 10 mL) 로 세정했다. 유기 층을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (Gemini 5u C18 110Å 칼럼, 5-100% 아세토니트릴/물, 0.1% 트리플루오로아세트산 조절제) 에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 분말 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했다. 그것을 나트륨 바이카르보네이트의 포화 용액으로 세정하여 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물로부터 형성된 산 불순물을 제거하여 표제 화합물 (1.5 mg, 5%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.04 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.52-5.41 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.18 (*app* t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 2.58 (td, *J* = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). LCMS (*m/z*) 551.2 [M+H], Tr = 2.19 min.

[1024]

실시예 67

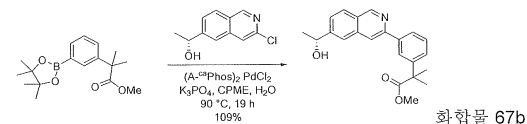


[1025]

[1026]

메틸 2-(3-브로모페닐)-2-메틸프로파노에이트 (Pharmabridge, Doylestown, PA, USA (190 mg, 0.74 mmol), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (206 mg, 0.81 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 (27 mg, 0.04 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (217 mg, 2.22 mmol) 를 스크루 캡 바이알 내에 넣고, 진공 및 아르곤 사이클로 3 회 플러싱했다. 무수 1,4-디옥산 (4 mL) 를 아르곤 하에 첨가하고, 결과적인 혼합물을 80°C 로 19 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL) 로 희석했다. 셀라이트 (~1 g) 를 첨가하고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 수득했고, 이것을 후속 반응에서 직접 사용했다.

[1027]

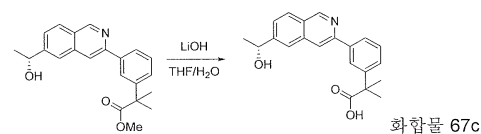


[1028]

시클로펜틸 메틸 에테르 (2.5 mL) 및 물 (1.5 mL) 중 3염기 칼륨 포스페이트 (445 mg, 2.10 mmol) 의 현탁액에 (R)-1-(3-클로로-이소퀴놀린-6-일)-에탄올 (180 mg, 0.89 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 90 °C 로 가열했다. 이 온도에서, (A^{-ca}Phos)₂PdCl₂ (28 mg, 35 μmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 2 min 동안 교반했다.

시클로펜틸 메틸 에테르 (2.5 mL) 중 **67a** (225 mg, 0.74 mmol) 의 용액을 드롭방식으로 첨가하고, 19 h 동안 90°C 에서 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 물 (15 mL) 로 희석했다. 층들을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×15 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층들을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 농축시키고, 결과적인 미가공 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (267 mg, 정량적) 을 담갈색 고체로서 수득했다.

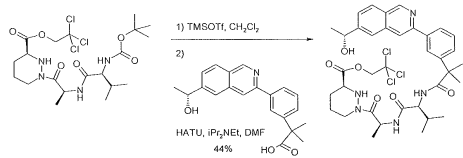
[1029]



[1030]

테트라히드로푸란 (10 mL), 및 물 (2.5 mL) 중 **67b** (244 mg, 0.7 mmol) 의 용액에 23°C 에서 리튬 히드록시드 히드레이트 (18.5 mg, 0.77 mmol) 를 첨가했다. 48 h 후에, 리튬 히드록시드 히드레이트 (17 mg, 0.70 mmol) 를 반응 혼합물에 첨가했다. 24 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류 용매를 톨루엔 (5 mL) 의 첨가에 의해 아제오트로프 제거하고, 그에 뒤이어 감압 하에 농축 (2×) 시켜 표제 화합물을 수득했

다. 이것을 후속 아마이드 커플링에서 추가 정제 없이 사용했다.

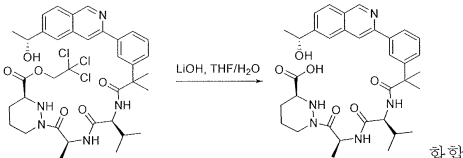


화합물 67d

[1031]

[1032]

디클로로메탄 (5 mL) 중 **1e** (397 mg, 0.75 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (199 μ L, 1.12 mmol) 를 서서히 첨가했다. 1 h 후에, 결과적인 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르를 트리플레이트 염으로서 수득했다. 이것을 후속 아마이드 커플링에서 추가 정제 없이 사용했다. 아세트니트릴 (7 mL) 중 **67c** (234 mg, 0.7 mmol) 의 용액에, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (532 mg, 1.4 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (730 μ L, 4.2 mmol) 및 아세트니트릴 (3 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (435 mg, 0.75 mmol) 를 23°C 에서 순차적으로 첨가했다. 16 h 후에, 결과적인 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g SiO₂ Isco Rf Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 44%) 을 고체로서 수득했다.

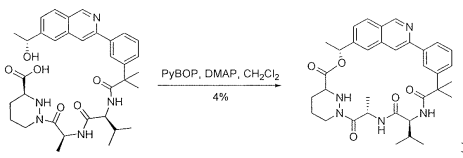


화합물 67e

[1033]

[1034]

테트라히드로푸란 (3 mL), 및 물 (1 mL) 중 **67d** (94 mg, 0.13 mmol) 의 용액에 23°C 에서 리튬 히드록시드 히드레이트 (3.1 mg, 0.13 mmol) 를 첨가했다. 48 h 후에, 리튬 히드록시드 히드레이트 (17 mg, 0.70 mmol) 를 반응 혼합물에 첨가했다. 1 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류 용매를 톨루엔 (5 mL) 의 첨가에 의해 아제트로프 제거하고, 그에 뒤이어 감압 하에 농축 (2×) 시켜 표제 화합물을 수득했다. 이것을 후속 마크로락톤화에서 추가 정제 없이 사용했다.



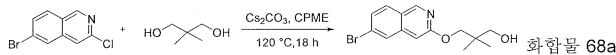
화합물 67

[1035]

[1036]

디클로로메탄 (42 mL) 중 **67e** (78 mg, 0.13 mmol) 의 현탁액에 23°C 에서 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (520 mg, 0.50 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (462 mg, 4.0 mmol) 을 첨가했다. 24 h 후에, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (Gemini 5u C18 110Å 칼럼, 5-100% 아세트니트릴/물, 0.1% 트리플루오로아세트산 조절제) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.2 mg, 4%) 을 백색 분말로서 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.65 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (*app t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.21 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.92-5.84 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 2.71 (td, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). HPLC Tr = 5.319 min. LCMS (*m/z*) 600.5 [M+H], Tr = 2.71 min.

[1037] 실시예 68 및 69

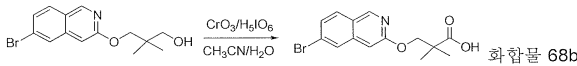


[1038]

[1039]

시클로펜틸 메틸 에테르 (20 mL) 중 6-브로모-3-클로로이소퀴놀린 (Frontier Scientific, 1.594 g, 6.57 mmol) 및 2,2-디메틸프로판-1,3-디올 (684 mg, 6.57 mmol) 의 용액에 23°C 에서 세슘 카르보네이트 (2.354 g, 7.23 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 120°C 로 18 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 희석하고, 물 (30 mL), 브린 (30 mL) 으로 세정하고, 결과적인 유기 층을 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (80 g Isco Rf Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (461 mg, 23%) 을 백색 고체로서 수득했다.

