



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월17일  
(11) 등록번호 10-2290189  
(24) 등록일자 2021년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 207/16 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
C07D 211/60 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 207/16 (2013.01)  
A61K 31/40 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-7010117  
(22) 출원일자(국제) 2014년10월22일  
심사청구일자 2019년10월21일  
(85) 번역문제출일자 2016년04월18일  
(65) 공개번호 10-2016-0065883  
(43) 공개일자 2016년06월09일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/072690  
(87) 국제공개번호 WO 2015/059212  
국제공개일자 2015년04월30일  
(30) 우선권주장  
13189880.1 2013년10월23일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20030114443 A1  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자  
얀센 사이언시즈 아일랜드 언리미티드 컴퍼니  
아일랜드 코 코크 링가스키디 바나헬리  
(72) 발명자  
반딕크 코엔  
벨기에 베-3583 팔-베린젠 도이르네슈트라트 74  
하헤 게르빈 이본느 파울  
벨기에 베-2950 카펠렌 비누사커 111  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 16 항

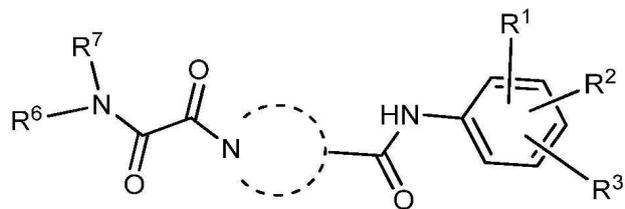
심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 카르복스아미드 유도체 및 B형 간염 치료용 의약으로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I:

[화학식 I]



의 HBV 복제 억제제에 관한 것으로서, 이는 입체화학적 이성질체 형태, 및 이들의 염, 수화물, 용매화물을 포함하고, 여기서, X, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>7</sup>은 본원에 정의된 의미를 갖는다. 또한 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법, 이를 함유하는 제약 조성물, 및 HBV 치료법에서의 단독의 또는 기타 HBV 억제제와 조합된 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/445* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*C07D 211/60* (2013.01)

*C07D 405/12* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

*Y10S 514/894* (2013.01)

(72) 발명자

**케스텔레인 바르트 루돌프 로마니에**

벨기에 베-9290 버라레 비델란트스트라트 18

**라보이송 피에르 장-마리 베르나르**

벨기에 베-1331 로지레스 튀 줄리 3

(56) 선행기술조사문헌

W02011035143 A2

KR1020060023109 A

W02010138758 A1

W02013096744 A1

W02013006394 A1

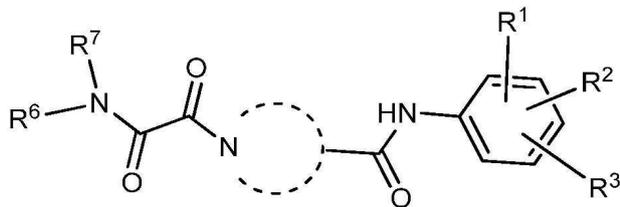
명세서

청구범위

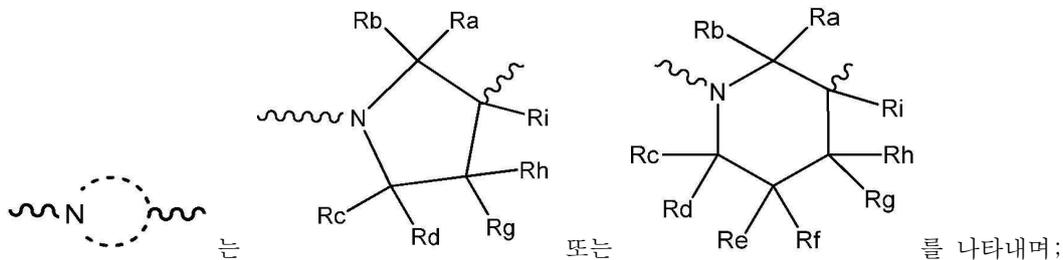
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태(tautomeric form) 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



(여기서,



Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf 및 Rg 각각은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Rh는 수소이며;

Ri는 수소이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

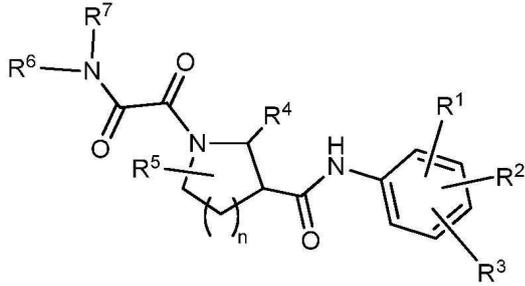
R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 그러한 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 3 내지 7원 포화 고리는 플루오로, 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, -CN, OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R<sup>7</sup>은 수소를 나타냄).

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 II]



(여기서,

n은 1 또는 2의 정수를 나타내며;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>은 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되며;

R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 그러한 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 3 내지 7원 포화 고리는 플루오로, 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, -CN, OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R<sup>7</sup>은 수소를 나타냄).

### 청구항 3

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소, 플루오로, 클로로, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub> 또는 메틸로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 2가지는 플루오로, 클로로 또는 브로모인 화합물.

### 청구항 5

제2항에 있어서, R<sup>4</sup>는 메틸인 화합물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, R<sup>6</sup>은 1개의 산소를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 함유하며, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 메틸로 임의로 치환된 화합물.

### 청구항 7

제1항에 있어서, R<sup>6</sup>은 1개의 산소를 함유하는 4 또는 5원 포화 고리이며, 그러한 4 또는 5원 포화 고리는 메틸로 임의로 치환된 화합물.

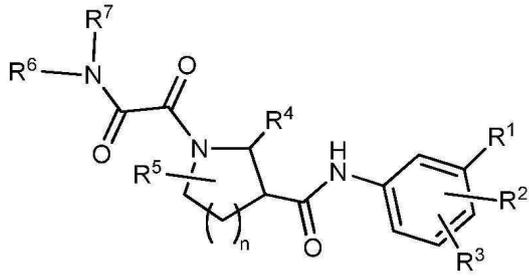
### 청구항 8

제1항에 있어서, R<sup>6</sup>은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬인 화합물.

### 청구항 9

제2항에 있어서, 하기 화학식 III을 갖는 화합물:

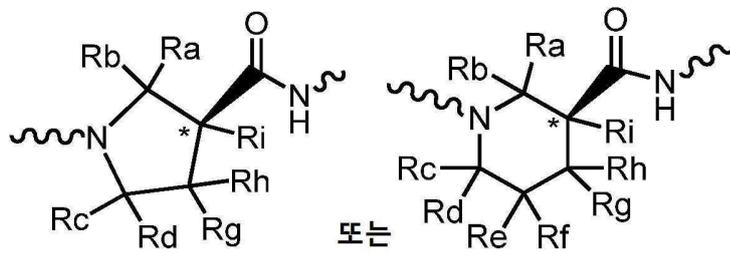
[화학식 III]



(여기서, R<sup>1</sup>은 수소가 아님).

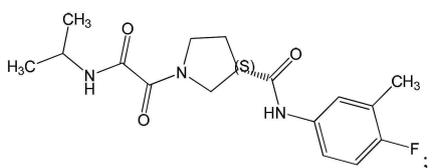
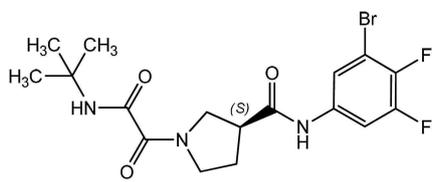
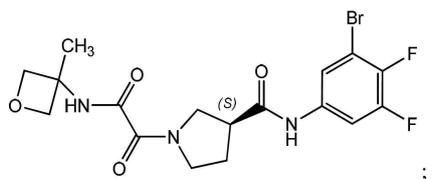
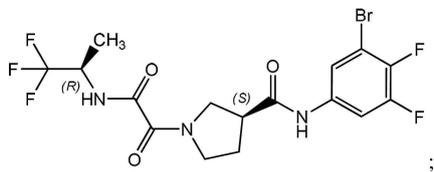
청구항 10

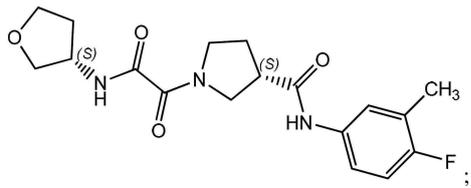
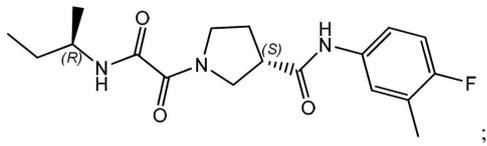
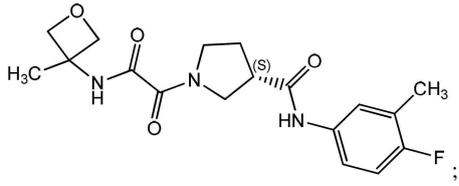
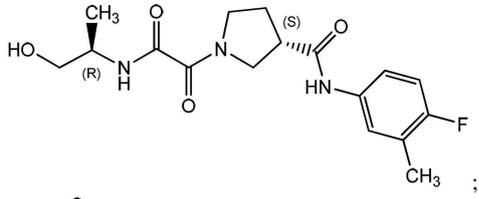
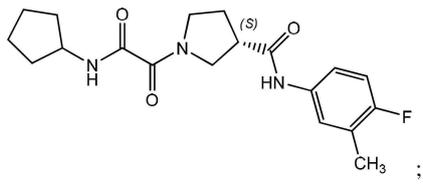
제1항에 있어서, 원자(\*)의 입체화학적 배열이 하기와 같은 화합물:

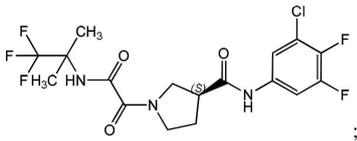
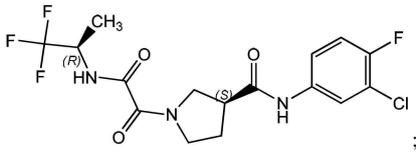
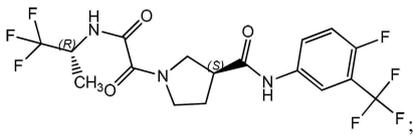
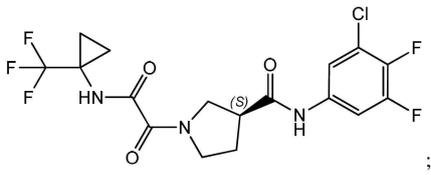
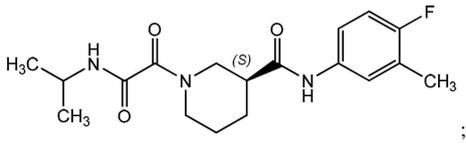
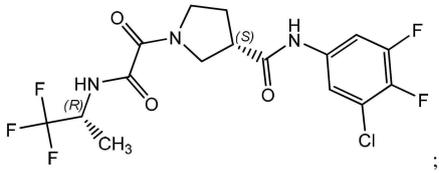
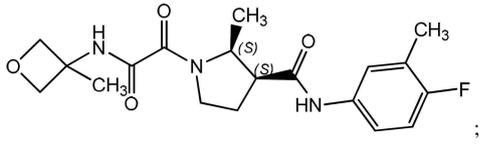


청구항 11

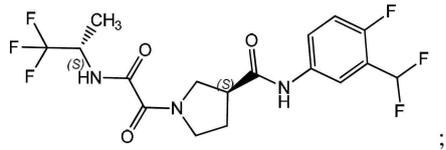
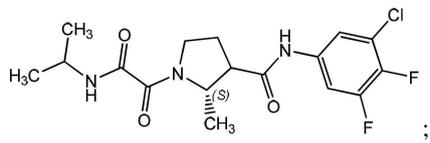
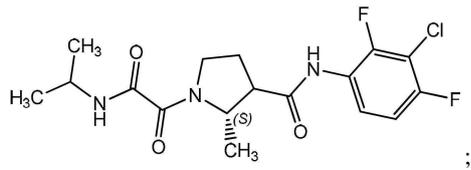
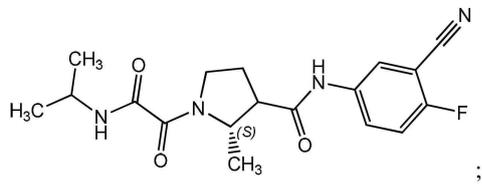
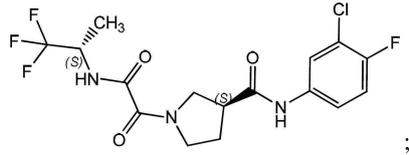
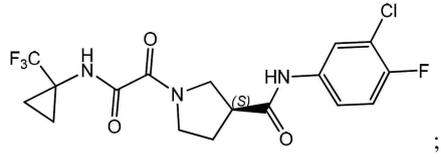
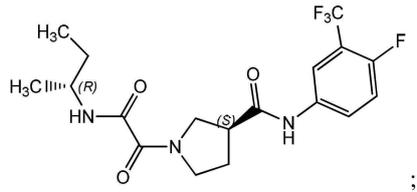
제1항에 있어서, 다음 중에서 선택되는 화합물:

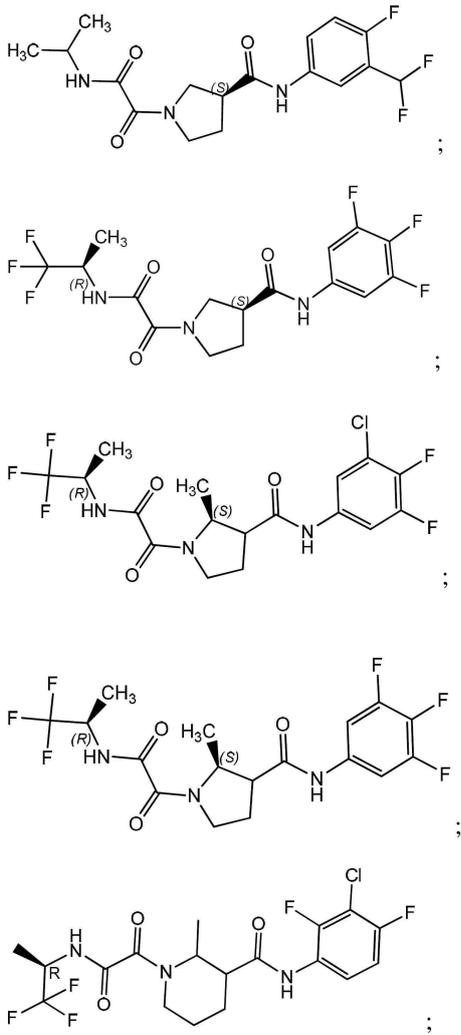












또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물.

**청구항 12**

제2항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소, 플루오로, 클로로, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub> 또는 메틸로부터 선택되는 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 포유류에서 HBV 감염의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유류에서 HBV 감염의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 1가지 이상의 다른 항-HBV제와 조합되어 포유류에서 HBV 감염의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이며, 여기서 상기 다른 항-HBV제는 인터페론- $\alpha$ , 페길화 인터페론- $\alpha$ , 아데포비르 또는 이들의 조합인, 화합물.

**청구항 16**

제14항에 있어서, 1가지 이상의 다른 항-HBV제와 조합되어 포유류에서 HBV 감염의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이며, 여기서 상기 다른 항-HBV제는 인터페론- $\alpha$ , 페길화 인터페론- $\alpha$ , 아데포비르 또는 이들의 조합인,

제약 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

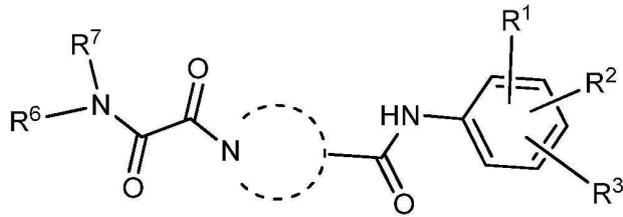
**배경 기술**

- [0001] B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus; HBV)는 헤파드나바이러스 패밀리(Hepadnavirus family) (헤파드나비리데(Hepadnaviridae))의 엔벨로프(enveloped), 부분 이중 가닥 DNA(dsDNA) 바이러스이다. 그 게놈은 하기 4가지의 중첩 판독 프레임(reading frame)을 함유한다: 프리코어(precore)/코어 유전자; 폴리머라아제 유전자; 3가지의 엔벨로프 단백질을 코딩하는 L, M 및 S 유전자; 및 X 유전자.
- [0002] 감염시에, 상기 부분 이중 가닥 DNA 게놈 (안정된 원형(relaxed circular) DNA; rcDNA)은 숙주 세포의 핵에서 공유 결합으로 닫혀진 원형(covalently closed circular) DNA(cccDNA)로 전환되며, 바이러스 mRNA가 전사된다. 일단 캡시드화되면, 코어 단백질 및 Pol을 또한 코딩하는 프리게노믹(pregenomic) RNA(pgRNA)는 역전사를 위한 주형으로서의 역할을 하는데, 이는 뉴클레오캡시드 중 부분 dsDNA 게놈(rcDNA)을 재생시킨다.
- [0003] HBV는 일부의 아시아 및 아프리카에서 유행병을 야기하였으며, 이것은 중국에서 풍토병이다. HBV는 전 세계적으로 대략 20억명의 사람을 감염시켰으며, 이 중 대략 3억 5000만명의 사람에게서 만성 감염이 발병되었다. 상기 바이러스는 B형 간염 질환을 야기하며, 만성 감염은 간경변 및 간세포 암종의 발병 위험성의 강한 증가와 상관된다.
- [0004] B형 간염 바이러스의 전염은 감염 혈액 또는 체액에의 노출에서 생기는 반면, 바이러스 DNA는 고 역치의 혈청 중 DNA를 갖는 만성 보균자의 타액, 누액, 및 소변에서 검출되었다.
- [0005] 효과적이고 내성 좋은 백신이 존재하지만, 직접적 치료 옵션은 현재 인터페론 및 하기의 항바이러스제에 한정된다: 테노포비르(tenofovir), 라미부딘(lamivudine), 아데포비르(adefovir), 엔테카비르(entecavir) 및 텔비부딘.
- [0006] 게다가, 헤테로아릴디히드로피리미딘(HAP)은 조직 배양 및 동물 모델에서 HBV 억제제로서 확인되었다 (문헌 [Weber et al., Antiviral Res. 54: 69-78]).
- [0007] 2013년 1월 10일자로 공개된 국제특허 공개 W02013/006394호는 HBV에 대하여 활성을 갖는 술파모일-아릴아미드에 관한 것이다.
- [0008] 2013년 6월 26일자로 공개된 국제특허 공개 W02013/096744호는 HBV에 대하여 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.
- [0009] HBV 직접적 항바이러스제가 조우할 수 있는 문제 중에는 독성, 돌연변이 유발성(mutagenicity), 선택성의 결여, 불량한 효능, 불량한 생체이용성, 및 합성의 어려움이 있다.
- [0010] 이러한 약점 중 적어도 하나를 극복할 수 있거나 증가된 효력 또는 증가된 안전창(safety window)과 같은 추가의 강점을 갖는 추가의 HBV 억제제에 대한 필요성이 있다.

