



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년08월17일  
 (11) 등록번호 10-1768946  
 (24) 등록일자 2017년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)  
 A61K 31/427 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)  
 C07D 413/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7014885  
 (22) 출원일자(국제) 2010년12월02일  
 심사청구일자 2015년11월11일  
 (85) 번역문제출일자 2012년06월08일  
 (65) 공개번호 10-2012-0102690  
 (43) 공개일자 2012년09월18일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/058672  
 (87) 국제공개번호 WO 2011/068941  
 국제공개일자 2011년06월09일  
 (30) 우선권주장  
 61/266,584 2009년12월04일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 US20090043107 A1  
 (뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 25 항

(73) 특허권자  
**내셔널 헬스 리서치 인스티튜트**  
 대만, 35053, 마오리 카운티, 쥬난 타운, 케안 로  
 드 35, 테크놀로지 트랜스퍼 센터 (에이-3160)

(72) 발명자  
**체른, 지-하우르**  
 대만, 115, 타이페이, 난 강 디스트릭트, 난 강  
 리, 싱 중 로드, 레인 56, 넘버 13, 14층  
**차오, 유-셴**  
 미국, 뉴저지 08852, 몬마우스 정션, 뉴저지, 드  
 링킹 브룩 로드 28

(74) 대리인  
**김순웅**

심사관 : **곽희찬**

(54) 발명의 명칭 **프롤린 유도체**

**(57) 요약**

본 발명은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물과 함께 C형 간염 바이러스 감염의 치료 방법에 관한 것이다.

(56) 선행기술조사문헌

US20080050336 A1

US20080311075 A1

W02008021927 A2\*

W02008021927 A2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

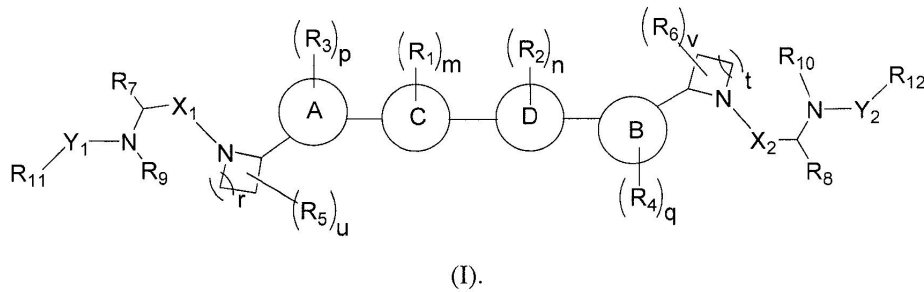
---

명세서

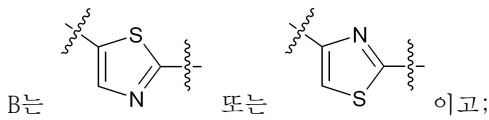
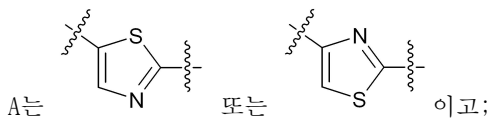
청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



여기서,



C 및 D는 각각 독립적으로 페닐렌이고,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 R<sub>6</sub>은 할로이고;

R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 페닐, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 시클로헥실이고;

R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 H이고;

R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-5</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, O 및 N 중에서 선택되는 1-2개의 헤테로원자를 가지는 5-6원 헤테로시클로알킬, 페닐 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 헤테로아릴이고; 상기 C<sub>1-5</sub> 알킬은 임의적으로 페닐, 아미노 또는 O 및 N 중에서 선택되는 1-2개의 헤테로원자를 가지는 5-6원 헤테로시클로알킬로 치환되며;

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 C(O) 또는 C(S)이고;

Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 SO, SO<sub>2</sub>, C(O) 또는 C(O)O 이고;

m 및 n은 0이고;