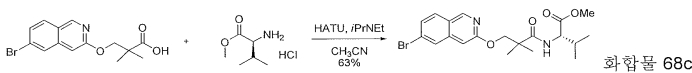
[1040]



[1041]

아세트니트릴 (10 mL) 및 물 (2.5 mL) 중 68a (461 mg, 1.49 mmol) 의 용액에 23°C 에서 과요오드산 (1.698 g, 7.45 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 크롬 트리옥사이드 (30 mg, 0.298 mmol) 를 하나의 분량으로 첨가했다. 2.5 시간 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 물 (30 mL) 로 희석하고, 층들을 분리했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (30 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 층들을 브린으로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득했고, 이것을 정제 없이 사용했다 (481 mg).

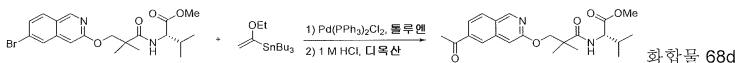
[1042]



[1043]

아세트니트릴 (10 mL) 중 68b (481 mg, 1.49 mmol) 의 용액에, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (1.133 g, 2.98 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.55 mL, 8.94 mmol) 및 (S)-메틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트 히드로클로리드 (749 mg, 4.47 mmol) 를 23°C 에서 순차적으로 첨가했다. 16 h 후에, 결과적인 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g Isco Rf Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (412 mg, 2 개의 단계에 걸쳐 63%) 을 갈색 오일로서 수득했다.

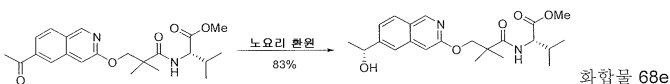
[1044]



[1045]

톨루엔 (5 mL) 중 68c (412 mg, 0.95 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II) 디클로리드의 현탁액에 아르곤 하에 23°C 에서 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (962 μL, 2.85 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 50°C 로 가열했다. 18 h 후에, 물 (1 mL) 을 50°C 에서 첨가했다. 2 h 후에, 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL) 로 희석하고, 칼륨 플루오리드 (5 mL) 의 1 M 용액을 첨가했다. 결과적인 혼합물을 23°C 에서 격렬히 교반했다. 2 h 후에, 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 로 세정했다. 여과물을 물 (15 mL), 브린 (15 mL) 으로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 이러한 잔류물을 1,4-디옥산 (8 mL) 에 용해시키고, 1 M 수성 염산 (1 mL) 을 23°C 에서 첨가했다. 5 min 후에, 반응 혼합물을 나트륨 바이카르보네이트 (2 mL) 의 포화 용액으로 퀀칭하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL) 에 녹이고, 층들을 분리했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×10 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 층들을 브린 (20 mL) 으로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (236 mg, 62%) 을 갈색 검으로서 수득했다.

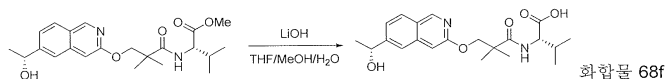
[1046]



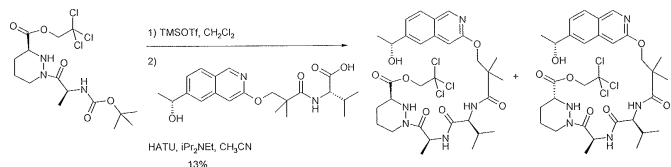
[1047]

디클로로 (*p*-시멘) 루테늄(II) 이량체 (2 mg, 3 μmol) 및 (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (2.6 mg, 7 μmol) 을 탈기된 물 (2.5 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 아르곤으로 15 min 동안 탈기했다. 혼합물을

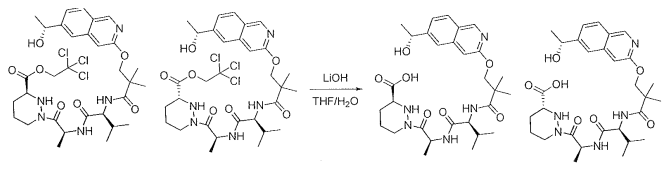
70°C 에서 질소 하에 90 min 동안 교반했다. 결과적인 황색 용액을 RT 으로 냉각시켰다. **68d** (236 mg, 0.59 mmol), 나트륨 포르메이트 (200 mg, 2.95 mmol) 및 탈기된 테트라히드로푸란 (1.25 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 10 min 동안 탈기했다. 반응 혼합물을 40°C 에서 3.5 h 동안 격렬히 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (15 mL) 로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 물 (20 mL), 브린 (20 mL) 으로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (196 mg, 83%) 을 담갈색 고체로서 수득했다.



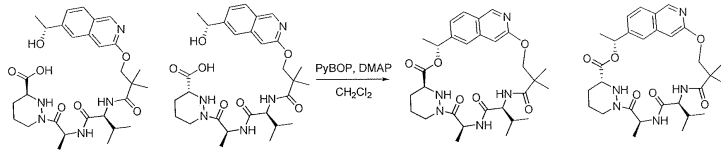
테트라히드로푸란 (3 mL), 메탄올 (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 **68e** (196 mg, 0.487 mmol) 의 용액에 23°C 에서 리튬 히드록시드 히드레이트 (23 mg, 0.97 mmol) 를 첨가했다. 16 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL) 에 녹이고, 1 M 수성 염산 용액으로 pH ~2 로 산성화시켰다. 결과적인 층들을 분리했다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×10 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 층들을 브린으로 세정하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득했고, 이것을 정제 없이 사용했다.



디클로로메탄 (5 mL) 중 (S)-1-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (270 mg, 0.62 mmol) 의 용액에 아르곤 분위기 하에 0°C 에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (165 μL, 0.93 mmol) 를 서서히 첨가했다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (S/R)-1-((S)-2-아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르의 트리플레이트 염을 황색 오일로서 수득했고, 이것을 정제 없이 사용했다. 아세트ونی트릴 (7 mL) 중 **68f** (189 mg, 0.49 mmol) 의 용액에, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (278 mg, 0.73 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (730 μL, 4.2 mmol) 및 아세트ونی트릴 (3 mL) 중 (S/R)-1-((S)-2-아미노-프로피오닐)-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (435 mg, 0.62 mmol) 를 23°C 에서 순차적으로 첨가했다. 16 h 후에, 결과적인 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g SiO₂ Isco Rf Gold Column, 0-100% 에틸 아세테이트/이소-헥산 기울기) 에 의해 직접 정제하여 표제 화합물의 불가분한 부분입체이성질체 혼합물 (43 mg, 13%) 을 무색 잔류물로서 수득했다.



테트라히드로푸란 (4 mL) 및 물 (2 mL) 중 **68g** 및 **68h** (43 mg, 61 μmol) 의 혼합물의 용액에 23°C 에서 리튬 히드록시드 히드레이트 (3.2 mg, 0.13 mmol) 를 첨가했다. 1 h 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류 용매를 톨루엔 (5 mL) 의 첨가에 의해 아제오토프로프 제거하고, 그에 뒤이어 감압 하에 농축 (2×) 시켜 표제 화합물을 혼합물로서 수득했다. 이것을 후속 마크로락톤화에서 추가 정제 없이 사용했다. LCMS (m/z) 572.2 [M+H], Tr = 2.21 min.