**발명의 내용**

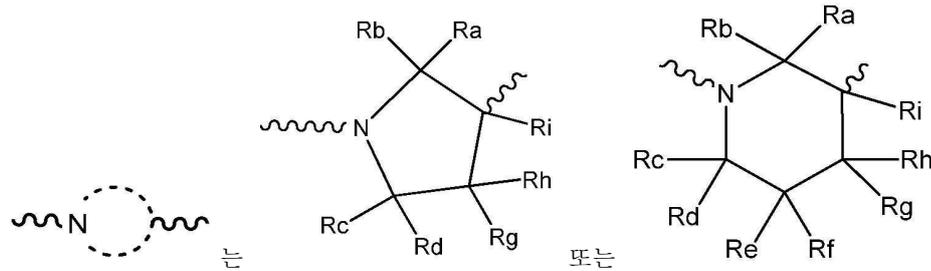
- [0011] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태(tautomeric form) 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 여기서,



[0015] 는 또는 를 나타내며;

[0016] Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf 및 Rg 각각은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] Rh는 수소이며;

[0018] Ri는 수소이고;

[0019] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0020] R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 그러한 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 3 내지 7원 포화 고리는 플루오로, 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, -CN, OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0021] R<sup>7</sup>은 수소를 나타낸다.

[0022] 추가로 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0023] 또한 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 바람직하게는 포유류에서 HBV 감염을 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0024] 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물과 또 다른 HBV 억제제의 조합물에 관한 것이다.

[0025] 정의

[0026] 기로서의 또는 기의 일부로서의 "C<sub>1-3</sub>알킬" 또는 "C<sub>1-4</sub>알킬"이라는 용어는 화학식 C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>의 히드로카르빌 라디칼을 나타내며, 여기서, n은 1 내지 3의 범위의 수이다. C<sub>1-3</sub>알킬이 추가의 라디칼에 커플링된 경우, 이것은 화학식 C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>을 나타낸다. C<sub>1-3</sub>알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다. C<sub>1-3</sub>알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 모든 선형 또는 분지형 알킬기를 포함하며, 따라서 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 및 *i*-프로필과 같은 것을 포함한다.

[0027] 기로서의 또는 기의 일부로서의 C<sub>1-4</sub>알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예컨대 C<sub>1-3</sub>알킬에 대하여 정의된 기 및 부틸 등을 정의한다.

[0028] 기로서의 또는 기의 일부로서의 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알킬 및 C<sub>3-6</sub>알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 탄

소 원자 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예컨대 C<sub>1-4</sub>알킬에 대하여 정의된 기 및 펜틸, 헥실, 2-메틸부틸 등을 정의한다.

[0029] 본원에서 사용되는 바와 같이, "3 내지 7원 포화 고리"라는 용어는 3, 4, 5, 6 또는 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 환형 탄화수소를 의미하며, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸 또는 C<sub>3</sub>-, C<sub>4</sub>-, C<sub>5</sub>-, C<sub>6</sub>- 또는 C<sub>7</sub>-시클로알킬을 총칭한다.

[0030] 그러한 포화 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하여서, 1개 이상의 탄소 원자가 N, O 및 S, 특히 N 및 O로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되게 된다. 예는 옥세탄, 테트라히드로-2H-피라닐, 피페리딘, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티올란 1,1-디옥시드 및 피롤리디닐을 포함한다. 바람직한 것은 3 또는 4개의 탄소 원자 및 1개의 산소 원자를 갖는 포화 환형 탄화수소이다. 예는 옥세탄 및 테트라히드로푸라닐을 포함한다.

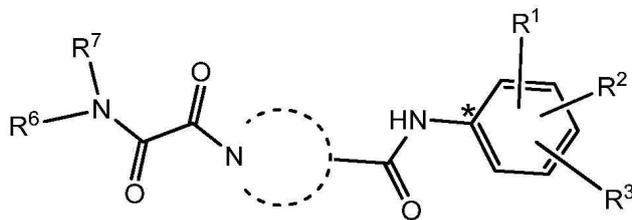
[0031] 할로 및 할로겐이라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 총칭한다. 바람직한 할로겐은 플루오로 및 클로로이다.

[0032] 정의에서 사용되는 임의의 분자 모이어티(moiety) 상의 라디칼 위치는 이것이 화학적으로 안정하기만 하다면 그러한 모이어티 상의 어디든지 있을 수 있음이 또한 주지되어야 한다. 예를 들어, 피리디닐은 2-피리디닐, 3-피리디닐 및 4-피리디닐을 포함하며; 펜틸은 1-펜틸, 2-펜틸 및 3-펜틸을 포함한다.

[0033]  로 표시되는 결합은 분자의 주요 구조에 대한 표시된 단편의 부착을 나타낸다.

[0034] 페닐 상에 표시된 위치 (예를 들어, 오르토, 메타 및/또는 파라)는 페닐을 주요 구조에 연결시키는 결합에 관하여 표시된다. R<sup>1</sup>의 위치와 관련된 일례의 임의의 위치는 주요 구조에 연결된 질소 (\*)에 관하여 표시된다:

[0035] [화학식 I]



[0036]

[0037] 임의의 변수 (예를 들어, 할로겐 또는 C<sub>1-4</sub>알킬)가 임의의 구성 요소에서 1회보다 많이 나타날 때, 각각의 정의는 독립적이다.

[0038] 치료적 용도에 있어서, 화학식 I의 화합물의 염은 반대 이온이 제약상 허용가능하거나 생리학적으로 허용가능한 것이다. 그러나, 제약상 허용가능하지 않은 반대 이온을 갖는 염은 또한 예를 들어 화학식 I의 제약상 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서 그 용도를 발견할 수 있다. 제약상 허용가능하든지 그렇지 않든지 간에, 모든 염은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0039] 본 발명의 화합물이 형성할 수 있는 제약상 허용가능하거나 생리학적으로 용인가능한 부가염은 예를 들어 무기 산, 예컨대 할로겐화수소산, 예를 들어 염화수소산 또는 브롬화수소산; 황산; 헤미황산, 질산; 인산 등; 또는 유기 산, 예를 들어 아세트산, 아스파르트산, 도데실황산, 헵탄산, 헥산산, 니코틴산, 프로판산, 히드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 시클람산, 살리실산, *p*-아미노살리실산, 파모익산 등과 같은 적절산 산을 이용하여 편리하게 제조될 수 있다.

[0040] 반대로 말하자면, 산 부가염 형태는 적절한 염기를 이용한 처리에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.

[0041] "염"이라는 용어는 본 발명의 화합물이 형성할 수 있는 수화물 및 용매 부가 형태를 또한 포함한다. 그러한 형태의 예로는 예를 들어 수화물, 알코올레이트 등이 있다.

[0042] 또한 본 발명의 화합물은 그의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 아마이드 (-C(=O)-NH-)기의 호변이성질체 형태는 이미노알코올 (-C(OH)=N-)이다. 호변이성질체 형태는, 본원에 나타난 구조식에서 명백하게 표

시되는 것은 아니지만, 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0043] 이상에서 사용될 때, 본 발명의 화합물의 입체화학적 이성질체 형태라는 용어는 본 발명의 화합물이 보유할 수 있는, 동일한 시퀀스(sequence)의 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성된, 그러나 호환가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 모든 가능한 화합물을 정의한다. 달리 언급되지 않거나 표시되지 않는다면, 화합물의 화학적 명칭은 상기 화합물이 보유할 수 있는 모든 가능한 입체화학적 이성질체 형태의 혼합물을 포함한다. 상기 혼합물은 상기 화합물의 기본적인 분자 구조의 모든 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체를 함유할 수 있다. 순수한 형태 또는 서로와의 혼합물 형태의 본 발명의 화합물의 모든 입체화학적 이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0044] 본원에서 언급된 화합물 및 중간체의 순수 입체이성질체 형태는 상기 화합물 또는 중간체의 동일한 기본적인 분자 구조의 다른 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 형태가 실질적으로 없는 이성질체로서 정의된다. 특히, '입체이성질체로서 순수한(stereoisomerically pure)'이라는 용어는 80% 이상의 입체이성질체 과잉률(stereoisomeric excess) (즉, 최소 90%의 1가지의 이성질체 및 최대 10%의 다른 가능한 이성질체) 내지 최대 100%의 입체이성질체 과잉률 (즉, 1가지 이성질체가 100%이고 다른 것은 없음)을 갖는 화합물 또는 중간체, 더욱 특히는, 90% 내지 최대 100%의 입체이성질체 과잉률을 갖는, 훨씬 더 특히는 94% 내지 최대 100%의 입체이성질체 과잉률을 갖는, 그리고 가장 특히는 97% 내지 최대 100%의 입체이성질체 과잉률을 갖는 화합물 또는 중간체에 관련된다. '거울상 이성질체로서 순수한' 및 '부분입체 이성질체로서 순수한'이라는 용어는 유사한 방식으로 이해되어야 하지만, 당해 혼합물의 각각 거울상 이성질체 과잉률, 부분입체 이성질체 과잉률과 관련하여 이해되어야 한다.

[0045] 본 발명의 화합물 및 중간체의 순수 입체이성질체 형태는 당업계에 공지된 절차의 적용에 의해 획득될 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체는 광학 활성 산 또는 염기를 이용한 그의 부분입체 이성질체 염의 선택적 결정화에 의해 서로로부터 분리될 수 있다. 이의 예로는 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포술포산이 있다. 대안적으로, 거울상 이성질체는 키랄 고정상을 이용하여 크로마토그래피 기술에 의해 분리될 수 있다. 상기 순수 입체화학적 이성질체 형태는, 반응이 입체특이적으로 일어난다면, 적절한 출발 재료의 상응하는 순수 입체화학적 이성질체 형태로부터 또한 유도될 수 있다. 바람직하게는, 특정 입체이성질체가 요망될 경우, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성된다. 이러한 방법은 유리하게는 거울상 이성질체로서 순수한 출발 재료를 이용한다.

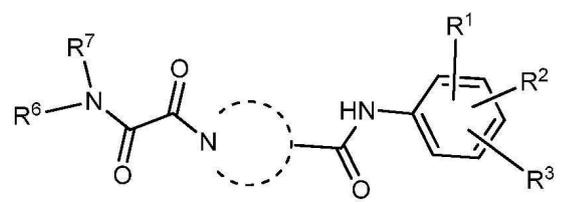
[0046] 화학식 I의 부분입체 이성질체 형태는 통상적인 방법에 의해 별도로 획득될 수 있다. 유리하게 이용될 수 있는 적절한 물리적 분리 방법으로는 예를 들어 선택적 결정화 및 크로마토그래피, 예를 들어 컬럼 크로마토그래피가 있다.

[0047] 또한 본 발명은 본 발명의 화합물 상에서 나타나는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만 질량수는 상이한 원자를 포함한다. 일반적인 예로서, 그리고 제한 없이, 수소의 동위 원소는 삼중 수소 및 중수소를 포함한다. 탄소의 동위 원소는 C-13 및 C-14를 포함한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0048] 이하에서 사용될 때는 언제든지, 하기 "화학식 I의 화합물", 또는 "본 화합물"이라는 용어 또는 유사 용어는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III의 화합물, 이의 염, 입체이성질체 형태 및 라세미 혼합물 또는 임의의 하위군을 포함함을 의미한다:

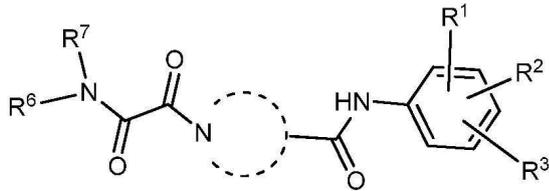
[0049] [화학식 I]



[0050]

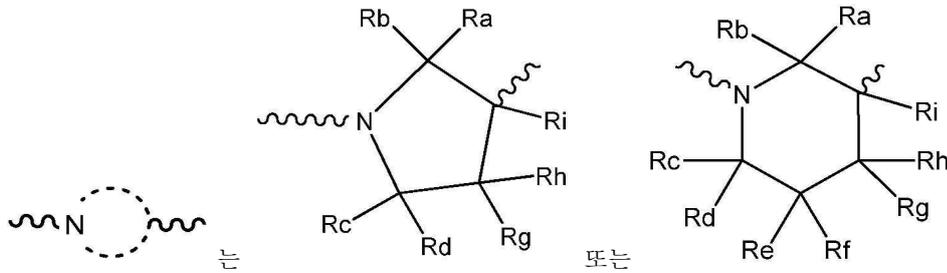
[0051] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0052] [화학식 I]



[0053]

[0054] 여기서,



[0055] 는 또는 를 나타내며;

[0056] Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf 및 Rg 각각은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0057] Rh는 수소이며;

[0058] Ri는 수소이고;

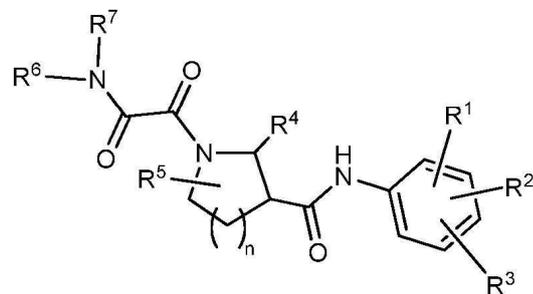
[0059] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0060] R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 그러한 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 3 내지 7원 포화 고리는 플루오로, 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, -CN, OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0061] R<sup>7</sup>은 수소를 나타낸다.

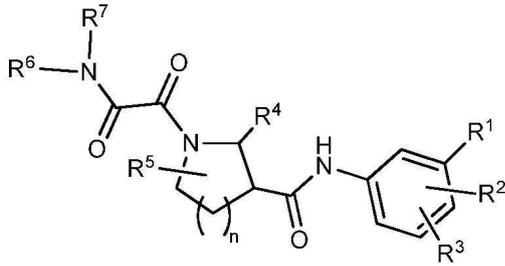
[0062] 제2 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

[0063] [화학식 II]



[0064]

[0065] [화학식 III]



[0066]

[0067] 여기서,

[0068] n은 1 또는 2의 정수를 나타내며;

[0069] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0070] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되며;

[0071] R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 그러한 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 3 내지 7원 포화 고리는 플루오로, 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, -CN, OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0072] R<sup>7</sup>은 수소를 나타낸다.

[0073] 제1 실시 양태에서, R<sup>6</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 및 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리로 이루어진 군으로부터 선택되며, 그러한 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 3 내지 7원 포화 고리는 플루오로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, -CN, OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물이 제공된다.

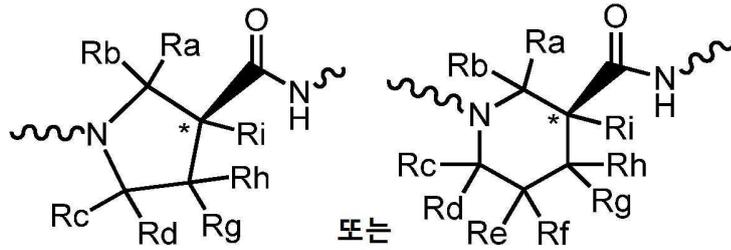
[0074] 일 실시 양태에서, R<sup>1</sup>이 수소, 플루오로, 클로로, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub> 또는 메틸로부터 선택되는 본 발명의 화합물이 제공된다. 추가의 실시 양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 2가지는 플루오로, 클로로 또는 브로모이다. 추가의 실시 양태에서, R<sup>1</sup>은 수소가 아니다.

[0075] 또 다른 실시 양태에서, R<sup>4</sup>는 메틸이다.