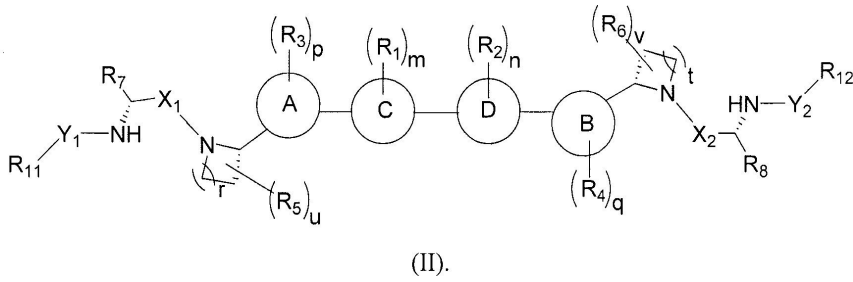
p 및 q는 0이고;

r 및 t는 각각 독립적으로 1, 2, 또는 3이고; 및

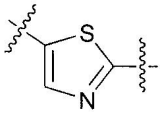
u 및 v는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 화합물은 화학식 (II)인 화합물:



청구항 3

제 2항에 있어서, A 및 B는 각각  인 화합물.

청구항 4

제 3항에 있어서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 각각 C(O) 이고, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 SO<sub>2</sub>, C(O), 또는 C(O)O 인 화합물.

청구항 5

제 4항에 있어서, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 페닐인 화합물.

청구항 6

제 5항에 있어서, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-5</sub> 알킬 또는 C<sub>3-5</sub> 시클로알킬인 화합물.

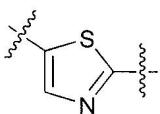
청구항 7

제 6항에 있어서, t 및 r은 각각 2인 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서, A 및 B는 다른 화합물.

청구항 9

제 1항에 있어서, A 및 B는 각각  인 화합물.

청구항 10

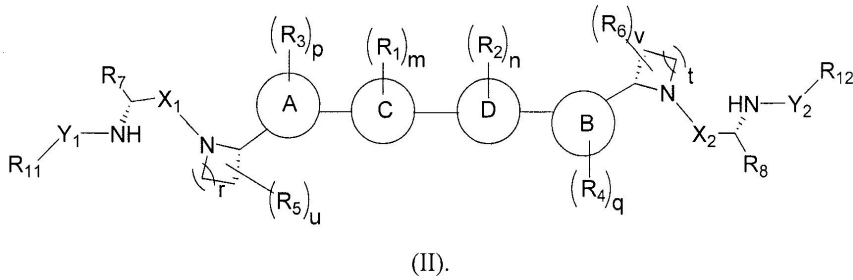
제 9항에 있어서, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 페닐인 화합물.

청구항 11

제 10항에 있어서, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-5</sub> 알킬 또는 C<sub>3-5</sub> 시클로알킬인 화합물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 화합물은 화학식 (II)인 화합물:



청구항 13

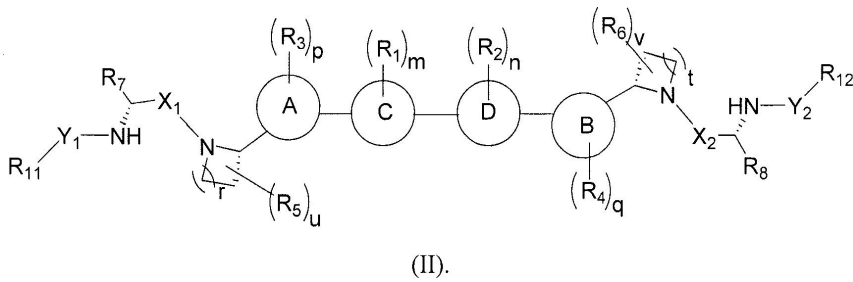
제 1항에 있어서, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 페닐인 화합물.

청구항 14

제 13항에 있어서, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-5</sub> 알킬 또는 C<sub>3-5</sub> 시클로알킬인 화합물.

청구항 15

제 14항에 있어서, 화합물은 화학식 (II)인 화합물:



청구항 16

제 1항에 있어서, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-5</sub> 알킬 또는 C<sub>3-5</sub> 시클로알킬인 화합물.

청구항 17

제 1항에 있어서, t 및 r은 각각 2인 화합물.

청구항 18

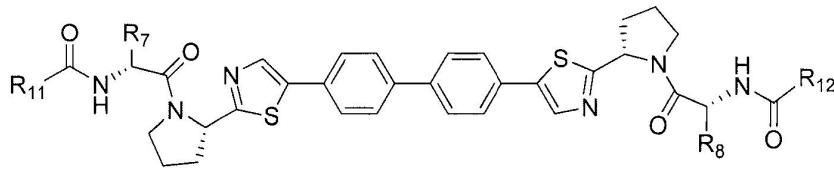
제 1항에 있어서, p, m, n, q, u 및 v는 각각 0인 화합물.