화합물 68 화합물 69

[1054]

[1055]

디클로로메탄 (20 mL) 중 **68i** 및 **68j** (34.8 mg, 61 μ mol) 의 현탁액에 23°C 에서 벤조트리아졸-1-일-옥시트리 피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (127 mg, 0.24 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (224 mg, 1.83 mmol) 을 첨가했다. 24 h 후에, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC (Gemini 5u C18 110Å 칼럼, 5-100% 아세토니트릴/물, 0.1% 트리플루오로아세트산 조절제) 에 의해 정제하여 2 가지 화합물 (12 mg, 35%) 을 부분입체이성질체의 비율 혼합물 (ratio mixture) 로서 수득했다. 부분입체이성질체를 키랄 분취용 HPLC 를 사용하여 분리하여 첫번째 용리하는 (Tr = 3.73 min) 화합물 68 (2.17 mg, 6%) 및 두번째 용리하는 (Tr = 5.713 min) 화합물 69 (1.85 mg, 5%) 를 수득했다.

[1056]

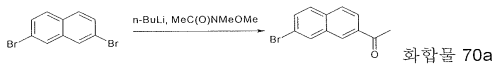
화합물 68: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.09 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.54 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 3H), 4.21 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 2.77 (td, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H). HPLC Tr = 5.866 min. LCMS (m/z) 554.2 [M+H], Tr = 2.44 min.

[1057]

화합물 69: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.93 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.71 (td, J = 12.7, 2.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H) HPLC Tr = 5.951 min. LCMS (m/z) 555.2 [M+H], Tr = 2.49 min.

[1058]

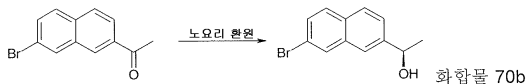
실시예 70



[1059]

[1060]

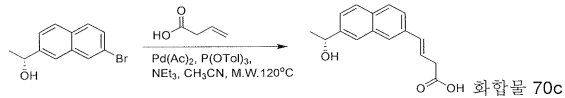
-78°C 에서 및 질소 분위기 하에 무수 테트라히드로푸란 (18 mL) 중 2,7-디브로모나프탈렌 (1 g, 3.50 mmol) 에 *n*-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 1.5 mL, 3.67 mmol) 의 용액을 드롭방식으로 첨가했다. 반응물을 -78°C 에서 20 min 동안 교반하고, 그 후 *N*-메톡시-*N*-메틸아세트아미드 (409 μ L, 3.85 mmol) 를 첨가했다. 15 min 후에, 반응물을 RT 으로 데우고, 30 min 동안 교반했다. 반응물을 2 M 염산으로 킨칭하고, 디클로로메탄으로 2 회 추출했다. 조합된 유기 층들을 소수성 프릿을 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성물을 실리카 플래시 크로마토그래피 (이소-헥산/에틸 아세테이트, 7/1) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (650 mg, 75%) 을 무색 고체로서 수득했다.



[1061]

[1062]

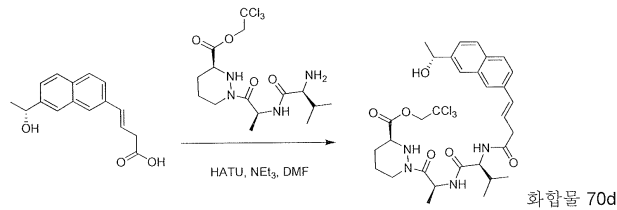
RT 에서 물 (5 mL) 중 디클로로 (*p*-시멘) 루테늄 (II) 이량체 (8 mg, 0.013 mmol) 에 (1R, 2R)-(-)-*N*-*p*-토실-1,2-디페닐에틸렌디아민 (11.5 mg, 0.031 mmol) 을 첨가했다. 시스템을 15 min 동안 탈기하고, 그 후 70°C 로 1.5 h 동안 가열했다. 반응물을 냉각시키고, 탈기된 무수 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 **70a** (650 mg, 2.61 mmol) 의 용액 그에 뒤이어 나트륨 포르메이트 (874 mg, 13.1 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 40°C 에서 3 h 동안 가열하고, RT 으로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 2 회 추출했다. 조합된 유기 층들을 소수성 프릿을 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (이소-헥산/에틸 아세테이트, 4/1) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (450 mg, 69%) 을 무색 고체로서 수득했다.



[1063]

[1064]

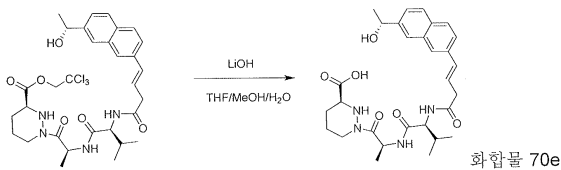
70b (42 mg, 0.17 mmol) 를 마이크로웨이브 바이알 내에서 아세트니트릴 (2 mL) 에 용해시키고, 이 혼합물에 3-부텐산 (35 mg, 0.41 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (4 mg, 0.017 mmol), 트리-(*o*-톨릴)포스핀 (10 mg, 0.034 mmol) 및 트리에틸아민 (0.12 mL) 을 첨가했다. 바이알을 120° 에서 마이크로웨이브 반응기 내에서 15 min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 그 후 여과하고, 용매를 증발시키고, 콤비-플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 메탄올/디클로로메탄 1:3) 로 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 81%) 을 황색 고체로서 수득했다.



[1065]

[1066]

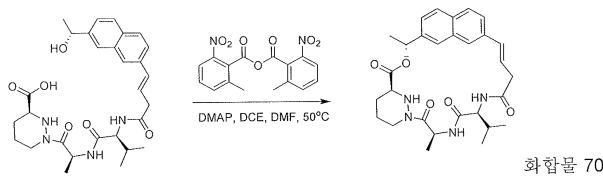
70c (40 mg, 0.08 mmol) 를 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 에 용해시키고, 이 용액에 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (36 mg, 0.1 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 10 min 동안 교반했다. 그 후 상기 반응 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르 (0.18 mmol) 그에 뒤이어 트리에틸아민 (32 mg, 0.32 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반하고, 그 후 그것을 에틸 아세테이트 (20 mL) 로 희석하고, 브린으로 세정했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하고, 조합된 유기 용매를 증발시키고, 콤비-플래시 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 메탄올/디클로로메탄 1:10) 로 정제하여 표제 화합물 (68 mg, 65%) 을 황색 고체로서 수득했다.



[1067]

[1068]

70d (55 mg, 0.08 mmol) 를 테트라히드로푸란 (2 mL), 메탄올 (1 mL) 및 물 (1 mL) 의 혼합물에 용해시켰다. 이 용액에 리튬 히드록시드 히드레이트 (4 mg, 0.16 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반했다. 디클로로메탄 (10 mL) 및 물 (10 mL) 을 반응 혼합물에 첨가했다. 1 N 염산을 수성 층에 pH 가 2 가 될때까지 첨가하고, 산성 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 10 mL) 으로 추출했다. 유기 용매를 그 후 증발시켜 표제 화합물 (37 mg, 84%) 을 백색 고체로서 수득했다.