[0076] 또 다른 실시 양태에서, R<sup>6</sup>이 1개의 산소를 임의로 함유하는 3 내지 7원 포화 고리를 함유하며, 그러한 3 내지 7원 포화 고리는 메틸로 임의로 치환된 본 발명에 따른 화합물이 표시된다. 바람직하게는, R<sup>6</sup>은 1개의 산소를 함유하는 4 또는 5원 포화 고리이며, 그러한 4 또는 5원 포화 고리는 메틸로 임의로 치환된다.

[0077] 또 다른 실시 양태에서, R<sup>6</sup>은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다.

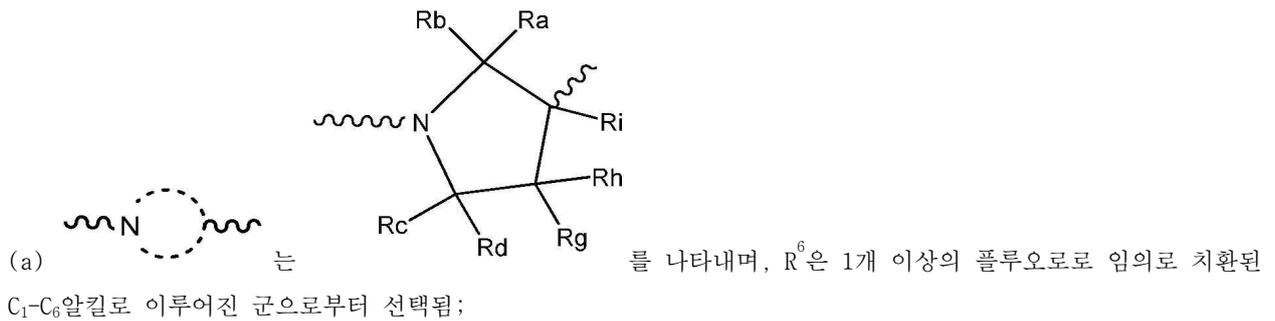
[0078] 원자 (\*)의 입체화학적 배열이 하기와 같은 본 발명에 따른 바람직한 화합물이 제공된다:



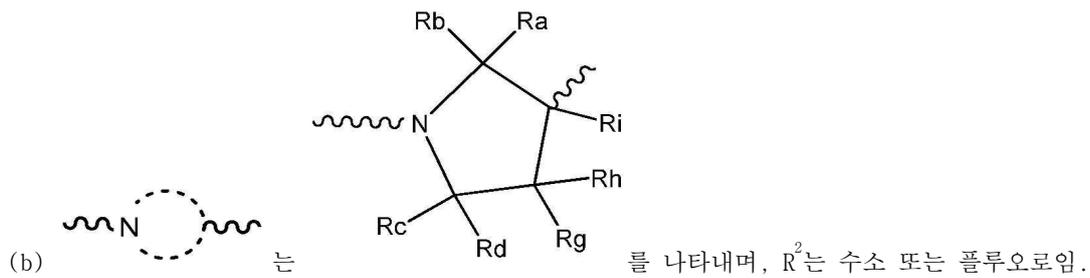
[0079]

[0080] 본 발명의 또 다른 실시 양태는 하기 제한 중 1가지 이상이 적용되는, 임의의 다른 실시 양태에서 언급되는 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 또는 이의 임의의 하위군에 관한 것이다:

[0081]



[0082]



[0083]

(c) R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 플루오로, 클로로, -CN 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

[0084]

(d) R<sup>2</sup>는 수소 또는 플루오로이며, R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 플루오로, 클로로 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

[0085]

(e) R<sup>6</sup>은 1개 이상의 플루오로로 임의로 치환된 분지형 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>알킬을 포함하거나, R<sup>6</sup>은 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬 (그러한 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬로 치환됨)을 포함함.

[0086]

임의의 실시 양태의 추가의 조합이 또한 본 발명의 범주 내에 있다.

[0087]

본 발명에 따른 바람직한 화합물은 표 1에서 참조되는 바와 같이 화합물 1 내지 35 또는 이의 입체이성질체 또는 호변이성질체 형태이다.

[0088]

추가적 측면에서, 본 발명은 본원에 특정된 화학식 I의 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량과, 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이와 관련하여 예방적 유효량은 감염될 위험이 있는 대상체에서 HBV 감염을 예방하기에 충분한 양이다. 이와 관련하여 치료적 유효량은 감염된 대상체에서 HBV 감염을 안정화시키거나, HBV 감염을 감소시키거나, HBV 감염을 퇴치하기에 충분한 양이다. 다른 추가적 측면에서, 본 발명은 본원에 특정된 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 이는 제약상 허용가능한 담체를 본원에 특정된 바와 같이 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 I의 화합물과 친밀하게 혼합하는 단계를 포함한다.

[0089]

따라서, 본 발명의 화합물 또는 이의 임의의 하위군은 투여 목적을 위한 다양한 의약품 형태로 제형화될 수 있다. 적절한 조성물로서, 전신 투여용 약물에 일반적으로 이용되는 모든 조성물을 들 수 있다. 본 발명의 제약 조성물의 제조를 위하여, 활성 성분으로서 유효량의 특정 화합물, 임의로 부가염 형태의 것을 제약상 허용가능

한 담체와의 친밀한 혼합물 형태로 배합하는데, 상기 담체는 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 이러한 제약 조성물은 특히 경구 투여, 직장 투여, 경피 투여, 또는 비경구 주사에 의한 투여에 적합한 일원화된(unitary) 투여 형태에 있어서 바람직하다. 예를 들어, 경구 투여 형태의 조성물의 제조에 있어서, 임의의 일반적인 제약 매질, 예를 들어, 현탁액, 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 용액과 같은 경구용 액체 제제의 경우에 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산제, 알약, 캡슐 및 정제의 경우에 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 담체가 이용될 수 있다. 정제 및 캡슐은, 그의 투여의 용이함 때문에, 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 대표하며, 이 경우, 고체 제약 담체가 이용된다. 비경구 조성물에 있어서, 일반적으로 담체는 대부분 살균수를 포함하지만, 예를 들어 가용성을 돕기 위한 다른 성분이 포함될 수 있다. 예를 들어 주사가능 용액이 제조될 수 있으며, 여기서, 담체는 식염수, 글루코스 용액 또는 염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함한다. 주사가능 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이 경우, 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용될 수 있다. 사용 직전에 액체 형태 제제로 전환시키고자 하는 고체 형태 제제가 또한 포함된다. 경피 투여에 적합한 조성물에 있어서, 담체는 소량의 비율의 임의의 성질의 적합한 첨가제와 임의로 배합된 침투 강화제(penetration enhancing agent) 및/또는 적합한 습윤제를 임의로 포함하는데, 상기 첨가제는 유의한 해로운 효과를 피부 상에 도입하지 않는다. 또한 본 발명의 화합물은 임의의 당업계에 공지된 전달 시스템을 이용하여 용액, 현탁액 또는 건조 산제의 형태로 경구 흡입 또는 통기(insufflation)를 통하여 투여될 수 있다.

[0090] 진술한 제약 조성물을 투여의 용이함 및 투여량의 균일함을 위하여 단위 투여 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용될 때, 단위 투여 형태는 일원화된 투여형으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 나타내며, 각각의 단위는 필요한 제약적 담체와 회합되어 요망되는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 그러한 단위 투여 형태의 예로는 정제 (분할선이 있는 정제(scored tablet) 또는 코팅정(coated tablet)), 캡슐, 알약, 좌제, 산제 패킷(packet), 웨이퍼(wafer), 주사가능 용액 또는 현탁액 등 및 이들의 분리형 멀티플(segreated multiple)이 있다.

[0091] 화학식 I의 화합물은 HBV 복제 주기의 억제제로서의 활성을 가지며, HBV 감염 또는 HBV와 연관된 질환의 치료 및 예방에서 사용될 수 있다. 후자는 진행성 간 섬유증, 간경변을 초래하는 염증 및 괴사, 말기 간질환, 및 간 세포 암증을 포함한다.

[0092] 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 하위군은, 그의 항바이러스 특성, 특히 그의 항-HBV 특성으로 인하여, HBV 복제 주기의 억제에서, 특히, HBV로 감염된 온혈 동물, 특히 인간의 치료에서, 그리고 HBV 감염의 예방에 유용하다. 더욱이, 본 발명은 HBV로 감염되거나, HBV 감염 위험이 있는 온혈 동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물의 투여 단계를 포함한다.

[0093] 따라서, 본원에 특정된 화학식 I의 화합물은 약으로서, 특히 HBV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약으로서 사용될 수 있다. 약으로서의 상기 용도 또는 치료 방법은 HBV 감염된 대상체에게 또는 HBV 감염에 민감한 대상체에게, HBV 감염과 연관된 병태에 대항하기에 유효한 양 또는 HBV 감염을 예방하기에 유효한 양을 전신 투여하는 것을 포함한다.

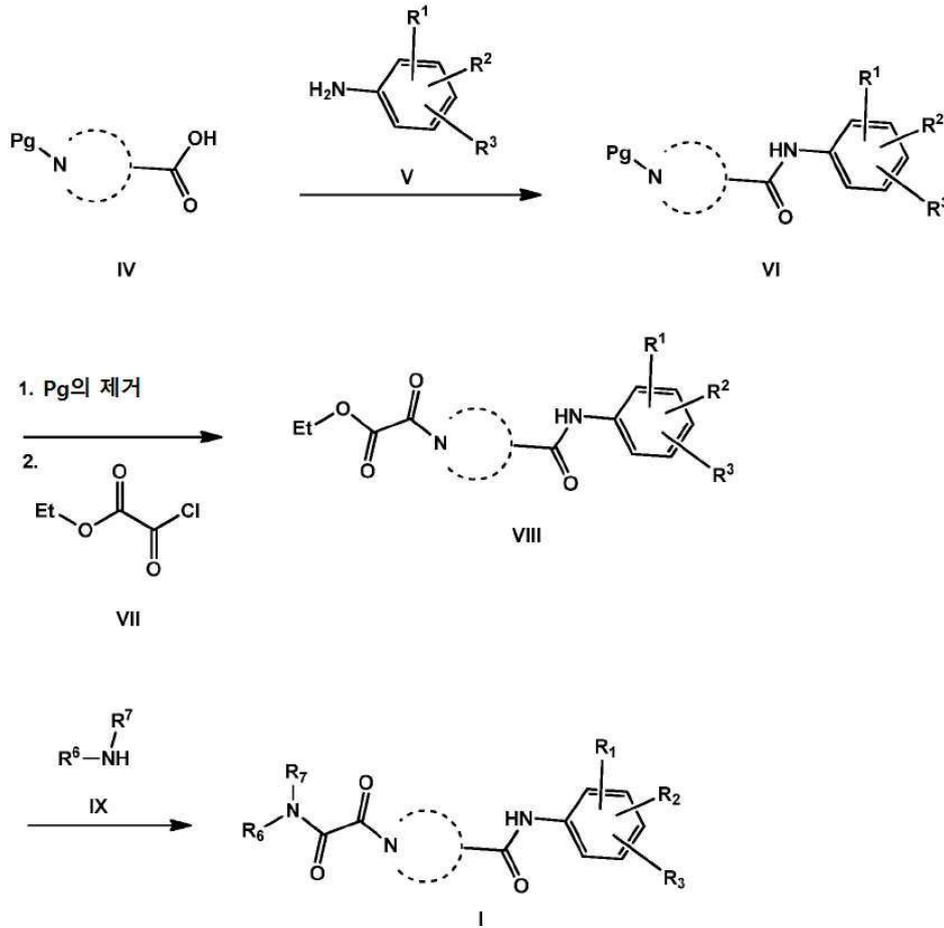
[0094] 또한 본 발명은 HBV 감염 치료용 또는 예방용 의약의 제조에 있어서의 본 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0095] 일반적으로, 항바이러스적 유효 일일 양은 체중 1 kg당 약 0.01 내지 약 50 mg, 또는 약 0.01 내지 약 30 mg인 것으로 고려된다. 필요한 용량을 온종일 적절한 간격으로 2회, 3회, 4회 또는 이보다 더 많은 분할 용량(sub-dose)으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 분할 용량은 예를 들어 단위 투여 형태당 약 1 내지 약 500 mg, 또는 약 1 내지 약 300 mg, 또는 약 1 내지 약 100 mg, 또는 약 2 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로서 제형화될 수 있다.

[0096] 또한 본 발명은 본원에 특정된 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 기타 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다. "조합물"이라는 용어는, HBV 감염의 치료에서 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 병용 제제로서의, (a) 상기에 특정된 화학식 I의 화합물, 및 (b) HBV 감염을 치료할 수 있는 1가지 이상의 기타 화합물(본원에서 항-HBV제로 표기됨)을 포함하는 생성물 또는 키트에 관련될 수 있다. 소정의 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 1가지 이상의 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다. 특정 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 2가지 이상의 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다. 특정 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 3가지 이상의 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다. 특정 실시 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 하위군과 4가지 이상의 항-HBV제의 조합물에 관한 것이다.

- [0097] 항-HBV제라는 용어는 면역조절을 통하여 HBV 감염을 치료할 수 있는 화합물을 또한 포함한다. 면역조절제의 예로는 인터페론- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), 페길화(pegylated) 인터페론- $\alpha$  또는 선천성 면역 체계의 자극제, 예컨대 Toll-유사 수용체 7 및/또는 8 작동제가 있다. 본 발명의 일 실시 양태는 본원에 특정된 화학식 IA의 화합물 또는 이의 하위군과, 면역조절 화합물, 더 구체적으로 Toll-유사 수용체 7 및/또는 8 작동제의 조합물에 관한 것이다.
- [0098] 이전에 공지된 항-HBV제, 예컨대 인터페론- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), 페길화 인터페론- $\alpha$ , 3TC, 아데포비르 또는 이들의 조합물과, 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 하위군의 조합물이 병용 요법에서 약으로서 사용될 수 있다.
- [0099] 일반적 합성
- [0100] 이 일반적 합성 섹션에서  $R^{1,2,3}$ ,  $R^7$  또는  $R^6$ 으로 표시되는 치환체는 당업자에 대하여 부당한 부담 없이 본 발명에 따른 임의의  $R^{1,2,3}$  또는  $R^6$  치환체로의 변형에 적합한 임의의 치환체 또는 반응성 화학종을 포함함을 의미한다.
- [0101] 화학식 I의 화합물의 가능한 합성법은 반응식 1에 설명되어 있다. 화학식 IV의 N-보호된 (여기서, Pg는 보호기임) 아미노카르복실산을, 예를 들어 화합물 (IV)와, 커플링제 (예를 들어, HATU) (비양성자성 용매 (예를 들어, 디클로로메탄, DMF) 중)의 혼합물에 아닐린 (V)을 유기 염기 (예를 들어, 트리에틸아민)와 함께 첨가함으로써 화학식 V의 아닐린과 선택적으로 반응시켜 화합물 (VI)을 생성할 수 있다. 후속적으로, 보호기(Pg)를 공지된 방법에 따라 탈보호시켜서 (예를 들어, boc 기의 경우, 탈보호는 강산, 예컨대 HCl의 첨가를 포함한다. 벤질 보호기를 당업자에게 공지된 방법을 통하여 촉매적 수소화를 통하여 제거한다) 아민염을 형성하고, 이를 용매의 제거 및 염기 (예를 들어, 디이소프로필에틸아민)의 첨가 후 비양성자성 용매 (예를 들어, 디클로로메탄)에서 감소된 온도에서 하나의 포트(pot)에서 에틸 클로로옥소아세테이트와 추가로 반응시켜 유형 (VIII)의 화합물을 수득할 수 있다. 그 후, 화학식 VIII의 에스테르기를 공지된 방법 (예를 들어, 수성 염기의 첨가)에 의해 가수분해시킨다. 하나의 포트에서, 새롭게 형성되는 산은 pH의 감소 후 그리고 감압 하에서의 용매의 제거 후 생성된다. 비양성자성 용매 (예를 들어, 디클로로메탄, DMF) 중 커플링제 (예를 들어, HATU)를 유기 염기 (예를 들어, 트리에틸아민) 및 아민(IX)과 함께 사용함으로써 산 작용기를 아마이드 작용기로 전환시켜 화학식 I의 화합물을 생성한다. 대안적으로, 화합물 (VIII) 중 에스테르 작용체를 폐쇄된 용기에서, 또는 임의로, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재 하에, 0°C에서, 용매, 예컨대 THF에서 아민 (IX)과의 반응을 통하여 아마이드로 전환시킬 수 있다.