청구항 19

제 1항에 있어서, p, m, n, 및 q는 각각 0이고, u 및 v는 각각 1이고, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 F인 화합물.

청구항 20

제 1항에 있어서, 화합물은 화학식 (III)인 화합물:



(III).

청구항 21

제 20항에 있어서, R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 페닐인 화합물.

청구항 22

제 21항에 있어서, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-5</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 O 및 N 중에서 선택되는 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원 헤테로시클로알킬인 화합물.

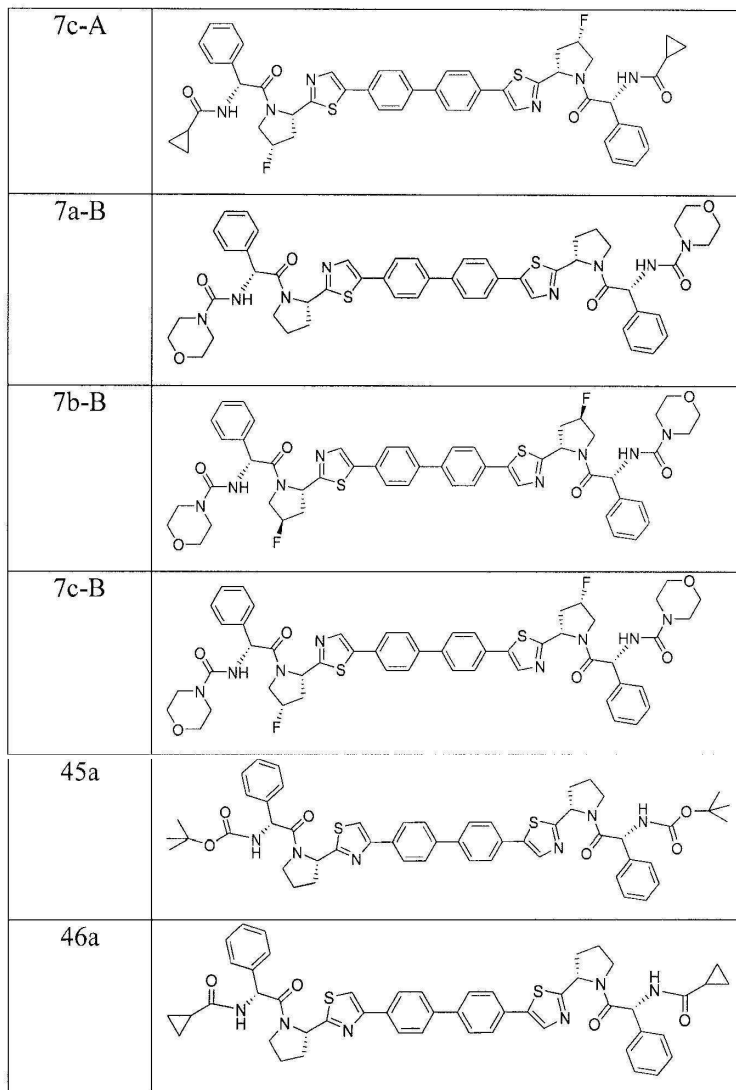
청구항 23

제 22항에 있어서, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-5</sub>알킬이고; 상기 C<sub>1-5</sub>알킬은 아미노 또는 O 및 N 중에서 선택되는 1-2개의 헤테로원자를 가지는 5-6원 헤테로시클로알킬로 치환되는 것인 화합물.

청구항 24

제 1항에 있어서, 화합물은 하기 화합물 6a, 7a-A, 7b-A, 7c-A, 7a-B, 7b-B, 7c-B, 45a, 46a, 50a, 51a 내지 92a, 105a 및 123a 내지 153a 중에서 선택되는 어느 하나인 화합물.