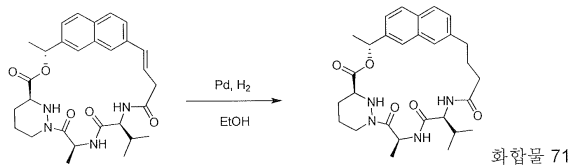
[1069]

[1070]

2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (19 mg, 0.056 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (23 mg, 0.185 mmol) 을 1,2-디클로로에탄 (18 mL) 에 용해시키고, 용액을 50°C 에서 가열했다. 상기 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 **70e** (20 mg, 0.037 mmol) 를 주사기 펌프를 통해 10 h 내에 첨가했다. 첨가 완료 후에 반응 혼합물을 50°C 에서 2 h 동안 교반했다. 용매를 그 후 증발시키고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC (0-100% 아세트니트릴 /물) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (4 mg, 22%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79-7.72 (m, 3H), 7.52 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 6.02 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H),

2.77-2.71 (m, 1H), 1.99-1.69 (m, 5H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (m/z) 521.1 [M-H], Tr = 3.18 min.

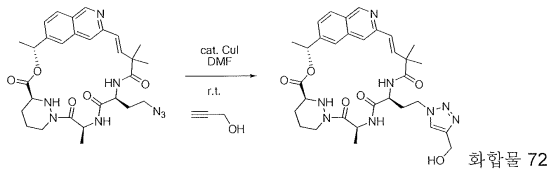
[1071] **실시예 71**



[1072]

[1073] 화합물 70 (5 mg, 0.01 mmol) 을 아르곤 하에 에탄올 (5 mL) 에 용해시키고, 용액에 Pd (활성탄 담지 10%, 3 mg) 을 첨가했다. 반응 플라스크를 그 후 퍼징하고, 그 후 풍선을 사용하여 H₂ 로 채웠다. 2 h 후에 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 증발시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 아세토니트릴/물) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.2 mg, 64%) 을 백색 분말로서 수득했다. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.97 (dd, $J = 12.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.62 (pent, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.76-4.16 (m, 1H), 4.10 (app t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.05-3.69 (m, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.73-2.41 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 6H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (m/z) 523.140 [M+H], Tr = 3.16 min.

[1074] **실시예 72**

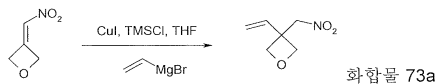


[1075]

[1076] 오븐 건조된, 아르곤 퍼징된 플라스크 내에 화합물 49 (10 mg, 0.017 mmol), 구리(I) 요오드화물 (1 mg, 0.005 mmol) 및 프로프-2-인-1-올 (4 mg, 0.07 mmol) 을 첨가했다. 플라스크를 밀봉하고, 아르곤으로 3 회 재퍼징했다. 무수 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 3 회 재퍼징했다. 이러한 반응 혼합물을 RT 에서 12 h 동안 교반했다. 감압 하에 용매의 증발 후에, 미가공 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 에 용해시키고, 필터 에이드 및 필터 패드를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 로 세정했다. 감압 하에 농축 후에, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (기울기 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트 및 메탄올 (4/1)) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 93%) 을 증발 후에 백색 고체로서 수득했다.

R_f = 0.33, 디클로로메탄 중 10% 메탄올. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 3H), 4.36 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.90-1.58 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). LCMS (m/z) 633.4 [M+H], Tr = 2.66 min.

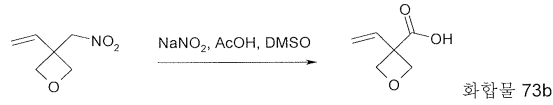
[1077] **실시예 73**



[1078]

[1079] 질소 분위기 하에 RT 에서 무수 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 3-니트로메틸렌-옥세탄 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45 (46), 7736, 2.5 g, 21.7 mmol) 에 구리(I) 요오드화물 (413 mg, 2.17 mmol) 및 클로로트리메틸실란 (3.0 mL, 23.9 mmol) 을 첨가했다. 결과적인 황색 용액을 5 min 동안 교반하고, 메탄올 얼음 바스로 -15°C 내지 -11°C 로 냉각시켰다. 비닐 마그네슘 브로미드 (43.5 mL, 43.5 mmol, 테트라히드로푸란 중 1.0 M) 를 3 h 에 걸쳐 주사기 펌프를 통해 서서히 첨가했다. 첨가 후에 반응물을 암모늄 클로리드의 포화 수성 용액 으로 켄칭하고, 여과하고, 디에틸 에테르 (3x) 로 추출했다. 조합된 유기물을 소수성 프린트를 통해 건조시키

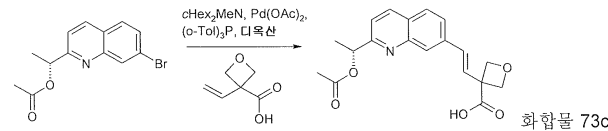
고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디에틸 에테르를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (2.0 g, 64%) 로서 수득했다.



[1080]

[1081]

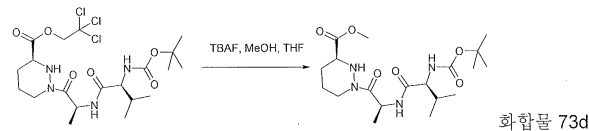
무수 디메틸술폭시드 (13 mL) 중 **73a** (600 mg, 4.2 mmol) 에 아세트산 (2.4 mL, 42 mmol) 및 나트륨 니트라이트 (869 mg, 12.6 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 35°C 로 16 h 동안 가열했다. 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 물로 희석했다. pH 를 10% 수성 염산으로 pH 3-4 로 조정하고, 생성물을 디에틸 에테르 (3x) 및 디에틸 에테르 / 에틸 아세테이트 (1:1) 로 추출했다. 조합된 유기물을 소수성 프리트를 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 (2/1 그 후 1/1) 를 사용하여 정제하여 불순한 산을 수득했다. 이것을 디에틸 에테르에 용해시키고, 나트륨 카르보네이트의 포화 용액으로 추출했다. 수성물을 농축 염산으로 pH 2 로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3x) 로 추출했다. 유기물을 소수성 프리트를 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (228 mg, 43%) 로서 수득했다.



[1082]

[1083]

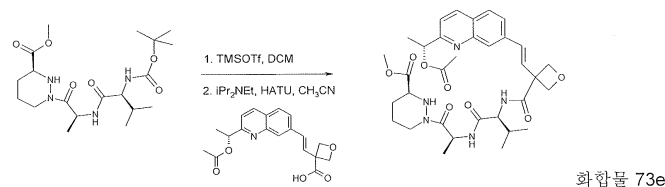
무수 디옥산 (1 mL) 중 **73b** (150 mg, 1.18 mmol) 에 아세트산 (R)-1-(7-브로모-퀴놀린-2-일)-에틸 에스테르 (347 mg, 1.18 mmol) 그에 뒤이어 디시클로헥실메틸아민 (0.76 mL, 3.54 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (53 mg, 0.24 mmol) 및 트리(*o*-톨릴) 포스핀 (72 mg, 0.24 mmol) 을 첨가했다. 혼합물을 100°C 에서 1 시간 동안 가열했다. 부가적 양의 팔라듐(II) 아세테이트 (26 mg, 0.12 mmol) 및 트리(*o*-톨릴) 포스핀 (36 mg, 0.12 mmol) 을 첨가하고, 가열을 100°C 에서 추가 45 min 동안 계속했다. 반응물을 RT 으로 냉각시키고, pH 3-4 에 도달될 때까지 2M HCl 을 첨가했다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3x) 및 에틸 아세테이트/10% 메탄올 (2x) 로 추출했다. 조합된 유기물을 소수성 프리트를 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득했다.