[0102] 반응식 1

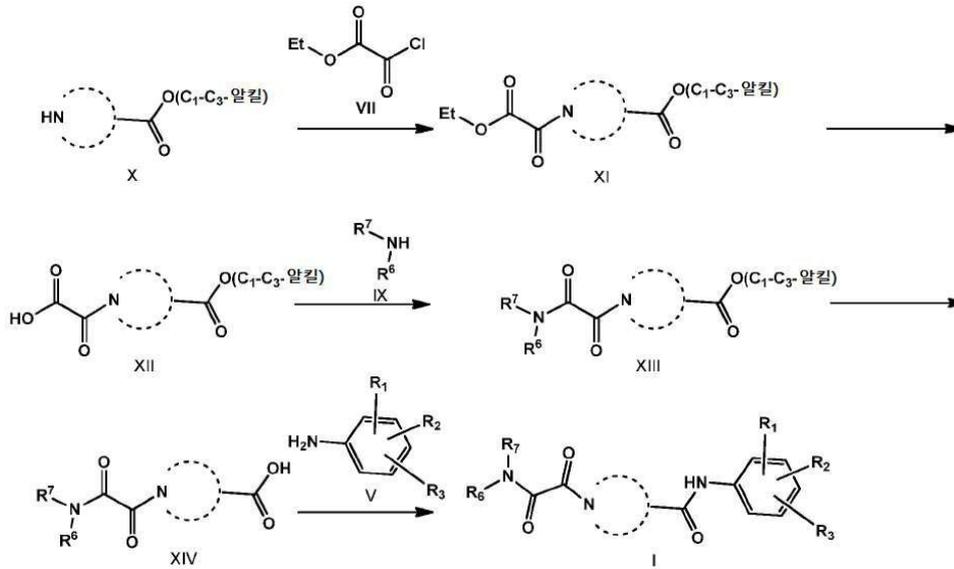


[0103]

[0104]

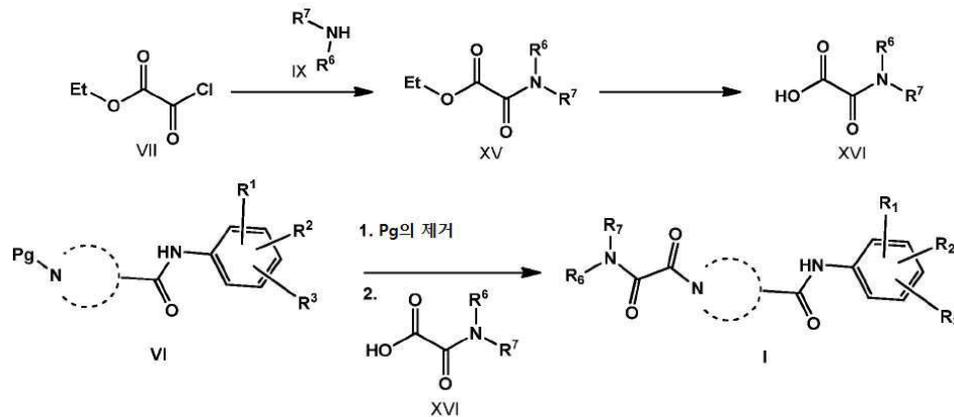
반응식 2는 화학식 I의 화합물의 또 다른 가능한 합성법을 설명한다. 화학식 X의 화합물을 에틸 클로로옥소아세테이트와 반응시켜 화학식 XI의 화합물을 생성한다. 선택적 가수분해 후, 예를 들어 MeOH에서 0℃에서 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에서, 화합물 XII이 형성된다. 이 화합물을 유기 염기 (예를 들어, 트리에틸아민)와 함께, 비양성자성 용매 (예를 들어, 디클로로메탄, DMF) 중 커플링제 (예를 들어, HATU)의 존재 하에 화학식 IX의 아민과 커플링시킬 수 있다. 대안적으로, 화합물 XI를 아민 IX와의 반응에 의해 (예를 들어, 아민 IX가 이소프로필아민인 경우, 60℃에서 EtOH에서) 화학식 XIII의 화합물로 직접적으로 전환시켜 화학식 XIII의 화합물을 선택적으로 형성할 수 있다. 화합물 XIII의 에스테르 작용체를 가수분해시켜 화학식 XIV의 화합물을 생성하고, 이를 유기 염기 (예를 들어, 트리에틸아민)와 함께, 예를 들어 비양성자성 용매 (예를 들어, 디클로로메탄, DMF) 중 커플링제 (예를 들어, HATU)의 영향 하에서 화학식 V의 아민과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다.

[0105] 반응식 2



[0106]

[0107] 반응식 3



[0108]

[0109] 에틸 클로로-옥소아세테이트와 화학식 IX의 아민의 반응에서 출발하고, 이어서 에스테르 가수분해시켜서 화학식 XVI의 시약을 형성할 수 있으며, 이는 반응식 3에 나타난 바와 같다. 이러한 시약 XVI를, 유기 염기 (예를 들어, 트리에틸아민)와 함께, 비양성자성 용매 (예를 들어, 디클로로메탄, DMF) 중 커플링제 (예를 들어, HATU)의 존재 하에, 예를 들어 화합물 VI의 탈보호 후 수득되는 아민과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다.

[0110] LCMS법의 일반 절차

[0111] 고성능 액체 크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography; HPLC) 측정은 각각의 방법에서 특정된 바와 같이 컬럼, 및 LC 펌프, 다이오드-어레이(diode-array; DAD) 또는 UV 검출기를 이용하여 수행되었다. 필요할 경우, 추가의 검출기가 포함되었다 (하기 방법에 대한 표를 참조).

[0112] 컬럼으로부터의 유동물은 대기압 이온원으로 구성된 질량 분광계(Mass Spectrometer; MS)로 전해졌다. 화합물의 명목상 모노아이소토픽(nominal monoisotopic) 분자량(MW)의 확인을 허용하는 이온을 수득하기 위하여 튠(tune) 파라미터 (예를 들어, 스캐닝 범위, 드웰(dwell) 시간..)를 설정하는 것은 당업자의 지식 이내이다. 데이터 획득은 적절한 소프트웨어를 이용하여 수행되었다.

[0113] 화합물은 그의 실험적 체류 시간( $R_t$ ) 및 이온에 의해 설명된다. 데이터 표에서 다르게 특정되지 않는다면, 보고된 분자 이온은  $[M+H]^+$  (양성자화 분자) 및/또는  $[M-H]^-$  (탈양성자화 분자)에 상응한다. 화합물이 직접적으로 이온화가능한 것이 아닌 경우에, 부가물의 유형이 특정된다 (즉,  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$  등). 모든 결과는 일반적으로 사용된 방법과 연관된 실험적 불확실성과 함께 수득되었다.

[0114] 이하, "SQD"는 단일 사중극자 검출기(Single Quadrupole Detector)를 의미하며, "MSD"는 질량 선택 검출기(Mass Selective Detector)를 의미하며, "RT"는 실온을 의미하며, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드(hybrid)를 의미하며, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기(Diode Array Detector)를 의미하며, "HSS"는 고강도 실리카(High Strength silica)를 의미하며, "Q-ToF"는 사중극자 비행 시간형(Quadrupole Time-of-flight) 질량 분광계를 의미하며, "CLND"는 화학발광 질소 검출기(ChemiLuminescent Nitrogen Detector)를 의미하며, "ELSD"는 증발 광 스캐닝 검출기(Evaporative Light Scanning Detector)를 의미한다.

[0115] LCMS법

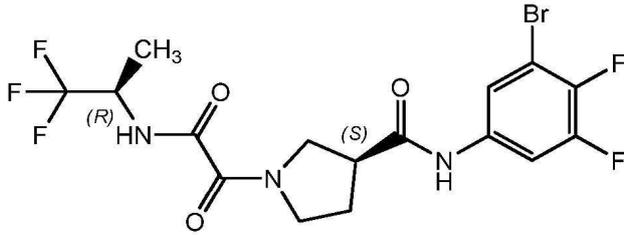
[0116] (유량은 mL/분 단위로 표현되며; 컬럼 온도 (T)는℃ 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현됨). 사용한 기기는 워터스(Waters): 어퀴티(Acquity)<sup>®</sup> UPLC<sup>®</sup> -DAD 및 SQD였다.

방법 코드	컬럼	이동상	구배	유량 ----- Col T	실행 시간
A	워터스 : BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: H <sub>2</sub> O 중 0.1% HCOOH + 5% CH <sub>3</sub> OH B: CH <sub>3</sub> CN	95% A 로부터 2.5 분 후에 0% A 까지, 0.5 분 후에 5% A 까지	0.8 ----- 55	3
B	워터스 : BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 중 10 mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	95% A 로부터 1.3 분 후에 5% A 까지, 0.7 분 동안 유지	0.8 ----- 55	2
C	워터스 : HSS T3 (1.8 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 중 10 mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	100% A 로부터 2.10 분 후에 5% A 까지, 0.90 분 후에 0% A 까지, 0.5 분 후에 5% A 까지	0.8 ----- 55	3.5
D	워터스 : HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 중 10 mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	100% A 로부터 2.10 분 후에 5% A 까지, 0.90 분 후에 0% A 까지, 0.5 분 후에 5% A 까지	0.7 ----- 55	3.5

[0117]

[0118] 화합물의 합성

[0119] 화합물 1: (S)-N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)-1-(2-옥소-2-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-3-카르복사미드



[0120]

[0121]

단계 1. (S)-N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드의 합성. N-Boc-(3S)-1-피롤리딘-3-카르복실산 [CAS 140148-70-5] (1 g, 4.65 mmol), 3-브로모-4,5-디플루오로아닐린 (0.96 g, 4.65 mmol) 및 HATU (2.12 g, 5.58 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)에 첨가하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (2.4 mL, 13.9 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 HCl (1 M, 수성, 20 mL)로 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 헵탄에서 에틸 아세테이트까지의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 통하여 정제하여 오일을 수득하였다. 후속적인 Boc 탈보호 HCl (이소프로판올 중 6 M, 실온에서 15시간)에 의해 (S)-N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드 히드로클로라이드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0122]

단계 2. (S)-에틸 2-(3-((3-브로모-4,5-디플루오로페닐)카르바모일)피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 중 트리에틸아민 (1.47 mL, 10.54 mmol) 및 (S)-N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드히드로클로라이드 (1.8 g)의 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 에틸 클로로옥소아세테이트 (0.65 mL, 5.8 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기층을 세척하고 (1 M 수성 HCl, 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수), 황산마그네슘으로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 중간체를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0123]

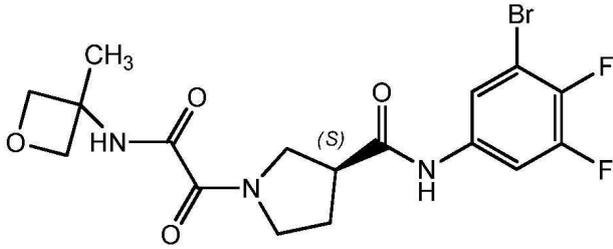
단계 3. (S)-2-(3-((3-브로모-4,5-디플루오로페닐)카르바모일)피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트산을, 실온에서 15분 동안 에탄올 중 수산화나트륨을 이용하여 상응하는 에틸 에스테르를 가수분해시킨 후 수득하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. HCl (1 M, 수성)을 첨가하여 상기 혼합물이 대략 pH 2가 되도록 하였다. 염수 (30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 분배시켰다. 유기층들을 풀링하고(pooled), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 추가의 정제를 하지 않았다.

[0124]

단계 4. (S)-N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)-1-(2-옥소-2-((R)-1,1,1-트리-플루오로프로판-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-3-카르복스아미드의 제조. (S)-2-(3-((3-브로모-4,5-디플루오로페닐)카르바모일)피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트산 (450 mg), HATU (0.499 g, 1.31 mmol), 디이소프로필에틸아민 (463 mg, 3.58 mmol), (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (135 mg, 1.19 mmol), 및 DMF (8 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기층을 1 M HCl (수성), 중탄산나트륨 (포화, 수성), 및 염수로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 역상 예비 HPLC (고정상: RP 바이닥 데날리(Vydac Denali) C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm), 이동상: 물 중 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액, CH<sub>3</sub>CN)로 정제하였다. 요망되는 분획을 풀링하고, 용매를 감압 하에 제거하여 화합물 1을 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 A, Rt = 1.63분, m/z = 470.0 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 471.0, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.97 - 2.31 (m, 2 H), 3.10 - 3.27 (m, 1 H), 3.39 - 3.96 (m, 4 H), 4.51 - 4.75 (m, 1 H), 7.57 - 7.80 (m, 2 H), 9.26 (br. s., 1 H), 10.41 (br. s., 1 H)

[0125]

화합물 2: (S)-N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)-1-(2-((3-메틸옥세탄-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)피롤리딘-3-카르복스아미드.



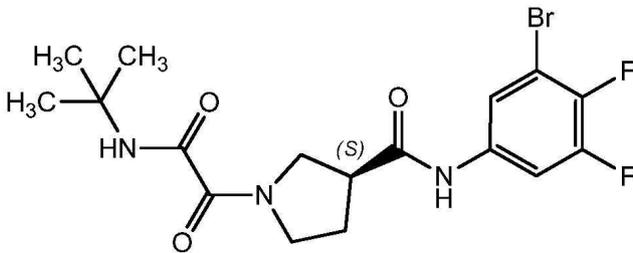
[0126]

[0127]

단계 4에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 3-메틸옥세탄-3-아민을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 1에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 2를 제조하였다. 방법 A, Rt = 1.44분, m/z = 444.0 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 445.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 - 1.57 (m, 6 H), 1.92 - 2.32 (m, 4 H), 3.08 - 3.24 (m, 2 H), 3.43 (dt, J=12.3, 7.5 Hz, 1 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=11.8, 7.6 Hz, 1 H), 4.25 - 4.37 (m, 4 H), 4.58 - 4.70 (m, 4 H), 7.55 - 7.86 (m, 4 H), 9.18 (br. s., 2 H), 10.40 (br. s., 2 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0128]

화합물 3: (S)-N-(3-브로모-4,5-디플루오로페닐)-1-(2-(tert-부틸아미노)-2-옥소아세틸)-피롤리딘-3-카르복스아미드



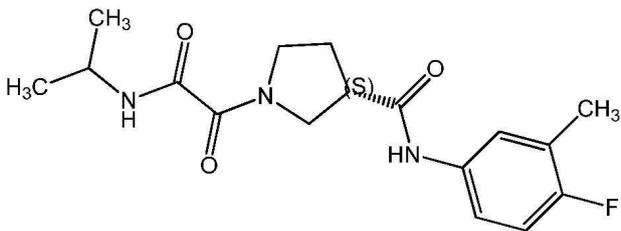
[0129]

[0130]

단계 4에서 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 2-메틸프로판-2-아민을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 1에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 3을 제조하였다. 방법 A, Rt = 1.63분, m/z = 430.0 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 431.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.24 - 1.36 (m, 9 H), 1.91 - 2.29 (m, 2 H), 3.06 - 3.25 (m, 1 H), 3.37 - 4.01 (m, 4 H), 7.60 - 7.80 (m, 2 H), 7.96 - 8.03 (m, 1 H), 10.39 (br. s., 1 H).

[0131]

화합물 4: (3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-[(1-메틸에틸)아미노](옥소)아세틸-피롤리딘-3-카르복스아미드



[0132]

[0133]

단계 1. (S)-tert-부틸 3-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조. 실온에서 N-Boc-(3S)-1-피롤리딘-3-카르복실산 CAS [140148-70-5] (20 g, 92.9 mmol), 4-플루오로-3-메틸아닐린 (11.63 g, 92.9 mmol), 및 N,N-디소프로필에틸-아민 (48 mL, 279 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL)에 첨가하였다. HATU (42.4 g, 111.5 mmol)를 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 HCl (1 M, 수성, 20 mL)로 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 헵탄에서 에틸 아세테이트까지의 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 통하여 정제하여 오일을 수득하였다. 후속적인 Boc-탈보호 HCl (이소프로판올 중 6 M, 실온에서 15시간)에 의해 (S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드 히드록로라이드를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

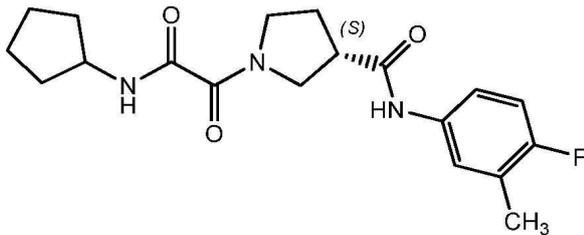
[0134]

단계 2. (S)-에틸 2-(3-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 제조. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중 트리에틸아민 (587 mg, 5.80 mmol) 및 (S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드

히드로클로라이드 (0.5 g)의 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 에틸 클로로옥소아세테이트 (290 mg, 2.13 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 20분 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 세척하고 (1 M 수성 HCl, 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 및 염수), 황산마그네슘으로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 중간체를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0135] 단계 3. (3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-((1-메틸에틸)아미노)-2-옥소아세틸피롤리딘-3-카르복사미드의 제조. (S)-에틸 2-(3-((4-플루오로-3-메틸페닐)-카르바모일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트 (300 mg)를 에탄올 (8 mL)에 용해시키고, 이것에 이소프로필아민 (211 mg, 3.58 mmol)을 에탄올 (2 mL) 중 용액으로서 첨가하였다. 3시간 후, 이소프로필아민 (1 mL, 11.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 폐쇄된 용기에서 3일 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 예비 HPLC (고정상: RP 바이다크 데날리 C18, 10 μm, 200 g, 5 cm), 이동상: 물 중 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액, CH<sub>3</sub>CN)에 의해 정제하였다. 분획을 풀링하고, 용매를 감압 하에 제거하여 화합물 4를 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 A, Rt = 1.35분, m/z = 336.4 (M+H)<sup>+</sup>, 정확한 질량: 335.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.02 - 1.16 (m, 12 H), 1.93 - 2.20 (m, 4 H), 2.18 - 2.22 (m, 6 H), 3.04 - 3.24 (m, 2 H), 3.40 (dt, J=12.1, 7.7 Hz, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 2 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 3.73 - 3.85 (m, 2 H), 3.85 - 4.01 (m, 3 H), 6.97 - 7.14 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.46 - 7.61 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서). 시차 주사 열량법 (10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지), 피크: 137.99℃.