	Structure
6a	
7a-A	
7b-A	



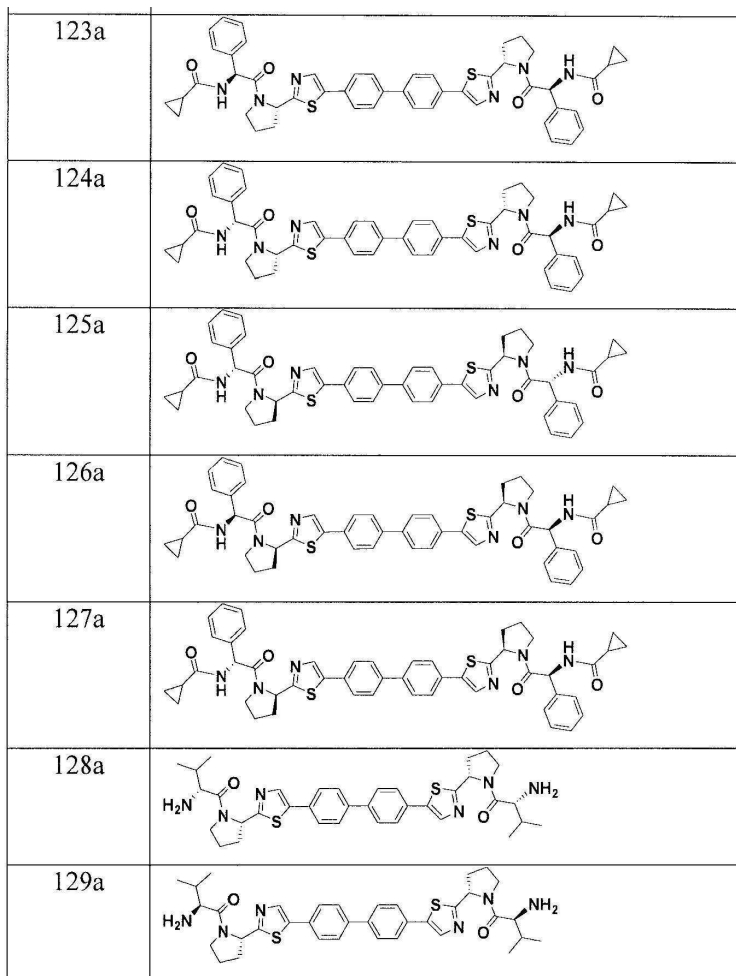
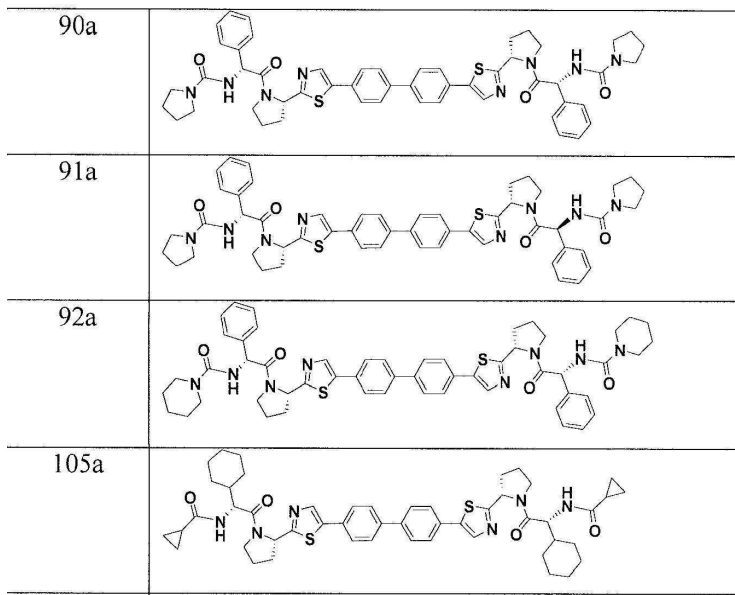
50a	
51a	
52a	
53a	
54a	
55a	
56a	
57a	
58a	
59a	