[1084]

[1085]

테트라히드로푸란:메탄올 (1:1, 60 mL) 중 **1e** (3.01 g, 5.66 mmol) 의 용액을 0 °C 에서 교반했다. 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오리드 (테트라히드로푸란 중 1 M, 11.3 mL, 11.3 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 22 h 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산 내지 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.14 g, 91%) 을 백색 거품으로서 수득했다.

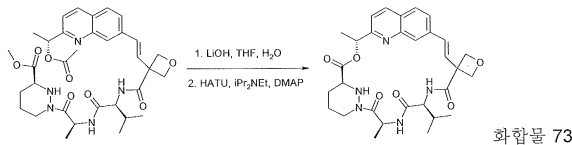


[1086]

[1087]

질소 분위기 하에 0 °C 에서 무수 디클로로메탄 (15 mL) 중 **73d** (365 mg, 0.88 mmol) 에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (239 μL, 1.32 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C 에서 1 시간 동안 교반하고, 그 후 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (613 μL, 3.52 mmol) 을 첨가하고, 그 후 진공 중에서 농축시키고, 톨루엔으로 동시-증발시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르를 백색 고체로서 수득했다. 질소 분위기 하에 0 °C 에서 무수 아세트니트릴 (9 mL) 중 **73c** (300 mg, 0.88 mmol) 에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (766 μL, 4.4 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암모늄 (401 mg, 1.06 mmol) 을 첨

가했다. 용액을 0 °C 에서 3 min 동안 교반하고, 그 후 무수 아세트니트릴 (2 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부틸리아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 2,2,2-트리클로로-에틸 에스테르의 용액을 첨가했다. 반응물을 RT 으로 데우고, 2 h 동안 교반했다. 반응물을 1M HCl 로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x) 로 추출했다. 조합된 유기 층들을 소수성 프릿을 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 점성 황색 오일 (160 mg, 22%, 2 단계) 로서 수득했다.



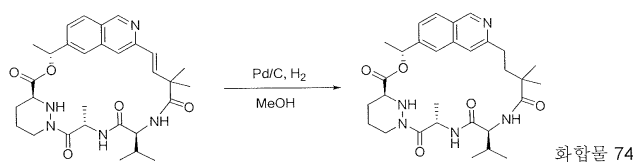
[1088]

[1089]

테트라히드로푸란 (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 **73e** (160 mg, 0.25 mmol) 에 0 °C 에서 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (53 mg, 1.25 mmol) 를 첨가했다. 반응물을 0 °C 에서 2 h 동안 교반하고, 2M 수성 염산 (0.63 mL) 을 첨가함으로써 켄칭했다. 반응물을 진공 중에서 농축시키고, 그에 뒤이어 톨루엔/메탄올 (3x) 및 그 후 톨루엔 (3x) 으로부터 동시증발시키고, 고진공 중에서 15 min 동안 건조시켰다. 결과적인 잔류물을 무수 테트라히드로푸란 (83 mL) 에 용해시키고, RT 에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (223 μL, 1.25 mmol), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (114 mg, 1.3 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (3 mg, 0.03 mmol) 을 첨가했다. 반응물을 24 h 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 회석하고, 1M HCl (1x) 및 브린 (1x) 으로 세정했다. 유기 층을 소수성 프릿을 통해 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/메탄올 1:0 그 후 20/1 을 사용하여 정제하여 점성 황색 오일 (52 mg) 을 수득했다. 이것을 분취용 박층 크로마토그래피 (에틸 아세테이트) 에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했고, 이것을 디에틸 에테르로 트리츄레이트하고, 여과하고, 진공 건조시켰다. (22 mg, 16%, 2 단계). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.81 - 2.16 (m, 4H), 2.63 - 2.74 (m, 1H), 3.26 - 3.38 (m 1H), 3.70 - 3.83 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.96 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.73 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.20 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81 - 7.93 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). LCMS (m/z) = 564.2 [M+H], Tr = 1.96 min.

[1090]

실시예 74



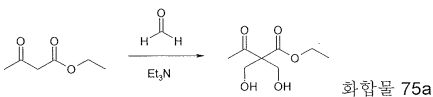
[1091]

[1092]

화합물 57 (20 mg, 0.036 mmol) 을 메탄올 (5 mL) 에 용해시키고, 촉매량의 탄소 담지 10% Pd 을 첨가했다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 2 h 동안 교반했다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용리액을 감압 하에 농축시켰다. 역상 분취용 HPLC 에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.4 mg, 42% 수율) 을 백색 분말로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.61 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (*br s*, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.92-5.82 (m, 1H), 3.96-3.5 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 5H), 1.56-1.51 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). LCMS (m/z): 552.3 [M+H], Tr =1.74 min.

[1093]

실시예 75

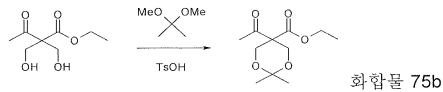


[1094]

[1095]

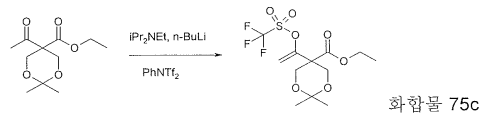
디옥산 (120 mL) 및 수성 포르알데히드 (물 중 37% 용액, 57.7 mL, 0.77 mol) 의 혼합물 중 에틸 아세토아세테

이트 (20 g, 19.4 mL, 0.154 mol) 의 용액을 RT 에서 교반했다. 트리에틸아민 (테트라히드로푸란 중 1.0 M, 7.7 mL, 7.7 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C 에서 20 h 동안 가열하고, 그 후 100 °C 에서 4 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 물 (1500 mL) 에 부었다. 수성 용액을 톨루엔으로 세정했다. 수성 층을 초기 부피의 ~50% 로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산 내지 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 의 기울기를 사용하여, 그에 뒤이어 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산 내지 이소-헥산/에틸 아세테이트 3:2 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (2.33 g, 8%) 을 황색 오일로서 수득했다.



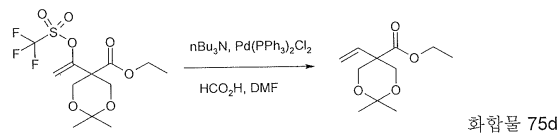
[1096]

아세톤 (8 mL) 중 75a (2.10 g, 11 mmol), 2,2-디메톡시프로판 (13.5 mL, 110 mmol) 및 4-톨루엔술폰산 히드레이트 (209 mg, 1.1 mmol) 의 용액을 RT 에서 18 h 동안 교반했다. 포화 나트륨 수소 카르보네이트 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 물 및 브린으로 세정했다. 유기 층을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:5 내지 3:7 의 기울기를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.88 g, 74%) 을 무색 오일로서 수득했다.