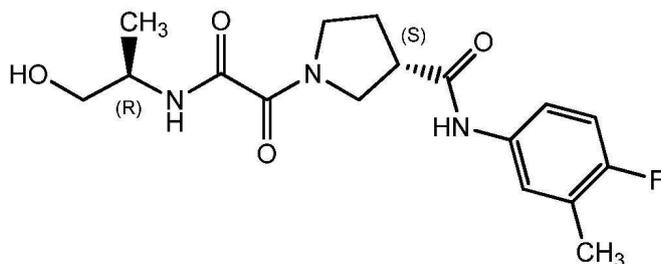
[0136] 화합물 5: (S)-1-(2-(시클로펜틸아미노)-2-옥소아세틸)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-피롤리딘-3-카르복사미드.



[0137]

[0138] 단계 3에서 시클로펜틸아민 (10 당량)을 이소프로필-아민 대신 이용하고 실온에서의 반응 지속 시간이 3일 대신 2일이라는 것을 제외하고는 화합물 4에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 5를 제조하였다. 방법 A, Rt = 1.49 분, m/z = 362.1 (M+H)<sup>+</sup>, 정확한 질량: 361.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.37 - 1.56 (m, 7 H), 1.57 - 1.72 (m, 4 H), 1.75 - 1.89 (m, 4 H), 1.96 - 2.20 (m, 5 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 3.03 - 3.25 (m, 2 H), 3.34 - 3.45 (m, 1 H), 3.48 - 3.59 (m, 2 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 2 H), 3.87 - 3.97 (m, 1 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 6.99 - 7.13 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=8.1, 3.7 Hz, 2 H), 7.47 - 7.59 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서). 시차 주사 열량법 (10℃/분으로 30℃로부터 300℃까지), 피크: 163.50℃.

[0139] 화합물 6: (S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-(2-(((R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)-2-옥소아세틸)피롤리딘-3-카르복사미드

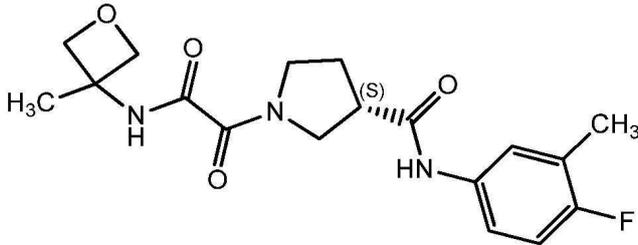


[0140]

[0141] 단계 3에서 (R)-2-아미노프로판올 (10 당량)을 이소프로필아민 대신 이용하고 실온에서의 반응 지속 시간이 3일 대신 2일이라는 것을 제외하고는 화합물 4에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 6을 제조하였다. 방법 A, Rt =

1.14분,  $m/z = 352.0$  (M+H)<sup>+</sup>, 정확한 질량: 351.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H), 1.93 - 2.15 (m, 3 H), 2.18 - 2.22 (m, 6 H), 3.07 - 3.18 (m, 3 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 4 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 3.61 - 3.75 (m, 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 4 H), 3.99 (dd, *J*=11.7, 7.7 Hz, 1 H), 4.67 - 4.80 (m, 2 H), 7.00 - 7.11 (m, 2 H), 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 - 7.58 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

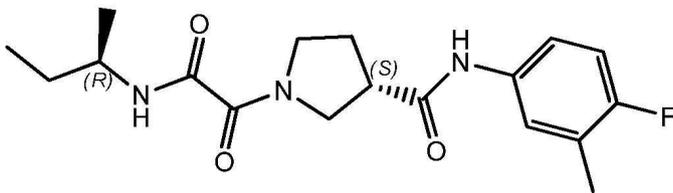
[0142] 화합물 7: (3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-[[3-메틸옥세탄-3-일]아미노]-(옥소)아세틸}피롤리딘-3-카르복스아미드



[0143]

[0144] 단계 3에서 이소프로필아민 대신 3-메틸옥세탄-3-아민 (2 당량)을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 4에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 7을 제조하였다. 화합물 4에 대하여 설명한 바와 같은 실온에서의 3일 동안 대신 50 °C에서 1주일 동안 반응을 진행시켰다. 방법 B, Rt = 0.73분,  $m/z = 364.4$  (M+H)<sup>+</sup>, 정확한 질량: 363.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.49 - 1.56 (m, 6 H), 1.93 - 2.22 (m, 5 H), 2.19 - 2.21 (m, 6 H), 3.07 - 3.25 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.50 - 3.60 (m, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 3.76 - 3.89 (m, 2 H), 3.98 (dd, *J*=11.6, 7.6 Hz, 1 H), 4.27 - 4.35 (m, 4 H), 4.60 - 4.70 (m, 4 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 9.20 (br. s., 1 H), 9.25 (s, 1 H), 10.10 (br. s., 1 H), 10.12 (s, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0145] 화합물 8: (3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-[[1-(1R)-1-메틸프로필]아미노]-(옥소)아세틸}피롤리딘-3-카르복스아미드



[0146]

[0147] 단계 3에서 이소프로필아민 대신 (R)-부탄-2-아민 (2 당량)을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 4에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 8을 제조하였다. 실온에서의 반응 지속 시간은 화합물 4에 대하여 설명한 바와 같은 3 일 대신 18시간이었다. 방법 B, Rt = 0.87분,  $m/z = 348.2$  (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 349.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 - 0.87 (m, 6 H), 1.05 - 1.10 (m, 6 H), 1.37 - 1.55 (m, 4 H), 1.93 - 2.27 (m, 4 H), 2.19 - 2.22 (m, 6 H), 3.07 - 3.26 (m, 2 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 3.49 - 3.60 (m, 2 H), 3.62 - 3.86 (m, 6 H), 3.96 (dd, *J*=11.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 2 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0148] 화합물 9: (3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-{옥소[(3S)-테트라히드로푸란-3-일-아미노]-아세틸}피롤리딘-3-카르복스아미드



혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 물 중에 희석시키고, 유기층을 제거하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 헵탄/에틸 아세테이트 (100/0에서 70/30까지) 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 최상의 분획을 폴링하고, 용매를 감압 하에 제거하여 백색 고형물, (2S,3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-메틸-1-((S)-1-페닐에틸)피롤리딘-3-카르복스아미드를 수득하였다. 방법 C, Rt = 1.87분, m/z = 341.2 (M+H)<sup>+</sup>, 정확한 질량: 340.2. <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.36 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.82 - 1.97 (m, 1 H), 2.02 - 2.18 (m, 1 H), 2.26 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.56 - 2.73 (m, 2 H), 2.76 - 2.88 (m, 1 H), 2.88 - 2.99 (m, 1 H), 4.08 - 4.25 (m, 1 H), 6.85 - 6.98 (m, 1 H), 7.22 - 7.45 (m, 7 H), 9.52 (br. s., 1 H)

[0157] 단계 5. (2S,3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-메틸피롤리딘-3-카르복스아미드의 제조. 질소 분위기 하에 메탄올 (20 mL) 중 (2S,3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-메틸-1-((S)-1-페닐에틸)피롤리딘-3-카르복스아미드 (395 mg, 1.16 mmol)를 함유하는 용액에 10% Pd/C (123 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두고, 24시간 동안 교반시켰다. 수소를 제거하고, 반응 혼합물을 데칼라이트(decelite)를 통하여 여과시키고, 잔사를 감압 하에 농축시켜 무색 오일을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

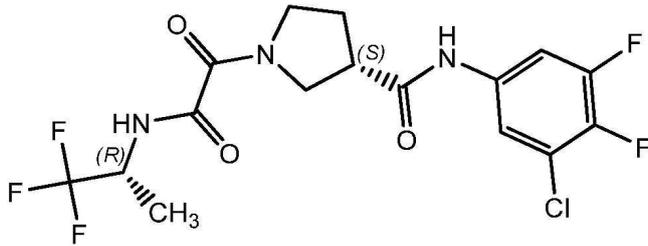
[0158] 단계 6. 에틸 2-((2S,3S)-3-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 제조. 질소 분위기 하에 실온에서 에틸 옥살릴 클로라이드 (0.23 mL, 2.06 mmol)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL) 중 디이소프로필에틸아민 (0.71 mL, 4.12 mmol) 및 (2S,3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-메틸-피롤리딘-3-카르복스아미드 (244 mg, 1.03 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. HCl (0.5 M, 수성)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 제거하고, NaHCO<sub>3</sub> (수성, 포화) 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액의 용매를 감소된 것 하에 제거하였다. 잔사를 헵탄/에틸 아세테이트 (100/0에서 30/70까지) 구배를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하고, 이를 진공 하에 50°C에서 2시간 동안 건조시키고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0159] 단계 7. 2-((2S,3S)-3-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트산의 제조. 에탄올 (5 mL) 중 2-((2S,3S)-3-((4-플루오로-3-메틸-페닐)-카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트 (204 mg, 0.61 mmol)의 용액에 NaOH (1 M 수성, 1.82 mL)를 적가하였다. 상기 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 그 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 물 중에 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성층을 HCl (1 M 수성)로 산성화하였으며, 산은 침전되었고, 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 재구성하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 방법 C, Rt = 1.02분, m/z = 307.0 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 308.1.

[0160] 단계 8. (2S,3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-메틸-1-[[3-메틸-옥세탄-3-일]아미노](옥소)아세틸피롤리딘-3-카르복스아미드의 제조. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 DIPEA (145 μL, 2 당량), HATU (236.79 mg, 1.5 당량) 및 2-((2S,3S)-3-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트산 (128 mg, 0.42 mmol)의 용액에 3-메틸옥세탄-3-아민 (36 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 HCl (1 M, 수성)을 첨가하였다. 층들을 분리하고, 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> (포화, 수성) 및 염수로 세척하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 예비 HPLC (고정상: RP 엑스-브리지 프렉(X-Bridge Prep) C18 OBD-10 μm, 30x150 mm), 이동상: 물 중 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액, CH<sub>3</sub>CN)에 의해 정제하였다. 최상의 분획을 폴링하고, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물 10을 수득하였다.

[0161] 방법 C, Rt = 1.46분, m/z = 376.0 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 377.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 6 H), 1.53 (m, J=4.2 Hz, 6 H), 1.86 - 2.05 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 3.02 - 3.23 (m, 2 H), 3.38 - 3.70 (m, 3 H), 3.83 - 3.95 (m, 1 H), 4.27 - 4.35 (m, 4 H), 4.46 - 4.57 (m, 1 H), 4.60 - 4.66 (m, 4 H), 4.81 - 4.94 (m, 1 H), 6.99 - 7.12 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 9.17 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H) (회전 이성질체의 1/1 혼합물로서).

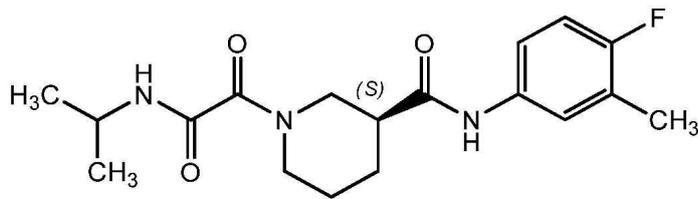
[0162] 화합물 11: (S)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-(2-옥소-2-(((R)-1,1,1-트리플루오로-프로판-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-3-카르복사미드



[0163]

[0164] 3-브로모-4,5-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-4,5-디플루오로-아닐린을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 1, 단계 1에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 11을 제조하였다. 1-(트리플루오로메틸)-시클로프로판아민 대신 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 13, 단계 2에 대하여 설명한 절차에 따라 커플링 반응에 의한 표제 화합물의 수득을 행하였다. 방법 B, Rt = 1.02분, m/z = 426.1 (M-H)<sup>+</sup>, 정확한 질량: 427.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.98 - 2.28 (m, 2 H) 3.07 - 3.27 (m, 1 H) 3.41 - 4.04 (m, 4 H) 4.54 - 4.75 (m, 1 H) 7.46 - 7.72 (m, 2 H) 9.17 - 9.33 (m, 1 H) 10.43 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0165] 화합물 12: (3S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-1-[(1-메틸에틸)아미노](옥소)-아세틸}피페리딘-3-카르복사미드



[0166]

[0167] 단계 1. (S)-tert-부틸 3-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조. (S)-1-boc-피페리딘-3-카르복실산 CAS [88495-54-9] (9 g, 39.3 mmol), 4-플루오로-3-메틸아닐린 (4.91 g, 39.3 mmol), 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL)의 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (20.5 mL, 117.8 mmol) 및 HATU (17.9 g, 47.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 시트르산 (포화, 수성, 100 mL), NaHCO<sub>3</sub> (포화, 수성, 100 mL), 및 염수를 첨가하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 석유 에테르/에틸 아세테이트 구배 (100/1로부터 3/1까지)를 이용하여 정제하였다. 최상의 분획을 풀링하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 - 1.37 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.59 (qd, J=12.1, 3.4 Hz, 1 H), 1.69 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 1.91 (d, J=12.6 Hz, 1 H), 2.19 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.40 (tt, J=11.0, 3.7 Hz, 1 H), 2.75 (t, J=11.7 Hz, 1 H), 2.97 (br. s., 1 H), 3.86 (d, J=13.1 Hz, 1 H), 4.03 (br. s., 1 H), 7.05 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 1 H), 7.51 (dd, J=7.0, 2.3 Hz, 1 H), 9.97 (s, 1 H)

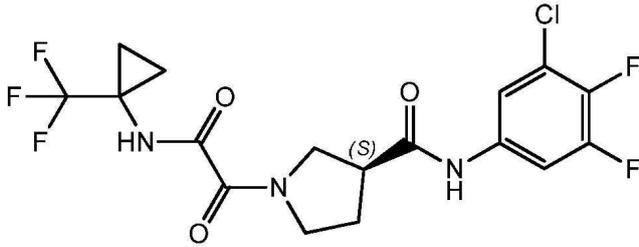
[0168] 후속적인 boc 기의 탈보호는 실온에서 24시간 동안 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 및 HCl (100 mL, 디옥산 중)을 첨가하는 것을 통하여 가능하여서 (S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)피페리딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드 중간체를 수득하였다.

[0169] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.49 - 1.87 (m, 3 H), 1.95 - 2.08 (m, 1 H), 2.19 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 3.00 (q, J=10.4 Hz, 1 H), 3.17 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.29 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 7.07 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.52 (dd, J=7.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.90 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 9.12 (m, J=9.5 Hz, 1 H), 10.31 (s, 1 H)

[0170] 단계 2. 화합물 12의 제조는, 에틸 클로로옥소아세테이트와의 반응에서 (S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)피롤리딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드 대신 (S)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-피페리딘-3-카르복사미드 히드로클로라이드를 이용하는 것을 제외하고는 화합물 4의 합성 단계 2에서와 유사한 절차에 따랐다. 그 후, 화합물 4에

대하여 설명한 방법에서의 후속적인 단계 3에서와 같이, 폐쇄된 용기에서 이소프로필아민을 이용하여 화합물 12를 수득하였다. 방법 C, Rt = 1.47분, m/z = 350.2 (M+H)<sup>+</sup>, 정확한 질량: 349.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.03 - 1.12 (m, 12 H) 1.30 - 1.52 (m, 2 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 1.71 - 1.81 (m, 2 H) 1.92 - 2.09 (m, 2 H) 2.17 - 2.21 (m, 6 H) 2.38 - 2.46 (m, 1 H) 2.53 - 2.58 (m, 1 H) 2.69 - 2.81 (m, 2 H) 3.03 (t, J=11.5 Hz, 1 H) 3.26 (dd, J=13.3, 10.5 Hz, 1 H) 3.68 (d, J=13.3 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=13.3 Hz, 1 H) 3.83 - 3.96 (m, 2 H) 4.18 (d, J=12.9 Hz, 1 H) 4.36 (d, J=12.9 Hz, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 (d, J=6.9 Hz, 2 H) 8.47 - 8.58 (m, 2 H) 9.96 (s, 2 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0171] 화합물 13: (S)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-(2-옥소-2-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아미노)아세틸)피롤리딘-3-카르복스아미드

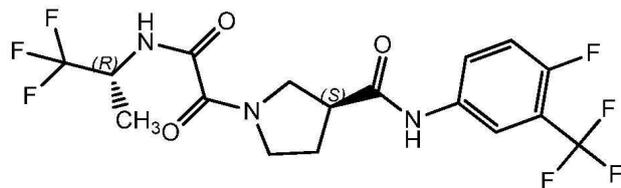


[0172]

[0173] 단계 1. (S)-t-부틸 3-((3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조. 3-브로모-4,5-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 1의 단계 1에서의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 그 후, Boc 기의 탈보호 및 에틸 클로로옥소아세테이트와의 반응을 설명한 방법에 따라 진행시켰다.