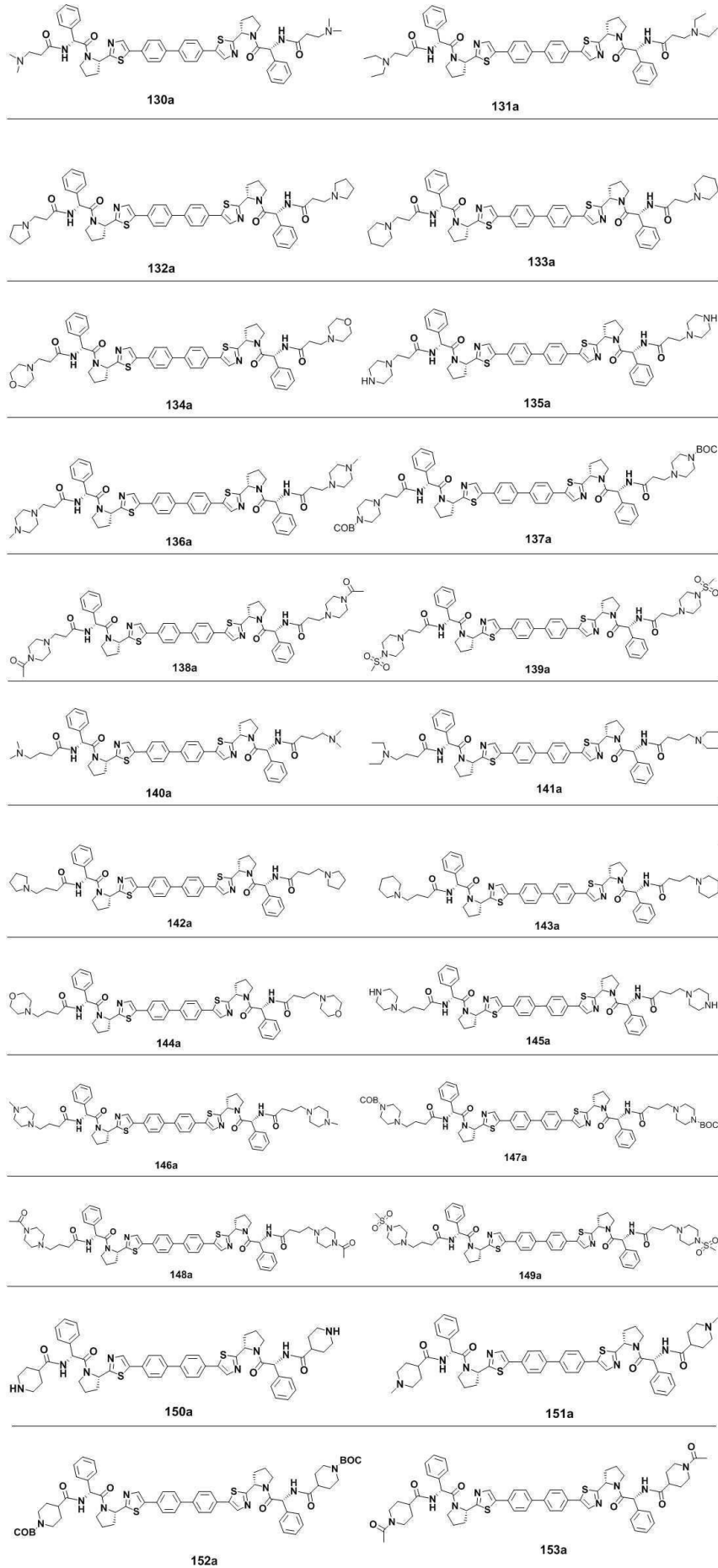


60a	
61a	
62a	
63a	
64a	
65a	
66a	
67a	
68a	
69a	

70a	
71a	
72a	
73a	
74a	
75a	
76a	
77a	
78a	
79a	

80a	
81a	
82a	
83a	
84a	
85a	
86a	
87a	
88a	
89a	





청구항 25

삭제

청구항 26

제 1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 C형 간염 바이러스 감염 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 35 U.S.C. § 119(e)에 의하여, 이 출원은 2009년 12월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 제 61/266,584호의 우선권의 이익을 주장한다. 선행 출원의 내용 전부는 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

[0003] C형 간염 바이러스(HCV) 감염은 전세계 1억7천만 명의 개인에게 악영향을 미치는 것으로 추정된다. 이 질환은 주로 오염된 혈액 제품을 통해 전염된다. 비록 이의 확산은 많은 나라에서 혈액 검사의 개선 결과로 둔화되었지만, 그것은 세계에서 간 질환-관련 사망의 주요 원인으로 남아있다. 예를 들어, 미국에서만 매년 약 10,000명의 사망을 야기한다. 효과적인 요법의 부재로, 사망률은 앞으로 2년간 3배 이상으로 예상된다.