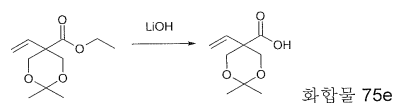
[1098]

테트라히드로푸란 (20 mL) 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.55 mL, 3.9 mmol) 의 용액을 -78°C 에서 질소 하에 교반했다. *n*-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M, 2.25 mL, 3.6 mmol) 을 드롭방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C 로 데웠다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 5 min 동안 교반하고, 그 후 -78°C 로 냉각시켰다. 테트라히드로푸란 (3 mL) 중 75b (690 mg, 3.0 mmol) 의 용액을 드롭방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C 에서 15 min 동안 교반했다. 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 *N*-페닐-(비스트리플루오로메탄술포나미드) (1.18 g, 3.3 mmol) 의 용액을 5 min 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C 에서 15 min 동안 교반했다. 냉각 바스를 제거하고, 반응 혼합물을 RT 으로 데우고, 그 후 RT 에서 90 min 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 디에틸 에테르 (30 mL) 를 첨가했다. 용액을 5°C 로 냉각시키고, 차가운 1 M 나트륨 히드록시드 용액 (3 x 30 mL) 으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 브린으로 세정하고, 무수 나트륨 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 (960 mg, 88%) 을 황색 오일로서 수득했고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용했다.



[1100]

N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 75c (470 mg, 1.3 mmol) 및 트리-*n*-부틸아민 (721 mg, 0.93 mL, 3.9 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로리드 (45 mg, 0.065 mmol) 및 포름산 (120 mg, 0.1 mL, 2.6 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C 에서 90 min 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가했다. 유기 추출물을 분리하고, 물 (x 5), 및 브린으로 세정했다. 유기 용액을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:9 을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.88 g, 74%) 을 무색 오일로서 수득했다.

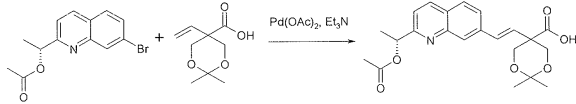


[1102]

테트라히드로푸란 (3 mL) 중 75d (150 mg, 0.7 mmol) 의 용액을 5°C 에서 질소 하에 교반했다. 물 (1 mL) 중 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (59 mg, 1.4 mmol) 의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 5°C 에서 30 min 동

[1103]

안 그 후 RT 에서 5 h 동안 교반했다. 메탄올 (0.5 mL) 을 첨가하여 투명한 용액을 수득했고, 반응 혼합물을 RT 에서 22 h 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 물 (2 mL) 을 잔류물에 첨가하고, 용액을 2 M 염산으로 pH 2 로 산성화시켰다. 브린을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 브린으로 세정했다. 유기 추출물을 분리하고, 물 (x 5), 및 브린으로 세정했다. 유기 용액을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 여과물을 증발시켜 표제 화합물 (117 mg, 90%) 을 무색 오일로서 수득했다.

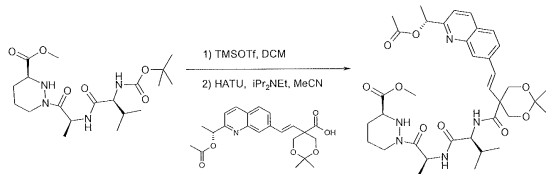


화합물 75f

[1104]

아세트니트릴 (4 mL) 중 **75e** (96 mg, 0.5 mmol) 및 아세트산 (R)-1-(7-브로모-퀴놀린-2-일)-에틸 에스테르 (147 mg, 0.5 mmol) 의 혼합물을 RT 에서 교반했다. 트리(*o*-톨릴)포스핀 (46 mg, 0.15 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (17 mg, 0.075 mmol) 및 트리에틸아민 (101 mg, 0.14 mL, 1.0 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 100°C 에서 20 min 동안 가열했다. 용매를 증발시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 2 M 염산으로 pH 3-4 로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 조합하고, 브린으로 세정했다. 유기 용액을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:1 내지 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트/메탄올 5:1 을 사용하여 정제했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 그 후 디클로로메탄으로 동시-증발시키고, 건조시켜 표제 화합물 (134 mg, 67%) 을 황색 검으로서 수득했다.

[1105]

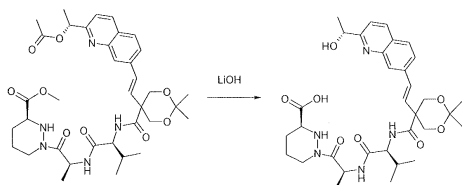


화합물 75g

[1106]

디클로로메탄 (5 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 메틸 에스테르 (150 mg, 0.36 mmol) 의 용액을 질소 하에 0 °C 에서 교반했다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (160 mg, 0.13 mL, 0.72 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C 에서 1 시간 동안 교반했다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (186 mg, 0.25 mL, 1.44 mmol) 을 첨가하고, 용매를 증발시켜 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 메틸 에스테르 (0.36 mmol) 를 백색 고체로서 수득했고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 아세트니트릴 중 **75f** (134 mg, 0.33 mmol) 의 용액을 질소 하에 0 °C 에서 교반했다. 아세트니트릴 (5 mL) 중 (S)-1-[(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-프로피오닐]-헥사히드로-피리다진-3-카르복시산 메틸 에스테르 (0.36 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (129 mg, 0.17 mL, 1.0 mmol) 의 용액 그에 뒤이어 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄암미늄 (175 mg, 0.46 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C 에서 10 min 동안 및 그 후 RT 에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 유기 추출물을 조합하고, 브린으로 세정했다. 유기 용액을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 1:5 내지 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (165 mg, 72%) 을 황색 고체로서 수득했다.

[1107]



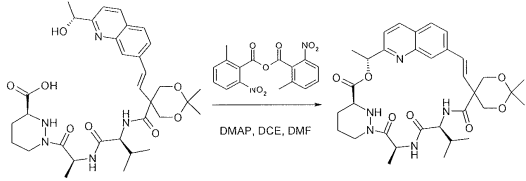
화합물 75h

[1108]

테트라히드로푸란 (0.5 mL) 중 **75g** (35 mg, 0.05 mmol) 의 용액을 5°C 에서 질소 하에 교반했다. 물 (0.5 mL) 중 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (8.4 mg, 0.2 mmol) 의 용액 그에 뒤이어 메탄올 (0.5 mL) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 5°C 에서 1 시간 동안 교반했다. 1 M 염산 (0.2 mL) 을 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 메탄올/톨루엔 (1:1, x 2) 그에 뒤이어 톨루엔 (x 2) 으로 동시-증발시켰다. 잔류물을

[1109]

디에틸 에테르 (x 3) 로 트리츄레이트하고, 건조시켜 표제 화합물 (0.05 mmol) 을 담황색 고체로서 수득했고, 이것을 다음 반응에서 가공하지 않고 사용했다.