[0174] 단계 2. (S)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-(2-옥소-2-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아미노)아세틸)피롤리딘-3-카르복스아미드의 제조. DMF (10 mL) 중 (S)-2-(3-((3-클로로-4,5-디플루오로페닐)카르바모일)피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트산 (0.33 g, 0.99 mmol)의 용액을 5°C로 냉각시켰다. 그 후, 디이소프로필에틸아민 (0.513 mL, 2.98 mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)-시클로프로판아민 (0.092 mL, 0.992 mmol)을 첨가하고, 5°C에서 교반시켰다. 5°C에서 DMF (2 mL) 중 HATU (0.414 g, 1.091 mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 용액을 5°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 물로 켄칭하고(quenched), HCl (1 M, 수성)로 중화시키고, 염수 (15 mL)를 첨가하고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 제거하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압 하에 제거하여 고형물을 수득하였다. 상기 고형물을 열을 이용하여 CH<sub>3</sub>CN 중 용해시키고, 주위 온도로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 헵탄/ 에틸 아세테이트 구배 (30/70에서 0/100까지)를 이용하여 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 화합물 13을 백색 고형물로서 수득하였다. 방법 B, Rt = 1.02분, m/z = 438.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 439.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.04 - 1.13 (m, 2 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.97 - 2.27 (m, 2 H) 3.09 - 3.24 (m, 1 H) 3.36 - 4.00 (m, 4 H) 7.49 - 7.72 (m, 2 H) 9.44 (s, 1 H) 10.43 (br. s., 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0175] 화합물 14: (S)-N-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(2-옥소-2-(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-3-카르복스아미드



[0176]

[0177] 단계 1에서 3-브로모-4,5-디플루오로아닐린 대신 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 1에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 14를 제조하였다. 1-(트리플루오로메틸)-시클로프로판아민 대신 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 13, 단계 2에 대하여 설명한 절차에 따라 커플링 반응에 의한 표제 화합물의 수득을 행하였다. 방법 B, Rt = 1.01분, m/z = 442.1 (M-H), 정

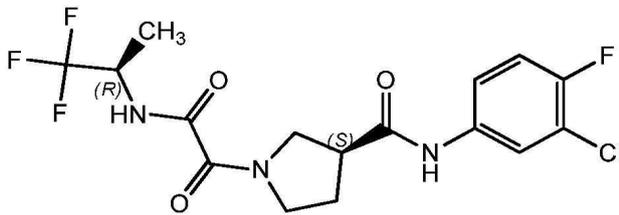
확한 질량: 443.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.87 - 2.37 (m, 2 H), 3.13 - 3.27 (m, 1 H), 3.37 - 3.98 (m, 4 H), 4.34 - 4.77 (m, 1 H), 7.41 - 7.55 (m, 1 H), 7.76 - 7.90 (m, 1 H), 8.01 - 8.25 (m, 1 H), 9.27 (br. s., 1 H), 10.50 (br. s., 1 H)

[0178]

화합물

15:

(S)-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-옥소-2-(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-3-카르복사미드



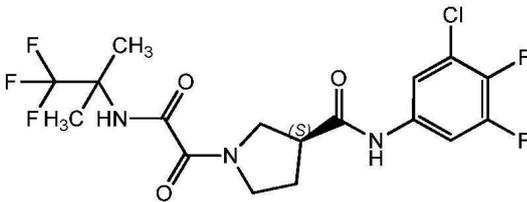
[0179]

[0180]

단계 1에서 3-브로모-4,5-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-4-플루오로아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 1의 합성에 대하여 설명한 방법에 따라 화합물 15를 제조하였다. 1-(트리플루오로-메틸)-시클로프로판아민 대신 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 13, 단계 2에 대하여 설명한 절차에 따라 커플링 반응에 의한 표제 화합물의 수득을 행하였다. 방법 B, Rt = 0.96분, m/z = 408.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 409.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.91 - 2.30 (m, 2 H), 3.10 - 3.27 (m, 1 H), 3.38 - 4.02 (m, 4 H), 4.52 - 4.71 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 7.86 - 7.99 (m, 1 H), 9.26 (br. s., 1 H), 10.34 (br. s., 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0181]

화합물 16: (S)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1-(2-옥소-2-((1,1,1-트리플루오로-2-메틸-프로판-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-3-카르복사미드



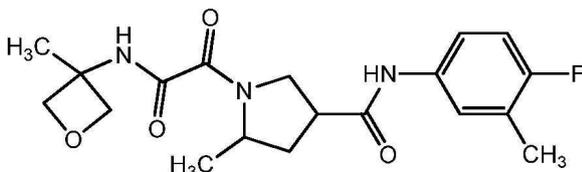
[0182]

[0183]

단계 2에서 1-(트리플루오로메틸)-시클로프로판아민 대신 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-아민을 이용하는 것을 제외하고는 화합물 13을 제조하는 방법에 따라 화합물 16을 제조하였다. 방법 B, Rt = 1.08분, m/z = 440.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 441.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 6 H) 1.98 - 2.31 (m, 2 H) 3.06 - 3.28 (m, 1 H) 3.40 - 3.97 (m, 4 H) 7.50 - 7.80 (m, 2 H) 8.56 (m, 1 H) 10.44 (br. s., 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0184]

화합물 17의 합성: N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸-1-(2-(((3-메틸-옥세탄-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)피롤리딘-3-카르복사미드



[0185]

[0186]

단계 1. 1-(*t*-부톡시카르보닐)-5-메틸피롤리딘-3-카르복실산의 제조. 문헌[Foley, L., Tetrahedron Letters 1994, vol. 35, p. 5989]에 기술된 메틸 2-클로로-5-메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트로부터 출발하여 국제특허 공개 W02010059658호 (p211)에서 발견되는 방법에 따라 부분입체 이성질체의 혼합물로서 표제 화합물을 제조하였다.

[0187]

단계 2. *t*-부틸 4-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조. 4-플루오로

-3-메틸아닐린 (1.09 g, 8.72 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 중 1-(*t*-부톡시카르보닐)-5-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (2 g, 8.72 mmol), DIPEA (4.33 mL, 26.17 mmol), 및 HATU (4.98 g, 14.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 그 후 물로 분배시켰다. 유기층을 제거하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 통하여 정제하여 표제 화합물을 생성하였다. 방법 C, Rt = 1.96분, m/z = 335.0 (M-H)<sup>-</sup>, 및 1.98분, m/z = 335.1 (M-H)<sup>-</sup> 정확한 질량: 336.2.

[0188] 단계 3. 에틸 2-(4-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸-피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 제조. 질소 분위기 하에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 *t*-부틸 4-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 용액에 TFA를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 NaOH (1 M, 수성) 중에 재구성하였다. 상기 혼합물을 5분 동안 격렬하게 교반시켰다. 층들을 분리하고, 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 이 오일에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL), 및 트리에틸아민 (1.09 g, 7.83 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액에 에틸 옥살릴 클로라이드 (0.44 mL, 3.92 mmol)를 실온에서 적가하고, 그 후 18시간 동안 교반시켰다. HCl (0.5 M 수성)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 제거하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축시켜 오일을 수득하고, 진공 하에 50°C에서 4시간 동안 건조시키고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0189] 단계 4. 2-(4-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소아세트산의 제조. 화합물 10의 단계 7에서 설명한 방법에 따라 에틸 2-(4-((4-플루오로-3-메틸페닐)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 에스테르 가수분해를 성취하였다.

[0190] 단계 5. N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸-1-(2-((3-메틸옥세탄-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)피롤리딘-3-카르복스아미드의 제조. 화합물 10의 합성에서의 단계 8에서의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 이성질체를 예비 SFC (고정상: 헬크-오(Whelk-O) (R,R) 20 x 250 mm), 이동상: CO<sub>2</sub>, EtOH/iPrOH (50/50) (0.2% iPrNH<sub>2</sub>를 포함함))를 통하여 분리하였다. 요망되는 분획을 수집하고, 용매를 감압 하에 제거하여 화합물 17a (119 mg), 17b (116 mg), 17c (78 mg), 및 17d (94 mg)를 수득하였는데, 이들은 용출 순서대로 명명되었다.

화합물	LC-MS법, Rt (분)	m/z (M+H) <sup>+</sup>	배열
17a	C, 1.39	378.2	(3R,5S) 또는 (3S,5R)
17b	C, 1.39	378.2	(3R,5S) 또는 (3S,5R)
17c	C, 1.37	378.2	(3S,5S) 또는 (3R,5R)
17d	C, 1.37	378.2	(3S,5S) 또는 (3R,5R)

[0191]

[0192] 화합물 17a: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.75 (ddd, J=12.7, 10.1, 8.1 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, J=13.0, 7.5, 5.6 Hz, 1 H), 2.19 - 2.22 (m, 6 H), 2.41 (dt, J=12.6, 7.5 Hz, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 3.52 (dd, J=12.2, 7.9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J=11.4, 9.8 Hz, 1 H), 3.90 (dd, J=12.2, 8.1 Hz, 1 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 4.09 (dd, J=11.4, 7.5 Hz, 1 H), 4.29 - 4.35 (m, 4 H), 4.37 - 4.48 (m, 1 H), 4.62 - 4.67 (m, 4 H), 7.05 - 7.09 (m, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 2 H), 9.19 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

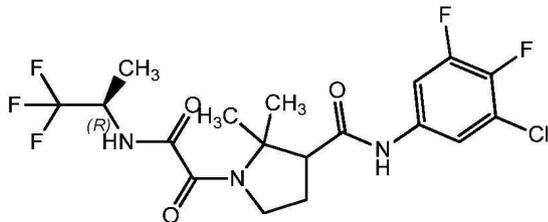
[0193] 화합물 17b: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.49 - 1.56 (m, 6 H), 1.75 (ddd, J=12.7, 10.0, 8.0 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, J=13.0, 7.4, 5.8 Hz, 1 H), 2.17 - 2.23 (m, 6 H), 2.41 (dt, J=12.7, 7.5 Hz, 1 H), 2.45 - 2.54 (m, 1 H), 2.96 - 3.13 (m, 2 H), 3.52 (dd, J=12.1, 7.9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J=11.4, 9.8 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J=12.2, 8.0 Hz, 1 H), 3.98 - 4.15 (m, 2 H), 4.27 - 4.36 (m, 4 H), 4.37 - 4.49 (m, 1 H), 4.59 - 4.70 (m, 4 H), 7.07 (t, J=9.1 Hz, 2 H), 7.34

- 7.44 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 9.18 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 10.03 (br. s., 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0194] 화합물 17c:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.13 - 1.27 (m, 6 H), 1.51 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.86 (ddd,  $J=12.3, 6.8, 2.9$  Hz, 1 H), 1.98 (dd,  $J=12.0, 6.9$  Hz, 1 H), 2.07 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 3.26 - 3.31 (m, 2 H), 3.58 - 3.70 (m, 2 H), 3.84 (dd,  $J=11.7, 7.9$  Hz, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 4.17 - 4.26 (m, 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 4 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.61 - 4.66 (m, 4 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 9.17 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0195] 화합물 17d:  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.86 (ddd,  $J=12.3, 6.8, 2.9$  Hz, 1 H), 1.98 (dd,  $J=12.1, 6.8$  Hz, 1 H), 2.10 - 2.18 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 3.28 - 3.32 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 3.84 (dd,  $J=11.6, 7.9$  Hz, 1 H), 3.97 (dd,  $J=11.7, 7.8$  Hz, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 4 H), 4.56 - 4.61 (m, 1 H), 4.62 - 4.67 (m, 4 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 9.19 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0196] 화합물 18: N-(3-클로로-4,5-디플루오로-페닐)-2,2-디메틸-1-[2-옥소-2-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복사미드



[0197]

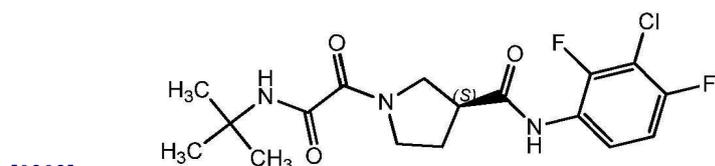
[0198] 디에틸 푸마레이트 (19.05 mL / 113.848 mmol)와 2-니트로프로판 (10.2 mL / 113.8 mmol)의 혼합물을 KF/염기성 알루미늄 (20 g)로 처리하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반시키고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시켜 조 디에틸 2-(1-메틸-1-니트로-에틸)부탄디오에이트 (20 g)를 생성하고, 이를 그대로 사용하였다.

[0199]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.10 - 1.22 (m, 6 H) 1.54 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 2.55 - 2.76 (m, 2 H) 3.52 (dd,  $J=11.00, 3.96$  Hz, 1 H) 3.99 - 4.13 (m, 4 H). 질소 유동 하에 조 디에틸 2-(1-메틸-1-니트로-에틸)부탄디오에이트 (2200 mg, 8.42 mmol), 트리에틸 아민 (1.17 mL / 8.42 mmol) 및 에탄올 (100 mL)의 용액에 Pd/C (10%) (448.04 mg / 0.421 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3 당량의 수소가 흡수될 때까지 주위 온도에서 수소 분위기 하에 교반시켰다. 촉매를 디칼라이트에서의 여과에 의해 제거하고, 여과액을 증발시켜 에틸 2,2-디메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실레이트 (1.05 g)를 고형물로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 분자체 (15 mL) 상의, 톨루엔 중 에틸 2,2-디메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카르복실레이트 (750 mg / 4.05 mmol)와 로손 시약(Lawesson's reagent) (983 mg / 2.43 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 70°C로 가온하고, 냉각시키고, 진공에서 농축시켜 고형 잔사를 생성하였다. 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: EtOAc-헵탄, 0:100에서 100:0까지)를 사용하여 정제하여 에틸 2,2-디메틸-5-티옥소-피롤리딘-3-카르복실레이트 (432 mg)를 약간 황색인 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 방법 B, Rt = 0.66 분,  $m/z = 202.1$  (M+H) $^+$ , 정확한 질량: 201.1. 에틸 2,2-디메틸-5-티옥소-피롤리딘-3-카르복실레이트 (100 mg, 0.5 mmol)를 테트라히드로푸란 (2 mL)에 용해시켰다. 이것에 에탄올 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반시켰다. 상기 혼합물을 테칼라이트 패스(path)에서 여과시키고, 에탄올로 행구고, 진공에서 농축시켜 조 에틸 2,2-디메틸피롤리딘-3-카르복실레이트 (50 mg)를 베이지색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다.

[0200] 실온에서 에틸 옥살릴 클로라이드 (65.35  $\mu\text{L}$  / 0.58 mmol)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 중 DIPEA (0.25 mL / 1.46 mmol) 및 조 에틸 2,2-디메틸피롤리딘-3-카르복실레이트 (50 mg, 0.29 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 층들을 분리하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켰다. 수득된 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까

지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 진공에서 농축시켜 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2,2-디메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트 (80 mg)를 투명한 무색 오일로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2,2-디메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트 (80 mg, 0.29 mmol)를 에탄올 (1 mL / 17.13 mmol)에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. NaOH (0.59 mL / 1 M / 0.59 mmol)를 첨가하고, 10분 동안 냉각을 계속하면서 상기 혼합물을 교반시켰다. 냉각 하에 HCl (0.59 mL, 1 M, 0.59 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 물과 Me-THF 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 2-(3-에톡시카르보닐-2,2-디메틸-피롤리딘-1-일)-2-옥소-아세트산 (70 mg)을 오일로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. DMF (10 mL) 중 2-(3-에톡시카르보닐-2,2-디메틸-피롤리딘-1-일)-2-옥소-아세트산 (70 mg, 0.29 mmol)의 용액을 빙수조에서 5°C로 냉각시켰다. 그 후, DIPEA (0.15 mL, 0.75 g/mL, 0.86 mmol) 및 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (39.05 mg, 0.35 mmol)을 첨가하고, 교반시켰다. 냉각을 계속하면서 DMF (5 mL) 중 HATU (120.36 mg, 0.32 mmol)의 용액을 적가하였다. 수득된 용액을 냉각 하에 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물로 켄칭하고, 1 N HCl 용액으로 중화시켰다. 염수 (10 mL)를 첨가하고, 화합물을 EtOAc (3 X 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켰다. 이것을 헵탄에서 EtOAc까지의 (100/0 - 0/100) 실리카에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 수집하고, 증발 건조시켜 에틸 2,2-디-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (70 mg)를 백색 고형물로서 수득하고, 이를 그대로 사용하였다. 에틸 2,2-디메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (70 mg, 0.21 mmol)를 THF (5 mL)에 용해시켰다. 이것에 물 (5 mL) 중 LiOH (17.7 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. MeOH (0.2 mL)를 첨가하여 모든 반응물을 용해시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 그 후, 물만이 잔존할 때까지 이것을 진공에서 농축시켰다. 다음, HCl (0.74 mL, 1 M, 0.74 mmol)을 첨가하고, 이것을 Me-THF (3 X 10 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 2,2-디메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복실산 (45 mg)을 백색 분말로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다. 2,2-디메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복실산 (45 mg, 0.15 mmol), 3-클로로-4,5-디플루오로-아닐린 (58.02 mg, 0.29 mmol), HATU (110.3 mg, 0.29 mmol) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.75 g/mL, 0.73 mmol)를 DMF (0.34 mL, 4.34 mmol)에 용해시켰다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 가외의 DIPEA (0.12 mL, 0.75 g/mL, 0.73 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 진탕시켰다. 이 혼합물을 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해, 그리고 추가로 예비 HPLC (고정상: 업티스피어(Uptisphere) C18 ODB - 10 μm, 200 g, 5 cm, 이동상: 물 중 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액, MeOH)를 통하여 정제하였다. 요망되는 분획을 진공에서 농축시키고, MeOH를 이용하여 2회 동시 증발시키고, 진공 오븐에서 55°C에서 24시간 동안 건조시켜 N-(3-클로로-4,5-디플루오로-페닐)-2,2-디메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드 (6.3 mg)를 백색 고형물로서 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.35 - 1.39 (m, 3 H), 1.46 - 1.49 (m, 3 H), 1.69 - 1.80 (m, 3 H), 2.01 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 - 2.43 (m, 1 H), 2.58 - 2.74 (m, 1 H), 3.86 - 4.09 (m, 1 H), 4.20 - 4.47 (m, 1 H), 4.48 - 4.67 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.41 - 7.49(m, 1 H), 7.49 - 7.65 (m, 1 H). LC 방법 B ;Rt: 1.11분. m/z: 454.2 (M-H)<sup>-</sup> 정확한 질량: 455.1