[0004] 인터페론-알파를 기반으로 한 현재의 치료는, 특히 유럽, 일본, 및 미국에서 우세한 유전자형-1 감염에 대해 낮은 성공률을 갖는다. 또한, 이들은 비싸고 환자에 의해 좋지않게 받아들여진다. 따라서, HCV 감염 치료를 위한 보다 우수한 치료제의 개발이 필요하다.

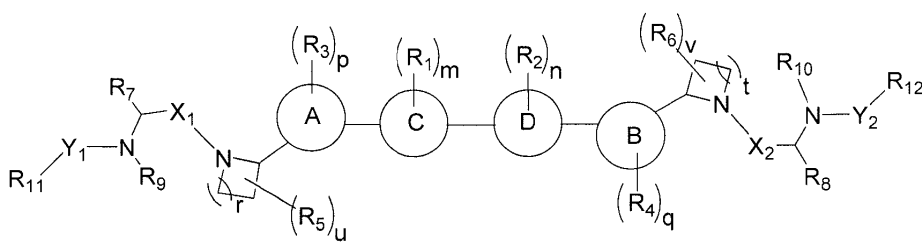
발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 개요

[0006] 본 발명은 특정 다중고리 화합물이 C형 간염 바이러스 감염 치료에 효과적이라는 예상치 못한 발견을 기초로 한다.

[0007] 하나의 양상에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:

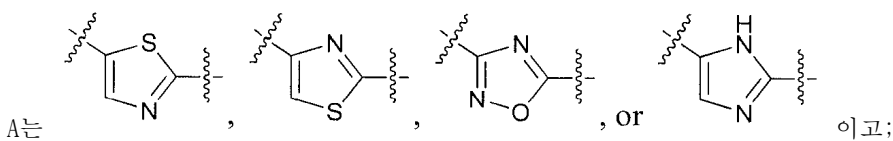


(I).

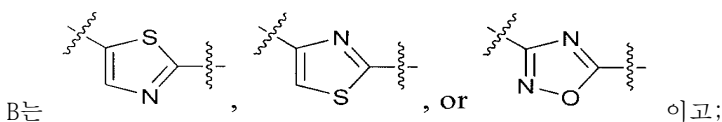
[0008]

[0009] 화학식 (I)에서,

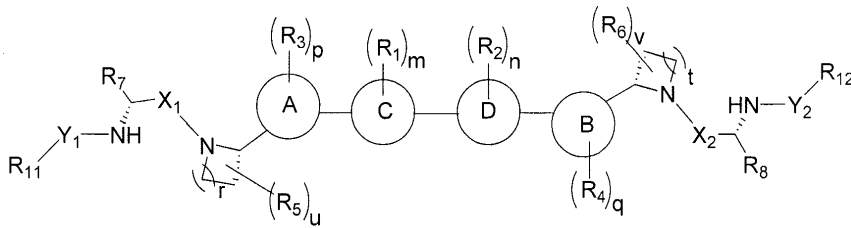
[0010]



[0011]

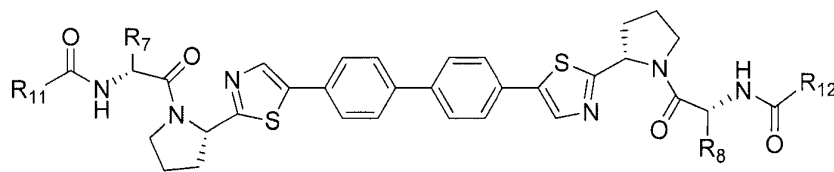


- [0012] C 및 D는 각각 독립적으로 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;
- [0013] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 할로, 헤테로시클로알케닐, 시아노, 또는 니트로이고;
- [0014] R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;
- [0015] R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이고;
- [0016] R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알케닐이고;
- [0017] X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 C(O) 또는 C(S)이고;
- [0018] Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 삭제되거나, SO, SO<sub>2</sub>, C(O), C(O)O, C(O)NR<sub>a</sub>, C(S)NR<sub>a</sub>, 또는 SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>이고, 여기서 R<sub>a</sub>는 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0019] m 및 n은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0020] p 및 q는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0021] r 및 t는 각각 독립적으로 1, 2, 또는 3이고; 및
- [0022] u 및 v는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이다.
- [0023] 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (II)이다:



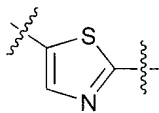
(II).