화합물 75

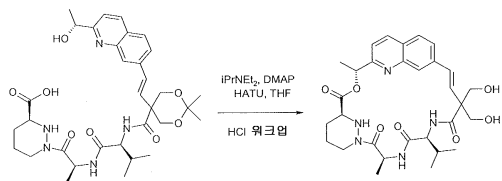
[1110]

[1111]

1,2-디클로로에탄 (16 mL) 중 2-메틸-6-니트로벤조산 무수물 (86 mg, 0.25 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (46 mg, 0.38 mmol) 의 용액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. 분자체 (400 mg) 를 첨가하고, 현탁액을 50°C 에서 가열했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 미가공 **75h** (0.05 mmol) 의 용액을 4 h 에 걸쳐 드롭방식으로 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C 에서 부가적 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 필터 패드를 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 용액을 브린 (x 3) 으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 증발시켰다. 유기 용액을 소수성 프리트를 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC 에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.2 mg, 13%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.85-2.10 (m, 3H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.26-4.46 (m, 5H), 5.72 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.93 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (*br s*, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 622.2 [M+H], Tr = 2.24 min.

[1112]

실시예 76



화합물 76

[1113]

[1114]

테트라히드로푸란 (100 mL) 중 미가공 **75h** (200 mg, 0.25 mmol) 의 현탁액을 RT 에서 질소 하에 교반했다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (161 mg, 0.22 mL, 1.25 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (15 mg, 0.125 mmol) 을 첨가하고, 현탁액을 5 min 동안 교반했다. 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (133 mg, 0.35 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반했다. 부가적 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (57 mg, 0.15 mmol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT 에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 2 M 염산으로 희석했다. 유기 용액을 분리하고, 물, 포화 나트륨 수소 카르보네이트 용액, 및 브린으로 세정했다. 유기 용액을 소수성 프리트를 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이소-헥산/에틸 아세테이트 7:3 내지 에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트/메탄올 9:1 을 사용하여 정제했다. 잔류물을 분취용 HPLC 에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 14%) 을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.74-2.05 (m, 5H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.81-4.07 (m, 4H), 4.35-4.47 (m, 3H), 5.77 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.92 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 582.2 [M+H], Tr = 1.66 min.

[1115]

생물학적 실시예: 펩티딜-프롤릴 이성화효소 (Peptidyl-Prolyl Isomerase) (PPIase) 활성의 저해

[1116]

PPIase 검정은 Janowski 등 (*Anal. Biochem.* 1997, 252, 299) 에 의해 보고된 절차에 기초했다. 검정 완충액 (35 mM HEPES pH 7.8, 50M DTT, 및 0.01% NP40 을 함유하는 용액 1980L) 을 오버헤드 교반기를 갖춘 석영 큐벳 내에서 10°C 로 예비-평형시켰다. 이 용액에 DMSO (최종 농도: 0.5% DMSO) 중 화합물 10L, 그에 뒤이

어 시클로필린 A (최종 농도: 5 nM) 의 2M 저장액 5L 를 첨가했다. 트리플루오로에탄올 중 0.5M LiCl 의 용액에 용해된 5L 의 40mM 의 테트라헵티드 Succ-AAPF-pNA (100M 최종 농도) 를 첨가하여 반응을 개시했다. 반응의 개시후, 펩티드 기질의 흡광도를 330 nm 에서 5 분 동안 Beckman Coulter DU800 분광광도계를 사용하여 모니터링했다. 진행 곡선을 단일-지수 감쇠 모델로 적합 (fit) 시켜 속도 (rate) 를 계산했다. IC₅₀ 값을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 4-파라미터 로지스틱 적합으로 계산했다.

[1117] **시클로필린 A TR-FRET 비교 결합 검정**

[1118] 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (time-resolved fluorescence resonance energy transfer) (TR-FRET) 관독에 의한 비교 결합 검정을 사용하여 저해인자 효력을 측정했다. 35mM HEPES pH 7.8, 100mM NaCl, 0.01% NP-40 (Pierce), 1mM DTT, 및 1% DMSO 로 이루어지는 반응 완충액에 하기를 첨가했다: N-말단에서 8×히스티딘 친화 태그 (CypA) 로 수식된 5 nM 의 시클로필린 A; Cy5 형광단에 부착된 링커로 수식된 150 nM 의 시클로스포린 A (CsA-Cy5); 1 nM Eu-표지된 항-(6×His) 항체 (Perkin-Elmer); 및 다양한 농도 중 하나의 시험 화합물. 검정 용액의 총 부피는 100L 였다. 2-시간 인큐베이션 후에, TR-FRET 을 Perkin Elmer Envision 플레이트 관독기를 사용하여 측정했다 (340nm 에서 여기, 590nm 및 665nm 에서 방출을 측정함). 신호를 590nm 에서의 방출에 대한 665nm 에서의 방출의 비율로서 계산했다. IC₅₀ 값을 4-파라미터 로지스틱 적합을 사용하여 계산했다.

[1119] 시험될 때, 본 발명의 특정 화합물은 시클로필린 결합을 저해하는 것으로 발견되었으며, 이는 하기 표 1 에 열거되어 있다. IC₅₀ 값은 A ≤ 100 nM, B = 101 내지 1000 nM 및 C = 1001 내지 10,000 nM 인 범위로서 제시되어 있다.

[1120] **항바이러스 활성**

[1121] 화합물의 항바이러스 활성은 표준 스크리닝 프로토콜을 사용하여 측정할 수 있다: 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 US/20130022573 (이는 전문이 본원에 참조로 포함됨) 에 기재된 바와 같은 세포-기반 플라비바이러스 면역 탐지 검정 및 세포-기반 플라비바이러스 세포병변 효과 검정.

[1122] 본 발명의 하나의 양상은 바이러스 감염의 저해 방법으로서, 그러한 저해를 필요로 한다고 의심되는 샘플 또는 대상을 본 발명의 조성물로 처리하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성은 알려져 있는 표준 스크리닝 프로토콜을 사용하여 측정할 수 있다.

[1123] 본 발명의 화합물의 항-HCV 활성을 HCV 레플리콘을 보유하는 인간 간종양 Huh-7 세포주에서 시험했다. 검정은 하기 단계로 이루어졌다:

[1124] **단계 1 (화합물 제조 및 계열 희석):** 계열 희석을 384-웰 플레이트에서 100% DMSO 중에서 수행했다. 출발 최종 계열 희석 농도의 225-배 농도로 화합물을 함유하는 용액을 폴리프로필렌 384-웰 플레이트의 3 웰 또는 13 웰의 미리 지정된 웰에 첨가된 100% DMSO 15 μL 중에서 제조했다. 384-웰 플레이트의 나머지에 23 웰 및 24 웰을 제외하고는 100% DMSO 10 μL 를 채웠으며, 23 웰 및 24 웰에는 100% DMSO 중 500 μM HCV 프로테아제 저해인자 (ITMN-191) 10 μL 를 첨가했다. HCV 프로테아제 저해인자를 HCV 복제의 100% 저해의 대조군으로서 사용했다. 그 후 플레이트를 Biomek FX Workstation 위에 배치하여 계열 희석을 시작했다. 3 웰에서 12 웰까지 또는 13 웰에서 22 웰까지 10 사이클의 3-배 희석으로 계열 희석을 실시했다.