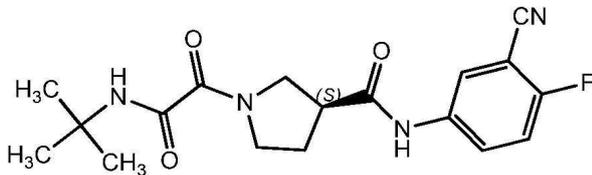
[0201] 화합물 19: (3S)-1-[2-(tert-부틸아미노)-2-옥소-아세틸]-N-(3-클로로-2,4-디플루오로-페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드



[0203] 단계 1에서 3-브로모-4,5-디플루오로아닐린 대신 3-클로로-2,4-디플루오로-아닐린을 사용하여 (S)-에틸 2-(3-((3-브로모-4,5-디플루오로페닐)카르바모일)피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트에 대하여 설명한 것과 유사하게 에틸 2-[(3S)-3-[(3-클로로-2,4-디플루오로-페닐)카르바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-아세테이트를 수득하였다. 에틸 2-[(3S)-3-[(3-클로로-2,4-디플루오로-페닐)카르바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-아세테이트 (0.6 g, 1.66

mmol)를 테트라히드로푸란 (15 mL)에 용해시켰다. 이것에 tert-부틸아민 (0.18 g, 2.49 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 빙수조에서 냉각시켰다. 그 후, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (톨루엔 중 1 M) (4.99 mL, 1 M, 4.99 mmol)를 5분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 냉각을 계속하면서, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 그 후, 이것을 NH<sub>4</sub>Cl (포화 / 50 mL)을 사용하여 켄칭하였다. 이것을 EtOAc (3 X 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔사를 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해, 그리고 추가로 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프랩 C18 OBD-10 μm, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액, MeOH)를 통하여 정제하여 화합물 19 (136 mg)를 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B, Rt = 0.95분, m/z = 386.2 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 387.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.31 (s, 9 H), 1.85 - 2.30 (m, 2 H), 3.15 - 4.33 (m, 5 H), 7.26 - 7.34 (m, 1 H), 7.65 - 7.86 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 10.08 (br. s., 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

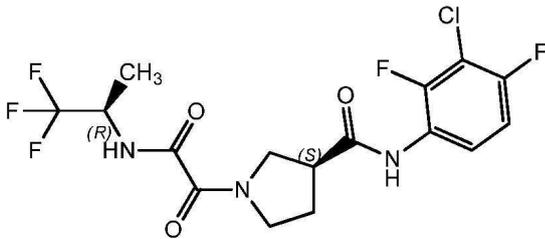
[0204] 화합물 20: (3S)-1-[2-(tert-부틸아미노)-2-옥소-아세틸]-N-(3-시아노-4-플루오로페닐)-피롤리딘-3-카르복스아미드



[0205]

[0206] 단계 1에서 3-클로로-2,4-디플루오로-아닐린 대신 5-아미노-2-플루오로-벤조니트릴을 사용하여 화합물 19에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 20을 제조하였다. 방법 D, Rt = 1.66분, m/z = 359.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 360.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (m, 9 H), 1.92 - 2.29 (m, 2 H), 3.06 - 3.27 (m, 1 H), 3.34 - 4.01 (m, 4 H), 7.38 - 7.58 (m, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 1 H), 7.91 - 8.07 (m, 1 H), 8.09 - 8.19 (m, 1 H), 10.32 - 10.59 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

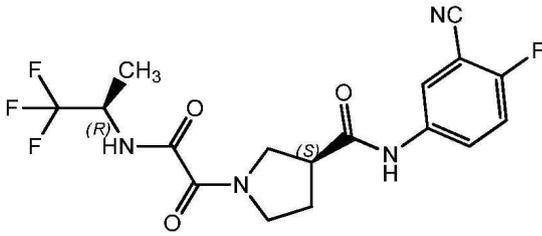
[0207] 화합물 21: (3S)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로-페닐)-1-[2-옥소-2-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드



[0208]

[0209] tert-부틸아민 대신 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 사용하여 화합물 19에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 21을 제조하였다. 방법 B, Rt = 0.97분, m/z = 426.2 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 427.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.27 - 1.33 (m, 3 H), 1.95 - 2.28 (m, 2 H), 3.33 - 4.00 (m, 5 H), 4.52-4.72 (m, 1 H), 6.97 - 7.48 (m, 1 H), 7.60 - 7.91 (m, 1 H), 9.01 - 9.47 (m, 1 H), 9.90 - 10.28 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0210] 화합물 22: (3S)-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-[2-옥소-2-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드



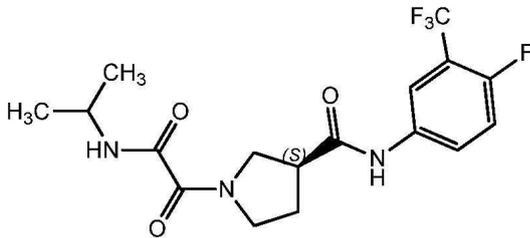
[0211]

[0212]

tert-부틸아민 대신 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 사용하여 화합물 20에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 22를 제조하였다. 방법 B, Rt = 0.87분, m/z = 399.2 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 400.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.96 - 2.30 (m, 2 H), 3.11 - 3.28 (m, 1 H), 3.38 - 4.00 (m, 4 H), 4.41 - 4.77 (m, 1 H), 7.42 - 7.56 (m, 1 H), 7.78 - 7.90 (m, 1 H), 8.04 - 8.23 (m, 1 H), 9.26 (br. s., 1 H), 10.50 (br. s., 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0213]

화합물 23: (3S)-N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드



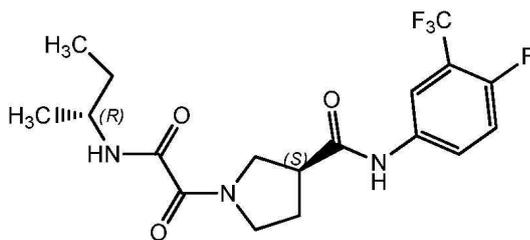
[0214]

[0215]

(R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 이소프로필아민을 사용하여 화합물 14에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 23을 제조하였다. 방법 B, Rt = 0.94분, m/z = 388.2 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 389.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.00 - 1.17 (m, 6 H), 1.94 - 2.30 (m, 2 H), 3.10 - 3.26 (m, 1 H), 3.35 - 4.02 (m, 5 H), 7.36 - 7.58 (m, 1 H), 7.75 - 7.95 (m, 1 H), 8.04 - 8.19 (m, 1 H), 8.36 - 8.53 (m, 1 H), 10.37 - 10.63 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0216]

화합물 24: (3S)-N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-[2-[[1-(R)-1-메틸프로필]-아미노]-2-옥소-아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드



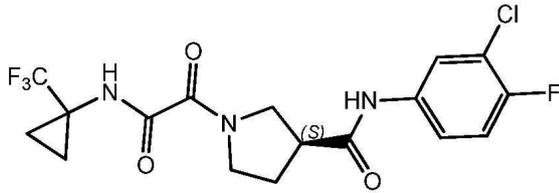
[0217]

[0218]

(R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 (R)-(-)-2-아미노부탄을 사용하여 화합물 14에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 24를 제조하였다. 방법 B, Rt = 0.99분, m/z = 402.2 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 403.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.88 (m, 3 H), 1.00 - 1.15 (m, 3 H), 1.35 - 1.53 (m, 2 H), 1.94 - 2.29 (m, 2 H), 3.11 - 3.26 (m, 1 H), 3.37 - 4.01 (m, 5 H), 7.40 - 7.53 (m, 1 H), 7.79 - 7.89 (m, 1 H), 8.05 - 8.16 (m, 1 H), 8.29 - 8.46 (m, 1 H), 10.35 - 10.60 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0219]

화합물 25: (3S)-N-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1-[2-옥소-2-[[1-(트리플루오로메틸)시클로-프로필]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드



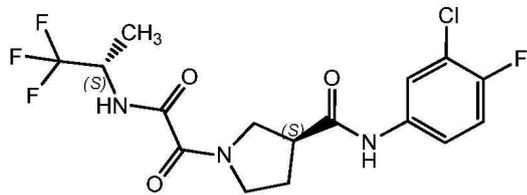
[0220]

[0221]

(R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 1-(트리플루오로-메틸)시클로프로판-1-아민을 사용하여 화합물 15에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 25를 제조하였다. 방법 B, Rt = 0.97분, m/z = 420.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 421.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.95 - 1.14 (m, 2 H), 1.22 - 1.29 (m, 2 H), 1.95 - 2.29 (m, 2 H), 3.09 - 3.24 (m, 1 H), 3.34 - 3.98 (m, 4 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 1 H), 7.88 - 7.97 (m, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 10.19 - 10.35 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0222]

화합물 26: (3S)-N-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1-[2-옥소-2-[[1(S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복사미드



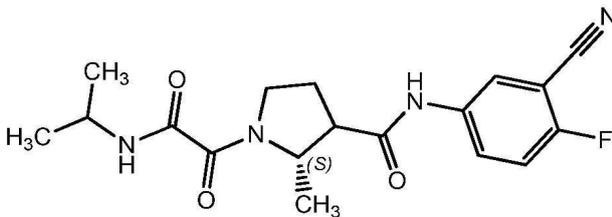
[0223]

[0224]

(R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 사용하여 화합물 15에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 26을 제조하였다. 방법 B, Rt = 0.97분, m/z = 408.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 409.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.26 - 1.37 (m, 3 H), 1.95 - 2.29 (m, 2 H), 3.10 - 3.27 (m, 1 H), 3.34 - 3.98 (m, 4 H), 4.52 - 4.71 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 1 H), 7.86 - 7.99 (m, 1 H), 9.17 - 9.33 (m, 1 H), 10.22 - 10.35 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0225]

화합물 27: (2S)-N-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복사미드



[0226]

[0227]

(2S,3S)-메틸 2-메틸-1-((S)-1-페닐에틸)피롤리딘-3-카르복실레이트 (1.9 g, 7.68 mmol)를 메탄올 (50 mL)에 용해시켰다. 이것을 질소 하에 Pd/C (10% / 0.82 g, 0.77 mmol)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 디칼라이트 플러그에서 여과시키고, 메탄올 (100 mL)을 사용하여 행구었다. 여과액을 진공에서 농축시켜 메틸 (2S,3S)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실레이트 (830 mg)를 투명한 오일로서 생성하였다. 실온에서 건조 디클로로메탄 (5 mL) 중 디이소프로필에틸아민 (4.99 mL, 28.98 mmol) 및 메틸 (2S,3S)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.83 g, 5.8 mmol)의 용액에 에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트 (1.3 mL, 11.59 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다.

[0228]

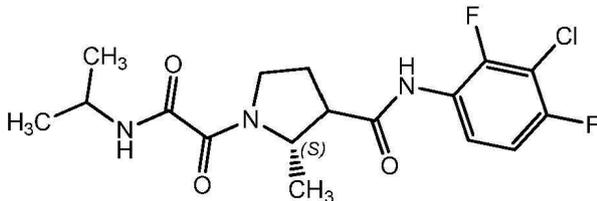
포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(5 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 층들을 분리하였다. 그 후, 이것을 디클로로메탄 (2 X 10 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 조 물질을 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토 그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 진공에서 농축시켜 메틸 (2S,3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트 (890 mg)을 황색 오일로서 생성하였다.

[0229] 메틸 (2S,3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트 (250 mg, 1 mmol)를 에탄올 (10 mL) 및 이소프로필아민 (1698  $\mu$ L, 19.94 mmol)에 용해시키고, 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 수득된 오일을 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 감압 하에 농축시켜 메틸 (2S)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트 (380 mg)를 투명한 오일로서 생성하고, 이를 그대로 사용하였다.

[0230] 메틸 (2S)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트 (0.38 g, 1.48 mmol)를 테트라히드로푸란 (10 mL)에 용해시키고, 이것을 실온에서 교반시켰다. 이것에 물 (2 mL) 중 LiOH (178 mg, 7.41 mmol), 이어서 메탄올 (2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, HCl (H<sub>2</sub>O 중 1 M) (7.41 mL, 1 M, 7.41 mmol)을 첨가하고, 물만이 잔존할 때까지 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 이 용액을 2-메틸-테트라히드로푸란 (3 x 15 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 (2S)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실산(312 mg)을 생성하고, 이를 그대로 사용하였다.

[0231] (2S)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실산 (104 mg, 0.43 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)에 용해시켰다. 그 후, HATU (0.18 g, 0.47 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20분 동안 교반시켰다. 그 후, DIPEA (0.22 mL, 0.75 g/mL, 1.29 mmol), 이어서 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (0.12 g, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반시켰다. 그 후, 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 플러그에 직접적으로 주입하였다. 상기 혼합물을 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해, 그리고 추가로 예비 HPLC (고정상: RP 선택과이어 프랩(SunFire Prep) C18 OBD-10  $\mu$ m, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액, MeOH)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 감압 하에 농축시키고, 메탄올 (2 X 15 mL)을 이용하여 2회 동시 증발시키고, 진공 오븐에서 55°C에서 18시간 동안 건조시켜 화합물 27 (57 mg)을 백색 분말로서 생성하였다. 방법 B, Rt = 0.81 (31%) 및 0.83분 (69%), m/z = 359.2 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 360.2

[0232] 화합물 28: (2S)-N-(3-클로로-2,4-디플루오로-페닐)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복스아미드



[0233]

[0234] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-2,4-디플루오로-아닐린을 사용하여 화합물 27에 대하여 설명한 것과 유사하게 (2S)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실산으로부터 화합물 28을 제조하였다. 방법 B, Rt = 0.91 (48%) 및 0.92분 (52%), m/z = 386 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 387.1.

[0235] 화합물 29: (2S)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로-페닐)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복스아미드

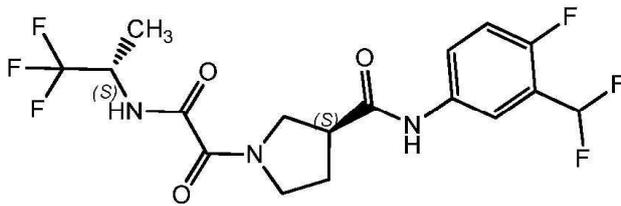


[0236]

[0237] 5-아미노-2-플루오로벤조니트릴 대신 3-클로로-4,5-디플루오로-아닐린을 사용하여 화합물 27에 대하여 설명한 것과 유사하게 (2S)-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실산으로부터 화합물 29를 제조하였다. 부분입체 이성질체 혼합물 29 (63 mg)를 예비 SFC (고정상: 키랄팩 디아셀(Chiralpak Diacel) AD 20 x 250 mm, 이동상: CO<sub>2</sub>, 0.2% iPrNH<sub>2</sub>를 포함하는 MeOH)를 통하여 분리하여 화합물 29a (두 번째 용출, 20

mg) 및 29b (첫 번째 용출, 헵탄으로부터 iPrOH까지의 (100:0에서 65:35까지의) 구배 용출을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한 후 13.2 mg)를 생성하였다. 화합물 29: 방법 B, 0.98 (42%) 및 1.02분 (58%),  $m/z = 386$  (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 387.1. 화합물 29a: 방법 D,  $R_t = 1.89$ ,  $m/z = 386.1$  (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 387.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.95 - 1.05 (m, 3 H), 1.06 - 1.16 (m, 6 H), 1.82 - 2.11 (m, 1 H), 2.14 - 2.44 (m, 1 H), 3.04 - 3.26 (m, 1 H), 3.35 - 4.10 (m, 3 H), 4.32 - 4.97 (m, 1 H), 7.33 - 7.85 (m, 2 H), 8.20 - 8.73 (m, 1 H), 10.07 - 10.68 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서). 화합물 29b: 방법 B,  $R_t = 0.97$   $m/z = 386.2$  (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 387.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.03 - 1.14 (m, 6 H), 1.23 - 1.31 (m, 3 H), 1.93 - 2.11 (m, 1 H), 2.14 - 2.30 (m, 1 H), 2.72 - 2.93 (m, 1 H), 3.30-4.70 (m, 4 H), 7.56 - 7.73 (m, 2 H), 8.28 - 8.54 (m, 1 H), 10.22 - 10.60 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

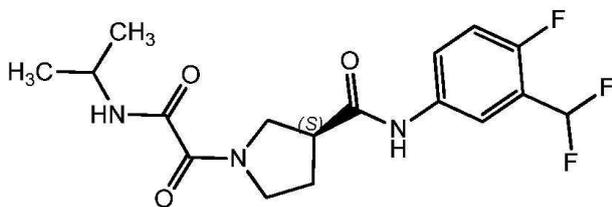
[0238] 화합물 30: (3S)-N-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-1-[2-옥소-2-[[[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복사미드



[0239]