- [0024]
- [0025] 특히, 이들은 하기 화학식 (III)이다:



(III).

- [0026]
- [0027] 상기 기재된 화합물은 하나 이상의 하기 특징을 포함할 수 있다.



- [0028] A 및 B는 각각 이다. C 및 D는 각각 페닐렌이다. X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 각각 C(O) 이다. Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 SO<sub>2</sub>, C(O), 또는 C(O)O 이다. R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 페닐이다. R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-5</sub> 알킬 또는 C<sub>3-5</sub> 시클로알킬이다. t 및 r은 각각 2이다. A 및 B는 다르다. p, m, n, q, u 및 v는 각각 0이다. p, m, n, 및 q는 각각 0이고, u 및 v는 각각 1이고, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 F이다.
- [0029] 용어 "알킬(alkyl)"은 1-20 탄소 원자(예를 들어, C<sub>1-10</sub>)를 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소를 나타낸다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *i*-부틸, 및 *t*-부틸을 포함하나, 이에 한정되

지 않는다. 용어 "알케닐 (alkenyl)"은 2-20 탄소 원자(예를 들어, C<sub>2-10</sub>) 및 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소를 나타낸다. 알케닐의 예는 에테닐, 프로페닐, 및 알릴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "알키닐(alkynyl)"은 2-20 탄소 원자(예를 들어, C<sub>2-10</sub>) 및 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소를 나타낸다. 알키닐의 예는 에티닐, 1-프로피닐, 1- 및 2-부티닐, 및 1-메틸-2-부티닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0030] 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 3-30 탄소 원자(예를 들어, C<sub>3-12</sub>)를 갖는 1가 포화 탄화수소 고리계를 나타낸다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "시클로알케닐(cycloalkenyl)"은 3-30 탄소 원자(예를 들어, C<sub>3-12</sub>) 및 하나 이상의 이중 결합을 갖는 1가 비-방향족 탄화수소 고리계를 나타낸다. 예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 및 시클로헵테닐을 포함한다. 용어 "헤테로시클로알킬(heterocycloalkyl)"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, 또는 Se)를 갖는 1가 비방향족 5-8 원자 단일고리, 8-12 원자 이중고리, 또는 11-14 원자 삼중고리계를 나타낸다. 헤테로시클로알킬기의 예는 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모폴리닐, 및 테트라히드로푸라닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "헤테로시클로알케닐(heterocycloalkenyl)"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, 또는 Se) 및 하나 이상의 이중결합을 갖는 1가 비방향족 5-8 원자 단일고리, 8-12 원자 이중고리, 또는 11-14 원자 삼중고리계를 나타낸다. 용어 "아릴(aryl)"은 1가 6-탄소 단일고리, 10-탄소 이중고리, 또는 14-탄소 삼중고리 방향족 고리계를 나타낸다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 및 안트라세닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "아릴렌(arylene)"은 2가 6-탄소 단일고리(예를 들어, 페닐렌), 10-탄소 이중고리(예를 들어, 나프틸렌), 또는 14-탄소 삼중고리 방향족 고리계를 나타낸다. 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, 또는 Se)를 갖는 1가 방향족 5-8 원자 단일고리, 8-12 원자 이중고리, 또는 11-14 원자 삼중고리계를 나타낸다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 푸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미디닐, 티에닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 및 티아졸릴을 포함한다. 용어 "헤테로아릴렌(heteroarylene)"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, 또는 Se)를 갖는 2가 방향족 5-8 원자 단일고리, 8-12 원자 이중고리, 또는 11-14 원자 삼중고리계를 나타낸다.

[0031] 상기 언급된 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 아릴렌, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴렌은 치환 및 비치환 부분을 모두 포함한다. 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴에 있는 가능한 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸), C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub> 알키닐(예를 들어, 아릴알키닐), C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 시클로알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로시클로알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴(예를 들어, 할로아릴 또는 할로로 치환된 아릴), 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬아미노, 아릴아미노, 히드록시, 할로, 옥소(O=), 티옥소(S=), 티오, 실릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, 아릴티오, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실아미노, 아미노아실, 아미노티오아실, 아미디노, 머캡토, 아미도, 티오우레이도, 티오시아네이트, 설펜아미도, 구아니딘, 우레이도, 시아노, 니트로, 아실, 티오아실, 아실옥시, 카바미도, 카바밀, 카복실, 및 카복실릭 에스터를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 반면, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐에 있는 가능한 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬을 제외한 상기 열거된 치환체를 모두 포함한다. 또한, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴은 서로 융합될 수 있다.