[1125] **단계 2 (세포 배양 플레이트 제조 및 화합물 첨가):** 검은색 폴리프로필렌 384-웰 플레이트의 각각의 웰에, 1600 개의 현탁된 Huh-7 HCV 레플리콘 세포를 함유하는 세포 배지 90 μL 를 Biotek uFlow Workstation 으로 첨가했다. 부피 0.4 μL 의 화합물 용액을 Biomek FX Workstation 위에서 계열 희석 플레이트로부터 세포 배양 플레이트로 옮겼다. 최종 검정 조건에서 DMSO 농도는 0.44% 였다. 플레이트를 3 일 동안 37°C 에서 5% CO₂ 및 85% 습도로 인큐베이션했다.

[1126] **단계 3 (세포독성 및 바이러스 복제 저해의 탐지):** a) 세포 독성의 평가: 384-웰 세포 배양 플레이트 내의 배지를 Biotek EL405 플레이트-세정기로 흡입했다. 100% PBS 중 400 nM 칼세인 (Calcein) AM 을 함유하는 부피 50 μL 의 용액을 플레이트의 각각의 웰에 Biotek uFlow Workstation 으로 첨가했다. 플레이트를 30 min 동안 RT 에서 인큐베이션하고, 그 후 형광 신호 (방출 490 nm, 여기 520 nm) 를 Perkin Elmer Envision 플레이트 관독기로 측정했다.

[1127] b) 바이러스 복제 저해의 평가: 384-웰 세포 배양 플레이트 내의 칼세인-PBS 용액을 Biotek EL405 플레이트-세

정기로 흡입했다. 부피 20 μL 의 Dual-Glo 루시퍼라제 완충액 (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, cat. #E298B) 을 플레이트의 각각의 웰에 Biotek uFlow Workstation 으로 첨가했다. 플레이트를 10 min 동안 RT 에서 인큐베이션했다. 그 후 Dual-Glo Stop & Glo 기질 (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, cat. #E313B) 및 Dual-Glo Stop & Glo 완충액 (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, cat. #E314B) 의 1:100 혼합물을 함유하는 부피 20 μL 의 용액을 플레이트의 각각의 웰에 Biotek uFlow Workstation 으로 첨가했다. 플레이트를 RT 에서 10 min 동안 인큐베이션하고, 그 후 발광 신호를 Perkin Elmer Envision 플레이트 판독기로 측정했다.

[1128] **단계 4 (계산):** 형광 산물로의 칼세인 AM 전환에 의해 퍼센트 세포독성을 확인했다. DMSO 대조군 웰로부터의 평균 형광 신호를 100% 비독성으로서 정의했다. 시험 화합물 처리된 웰로부터의 개별 형광 신호를 DMSO 대조군 웰로부터의 평균 신호로 나누고, 그 후 100% 를 곱해서 퍼센트 생존력 (viability) 을 얻었다. 퍼센트 항-HCV 복제 활성을 DMSO 대조군 웰에 대한 시험 웰로부터의 발광 신호에 의해 결정했다. 배경 신호를 HCV 프로테아제 저해인자 처리된 웰로부터의 평균 발광 신호에 의해 결정하고, 시험 웰 뿐만 아니라 DMSO 대조군 웰로부터의 신호로부터 뺐다. 3-배 계열 희석 후에, 각각의 농도에서의 % 저해를 하기 등식으로 적합시켜 EC₅₀ 및 CC₅₀ 값을 계산했다:

[1129]
$$\% \text{ 저해} = 100\% / [(EC_{50} / [I])^b + 1]$$

[1130] [식 중, b 는 힐 계수 (Hill's coefficient) 임]. 참고로, Hill, A. V., *The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Haemoglobin on its Dissociation Curves*, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910) 을 참조한다. 특정 농도, 예를 들어 2 μM 에서의 % 저해 값이 또한 상기 식으로부터 유도될 수 있다.

[1131] 시험될 때, 본 발명의 특정 화합물은 바이러스 복제를 저해하는 것으로 발견되었으며, 이는 표 1 에 열거되어 있다. EC₅₀ 값은 % 저해로서 제시되어 있다.

[1132] **표 1**

| 실시에 번호 | TR-FRET | 레플리콘 1a 1μM 에서의 % 저해 | 실시에 번호 | TR-FRET | 레플리콘 1a 1μM 에서의 % 저해 |
|--------|---------|----------------------|--------|---------|----------------------|
| 1 | A | 32 | 39 | A | 98 |
| 2 | B | 63 | 40 | A | 96 |
| 3 | A | 44 | 41 | A | 96 |
| 4 | B | 58 | 42 | B | 16 |
| 5 | A | 80 | 43 | A | 97 |
| 6 | A | 86 | 44 | A | 78 |
| 7 | A | 94 | 45 | A | 80 |
| 8 | B | 37 | 46 | A | 90 |
| 9 | A | 98 | 47 | B | 9 |
| 10 | B | 28 | 48 | A | 40 |
| 11 | A | 6 | 49 | A | 85 |
| 12 | C | 0 | 50 | B | 12 |
| 13 | A | 87 | 51 | A | 83 |
| 14 | A | 94 | 52 | A | 98 |
| 15 | A | 99 | 53 | B | 89 |
| 16 | B | 94 | 54 | A | 98 |
| 17 | A | 100 | 55 | B | 76 |
| 18 | A | 94 | 56 | B | 47 |
| 19 | A | 97 | 57 | A | 100 |
| 20 | A | 99 | 58 | A | 99 |
| 21 | A | 93 | 59 | A | 100 |
| 22 | A | 100 | 60 | B | 65 |
| 23 | A | 99 | 61 | A | 72 |
| 24 | A | 99 | 62 | B | 25 |
| 25 | B | 71 | 63 | B | 80 |
| 26 | A | 99 | 64 | B | 35 |
| 27 | A | 100 | 65 | A | 92 |
| 28 | B | 56 | 66 | A | 80 |
| 29 | C | 28 | 67 | A | 97 |
| 30 | A | 73 | 68 | A | 91 |
| 31 | A | 98 | 69 | C | 19 |
| 32 | A | 71 | 70 | A | 95 |
| 33 | C | 14 | 71 | B | - |
| 34 | A | 92 | 72 | B | 0 |
| 35 | A | 94 | 73 | A | 94 |
| 36 | A | 73 | 74 | A | 95 |
| 37 | A | 76 | 75 | A | 100 |
| 38 | A | 98 | 76 | A | 63 |

[1133]

- [1134] 관찰된 특정 약리학적 및 생화학적 응답은 선택된 특정 활성 화합물 또는 약학적 담체의 존재 여부, 뿐만 아니라 제형의 유형 및 이용된 투여 방식에 따라 달라질 수 있고, 그러한 예상되는 결과의 변화 또는 차이가 본 발명의 실시예에 따라 고려된다.
- [1135] 본 발명의 특정 구현예가 본원에서 상세히 설명되고 기재되어 있지만, 본 발명은 거기에 제한되지 않는다. 상기 상세한 설명은 본 발명의 예시로서 제공된 것이고, 본 발명의 제한으로 여겨져서는 안된다.