[0240] 3-브로모-4,5-디플루오로아닐린 대신 3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-아닐린을 사용하여 (S)-에틸 2-(3-((3-브로모-4,5-디플루오로-페닐)카르바모일)피롤리딘-1-일)-2-옥소아세테이트에 대하여 설명한 것과 유사하게 에틸 2-[(3S)-3-[[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]카르바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-아세테이트를 제조하였다. tert-부틸아민 대신 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민을 사용하여 에틸 2-[(3S)-3-[[3-(디플루오로-2,4-디플루오로-페닐)카르바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-아세테이트로부터의 화합물 19의 합성에 대하여 설명한 것과 유사하게 에틸 2-[(3S)-3-[[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]카르바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-아세테이트로부터 화합물 30을 제조하였다. 방법 B,  $R_t = 0.92$ 분,  $m/z = 424.1$  (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 425.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 - 1.40 (m, 3 H), 1.92 - 2.30 (m, 2 H), 3.08 - 3.27 (m, 1 H), 3.37 - 4.03 (m, 4 H), 4.47 - 4.78 (m, 1 H), 7.20 (m, J=54.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 1 H), 7.55 - 7.80 (m, 1 H), 7.86 - 8.04 (m, 1 H), 9.25 (br. s., 1 H), 10.30-10.40 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

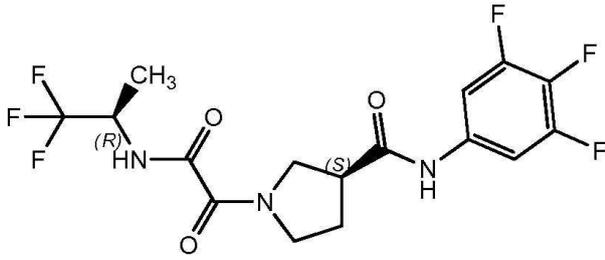
[0241] 화합물 31: (3S)-N-[3-(디플루오로메틸)-4-플루오로-페닐]-1-[2-(이소프로필아미노)-2-옥소-아세틸]피롤리딘-3-카르복사미드



[0242]

[0243] (S)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 대신 이소프로필-아민을 사용하여 화합물 30에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 31을 제조하였다. 방법 B,  $R_t = 0.83$ 분,  $m/z = 370.2$  (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 371.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 1.42 (m, 6 H), 1.95 - 2.29 (m, 2 H), 3.05 - 3.26 (m, 1 H), 3.36 - 4.04 (m, 5 H), 7.20 (m, J=54.1, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 7.63 - 7.78 (m, 1 H), 7.87 - 8.03 (m, 1 H), 8.40-8.50 (m, 1 H), 10.25-10.41 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0244] 화합물 32: (3S)-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복사미드



[0245]

[0246]

Boc-(3S)-1-피롤리딘-3-카르복실산 (1.5 g, 6.97 mmol) 및 3,4,5-트리플루오로아닐린 (2.51 g, 17.05 mmol) 및 HATU (3.18 g, 8.36 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. 이것에 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.6 mL, 0.75 g/mL, 20.91 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 컬럼 상에 로딩하고, 헵탄으로부터 EtOAc까지의 (100:0에서 0:100까지의) 구배 용출을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 요망되는 분획을 진공에서 농축시켜 tert-부틸 (3S)-3-[(3,4,5-트리플루오로페닐)카르바모일]피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.32 g)를 생성하였다. 방법 B, Rt = 1.13분, m/z = 343.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 344.1. HCl (iPrOH 중 6 M, 10 mL, 6 M, 60 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 중 tert-부틸 (3S)-3-[(3,4,5-트리플루오로-페닐)카르바모일]피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.3 g, 6.35 mmol)에 첨가하고, 이것을 실온에서 5일 동안 실온에서 교반시켰다. 상기 반응물을 농축시켰다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) 중에 미분화하였으며, 백색 침전물이 형성되었는데, 이를 유리 필터 상에 수집하고, 진공 오븐에서 55°C에서 건조시켜 (3S)-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드 히드로클로라이드 (1600 mg)를 밝은 백색 분말로서 생성하였으며, 이를 그대로 사용하였다. 방법 B, Rt = 0.69분, m/z = 243.0 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 244.1.

[0247]

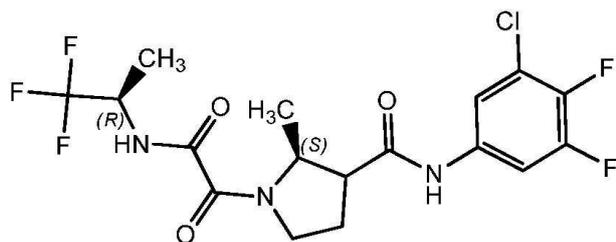
에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트 (1.98 mL, 1.22 g/mL, 17.69 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 중 트리에틸아민 (4.9 mL, 35.37 mmol) 및 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (2 g, 17.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. NaOH (H<sub>2</sub>O 중 1 M) (26.5 mL, 1 M, 26.53 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 유기층을 제거하고, 수성층을 HCl로 산성화하였다. 화합물을 디에틸에테르 (4 X 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜 2-옥소-2-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세트산 (2.72 g)을 백색 분말로서 생성하였다.

[0248]

(3S)-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드 히드로클로라이드 (200 mg) 및 2-옥소-2-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세트산 (118 mg, 0.64 mmol)을 DMF (2 mL)에 용해시켰다. HATU (266.74 mg, 0.7 mmol) 및 DIPEA (0.44 mL, 0.75 g/mL, 2.55 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 컬럼 상에 로딩하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 에틸 아세테이트, 0%로부터 100%까지)를 사용하여 정제하여 화합물 32 (83 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. 방법 B, Rt = 1.04분, m/z = 410.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 411.1. 시차 주사 열량법: 융점: 197.3°C (10°C/분으로 30°C로부터 300°C까지). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.92 - 2.30 (m, 2 H), 3.09 - 3.26 (m, 1 H), 3.38 - 3.99 (m, 4 H), 4.50-4.70 (m, 1 H), 7.40-7.60 (m, 2 H), 9.20-9.31 (m, 1 H), 10.42-10.49 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0249]

화합물 33: (2S)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로-페닐)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[(1R)-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드



[0250]

[0251]

메탄올 (50 mL) 중 메틸 (2S,3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트 (2200 mg,

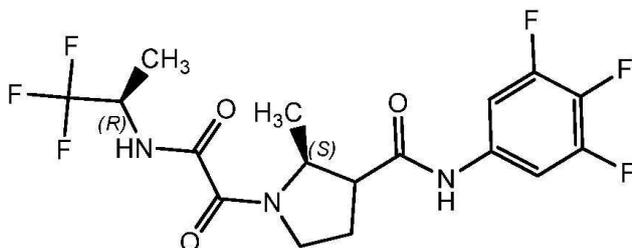
9.04 mmol)를 빙수조에서 냉각시켰다. 이것에 NaOH (H<sub>2</sub>O 중 1 M) (9.95 mL, 1 M, 9.95 mmol)를 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 HCl (H<sub>2</sub>O 중 1 M) (9.5 mL, 1 M, 9.5 mmol)로 켄칭하고, 농축시켜 20 mL 잔사가 유지되게 하였다. 상기 잔사를 2-메틸 THF (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발 건조시켜 2-[(2S,3S)-3-메톡시카르보닐-2-메틸-피롤리딘-1-일]-2-옥소-아세트산 (1930 mg)을 연한 황색 고형물로서 수득하였다.

[0252] (R)-1,1,1-트리플루오로-2-프로필아민 (494 mg, 4.37 mmol) 및 DMF (4 mL, 51.44 mmol) 중 2-[(2S,3S)-3-메톡시카르보닐-2-메틸-피롤리딘-1-일]-2-옥소-아세트산 (800 mg, 3.64 mmol)의 용액을 빙수조에서 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 냉각을 계속하면서 HATU (1524 mg, 4.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반시키고, 1시간 동안 실온에 도달하게 하였다. 반응 혼합물을 컬럼 상에 로딩하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 에틸 아세테이트, 0%로부터 100%까지)를 사용하여 정제하여 메틸 (2S,3S)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (1000 mg)를 무색 오일로서 수득하였다. 방법 D, Rt = 1.59분, m/z = 309.3 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 310.1.

[0253] 메틸 (2S,3S)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복실레이트 (400 mg, 1.29 mmol)를 실온에서 메탄올 (10 mL)에서 교반시켰다. 이것에 NaOH (H<sub>2</sub>O 중 1 M) (1.35 mL, 1 M, 1.35 mmol)를 적가하고, 혼합물을 20시간 동안 교반시켰다. 추가의 20시간 후에, NaOH (H<sub>2</sub>O 중 1 M) (0.26 mL, 1 M, 0.26 mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 HCl (H<sub>2</sub>O 중 1 M) (1.61 mL, 1 M, 1.61 mmol)로 켄칭하고, 농축시켜 3 mL 잔사가 유지되게 하였다. 상기 잔사를 2-메틸 THF (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 증발 건조시켜서, 정지 후 (2S,3S)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복실산 (440 mg)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[0254] 3-클로로-4,5-디플루오로아닐린 (115.4 mg, 0.71 mmol) 및 DMF (2 mL) 중 (2S,3S)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복실산 (190 mg, 0.64 mmol)의 용액을 빙수조에서 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 냉각을 계속하면서 HATU (292.6 mg, 0.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반시키고, 24시간 동안 실온에 도달하게 하였다. 상기 반응 혼합물을 컬럼 상에 로딩하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 에틸 아세테이트, 0%로부터 100%까지)를 사용하여, 그리고 추가로 예비 HPLC (고정상: RP 엑스브리지 프렘 C18 OBD-10 μm, 30x150 mm, 이동상: 물 중 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 용액, CH<sub>3</sub>CN)를 통하여 정제하여 화합물 33a (40 mg) 및 화합물 33b (33 mg)를 생성하였다. 화합물 33a: (2S,3R)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로-페닐)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드. 방법 B, Rt = 1.06분, m/z = 440.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 441.1. 화합물 33b: (2S,3S)-N-(3-클로로-4,5-디플루오로-페닐)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]피롤리딘-3-카르복스아미드. 방법 B, Rt = 1.11분, m/z = 440.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 441.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 3 H), 1.26 - 1.34 (m, 3 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.23 - 2.39 (m, 1 H), 3.11 - 3.27 (m, 1 H), 3.38 - 3.84 (m, 2 H), 4.46 - 4.87 (m, 2 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 9.17 - 9.43 (m, 1 H), 10.24 - 10.51 (m, 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서)

[0255] 화합물 34: (2S)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]아세틸]-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복스아미드

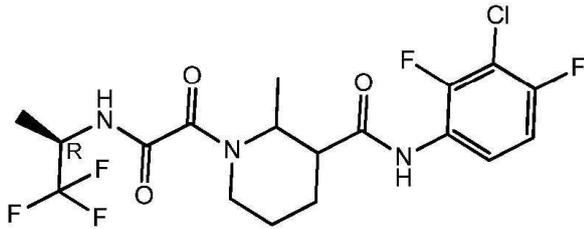


[0256]

[0257] 3-클로로-4,5-디플루오로-아닐린 대신 3,4,5-트리플루오로아닐린을 사용하여 화합물 33a 및 33b에 대하여 설명

한 것과 유사하게 화합물 34a (44 mg) 및 34b (52 mg)를 제조하였다. 화합물 34a: (2S,3R)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]-아세틸]-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복사아미드. 방법 B, Rt = 1.02분, m/z = 424.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 425.1. 화합물 34b: (2S,3S)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]-아세틸]-N-(3,4,5-트리플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복사아미드. 방법 B, Rt = 1.05분, m/z = 424.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 425.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 3 H), 1.26 - 1.34 (m, 3 H), 1.92 - 2.07 (m, 1 H), 2.19 - 2.41 (m, 1 H), 3.08 - 3.28 (m, 1 H), 3.38 - 3.85 (m, 2 H), 4.45 - 4.87 (m, 2 H), 7.43 - 7.57 (m, 2 H), 9.30 (br. s., 1 H), 10.41 (br. s., 1 H) (회전 이성질체의 혼합물로서).

[0258] 화합물 35: N-(3-클로로-2,4-디플루오로-페닐)-2-메틸-1-[2-옥소-2-[[[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]아미노]-아세틸]피페리딘-3-카르복사아미드



[0259]

[0260] 메틸 (2S,3S)-2-메틸피롤리딘-3-카르복실레이트로부터의 메틸 (2S,3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트에 대하여 설명한 것과 유사하게 에틸 2-메틸피페리딘-3-카르복실레이트로부터 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2-메틸-피페리딘-3-카르복실레이트를 제조하였다. 메틸 (2S,3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2-메틸-피롤리딘-3-카르복실레이트 대신 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소-아세틸)-2-메틸-피페리딘-3-카르복실레이트로부터 출발하여, 그리고 3-클로로-4,5-디플루오로-아닐린 대신 3-클로로-2,4-디플루오로-아닐린을 사용하여 화합물 33에 대하여 설명한 것과 유사하게 화합물 35를 제조하였다. 화합물 35 (550 mg)를 예비 SFC (고정상: 키랄팩 다이셀 IC 20 x 250 mm, 이동상: CO<sub>2</sub>, 0.2% iPrNH<sub>2</sub>를 포함하는 EtOH)를 통하여 부분입체 이성질체 35a, 35b, 35c 및 35d에서 분리하였다. 화합물 35a ((2S,3S) 또는 (2R,3R)), SFC에서 첫 번째로 용출, 70 mg), 방법 D, Rt = 1.86분, m/z = 454.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 455.1. 화합물 35b ((2S,3S) 또는 (2R,3R)), SFC에서 두 번째로 용출, 88 mg), 방법 D, Rt = 1.87분, m/z = 454.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 455.1. 화합물 35c ((2S,3R) 또는 (2R,3S)), SFC에서 세 번째로 용출, 86 mg), 방법 D, Rt = 1.89분, m/z = 454.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 455.1. 화합물 35d ((2S,3R) 또는 (2R,3S)), SFC에서 네 번째로 용출, 106 mg), 방법 D, Rt = 1.88분, m/z = 454.1 (M-H)<sup>-</sup>, 정확한 질량: 455.1.

[0261] **생물학적 실시예 - 화학식 I의 화합물의 항-HBV 활성**

[0262] 안정한 형질감염된 세포주, HepG2.2.15를 사용하여 항-HBV 활성을 측정하였다. 이 세포주는 상대적으로 일관된 고 수준의 HBV 비리온 입자를 분비하는 것으로 기술되었는데, 이는 칠판지에서 급성 및 만성 둘 모두의 감염 및 질환을 야기하는 것으로 밝혀졌다.

[0263] 항바이러스제에 있어서, 분석 세포를 이중의 96웰 플레이트에서 연속 희석 화합물을 이용하여 3일 동안 2회 처리하였다. 6일의 처리 후, 실시간 PCR 및 HBV 특이적 프라이머 세트 및 프로브를 사용하여 분비된 비리온으로부터의 정제된 HBV DNA의 정량화에 의해 항바이러스 활성을 결정하였다.

[0264] 또한, 독사이클린의 부재 하에 (Tet-오프(off) 시스템) HBV를 복제하는 안정한 유도가능 HBV 생산 세포주인 HepG2.117 세포주를 이용하여 항 HBV 활성을 측정하였다. 항바이러스 분석에 있어서, HBV 복제를 유도하고, 이어서 이중의 96웰 플레이트에서의 연속 희석 화합물을 이용한 처리를 하였다. 3일의 처리 후, 실시간 PCR 및 HBV 특이적 프라이머 세트 및 프로브를 사용하여 세포내 HBV DNA의 정량화에 의해 항바이러스 활성을 결정하였다.

[0265] 화합물의 세포독성을 화합물의 존재 하에 4일 동안 인큐베이션한 HepG2 세포를 이용하여 검정하였다. 세포의 생존성을 레사주린(Resazurin) 분석법을 이용하여 평가하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

화합물 번호	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4일 CC50 (μM)
1	0.020	0.018	>25
2	0.070	0.033	>25
3	0.141	0.026	>25
4	0.126	0.071	>25
5	0.112	0.046	>25
6	0.301	0.257	>25
7	0.067	0.117	>25
8	0.065	0.038	>25
9	0.120	0.134	>25
10	0.008	0.009	>25
11	0.032	0.017	>25
12	0.321	0.115	>25
13	0.020	0.035	>25
14	0.064	0.045	>25
15	0.025	0.047	>25
16	0.058	0.035	>25
17a	>1	>1	>25
17b	0.918	0.796	>25
17c	>1	>1	>25
17d	0.070	0.032	>25
18		0.670	>25
19	0.496	0.449	>25
20	0.289	0.645	>25

화합물 번호	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4일 CC50 (μM)
21	0.063	0.063	>25
22	0.110	0.128	>25
23	0.380	0.575	>25
24	0.134	0.384	>25
25	0.042	0.031	>25
26	0.168	0.122	>25
27	0.119	0.126	>25
28	0.050	0.083	>25
29a	0.010	0.011	>25
29b	>1	>1	>25
29	0.018	0.048	>25
30	0.161	0.125	>25
31	0.134	0.143	>25
32		0.052	>25
33a		>0.5	>25
33b		0.005	>25
34a		>0.5	>25
34b		0.004	>25
35a	>1	>1	>25
35b	0.195	0.483	>25
35c	>1	>1	>25
35d	>1	>1	>25

[0266]