[0032] 적용되는 경우, 상기 기재된 다중고리 화합물은 화합물 자체뿐 아니라, 이의 염, 이의 용매화물, 및 이의 프로드럭을 포함한다. 예를 들어, 다중고리 화합물에 있는 음이온 및 양전하 기(예를 들어, 아미노) 사이에서 염이 형성될 수 있다. 적당한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 설파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레에이트, 석시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌설포네이트, 및 아세테이트를 포함한다. 마찬가지로, 다중고리 화합물에 있는 양이온 및 음전하 기(예를 들어, 카복실레이트) 사이에서도 염이 형성될 수 있다. 적당한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 테트라메틸암모늄 이온과 같은 암모늄 양이온을 포함한다. 또한, 다중고리 화합물은 4차 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다. 프로드럭의 예는 피험자에게 투여되는 활성 다중고리 화합물을 제공할 수 있는 에스터 및 기타 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.

[0033] 다른 양상에서, 본 발명은 상기 기재된 하나 이상의 다중고리 화합물의 유효량을 HCV에 감염된 피험자에게 투여



하여 HCV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

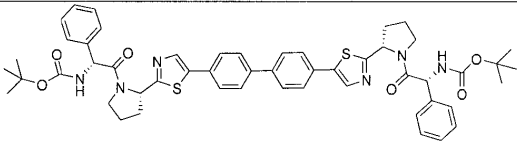
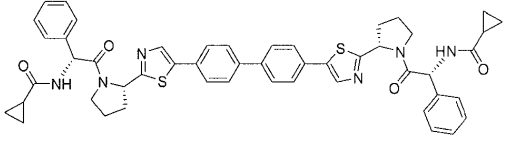
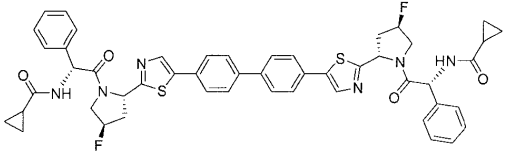
[0034] 또한, 본 발명의 범위 내에서 HCV 감염 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 상기 기재된 다중고리 화합물 뿐만 아니라, 이의 치료적 용도 및 HCV 감염 치료를 위한 약제의 제조에 대한 화합물의 용도를 함유하는 약학적 조성물이다.

[0035] 본 발명의 하나 이상의 실시예의 세부 사항은 하기의 설명에 명시되어 있다. 발명의 기타 특징, 목적, 및 장점은 설명과 청구항으로부터 명백할 것이다.

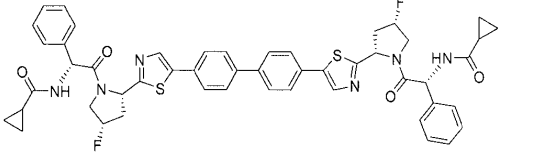
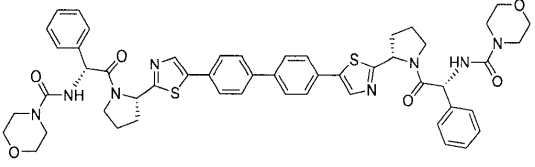
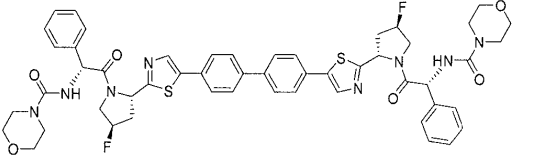
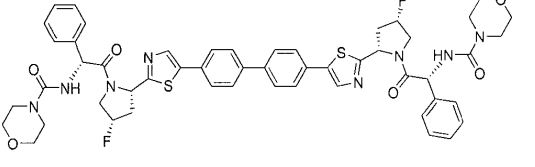
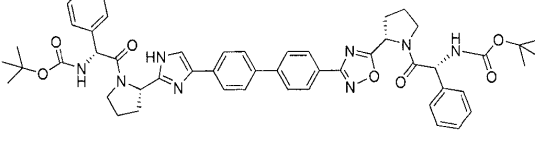
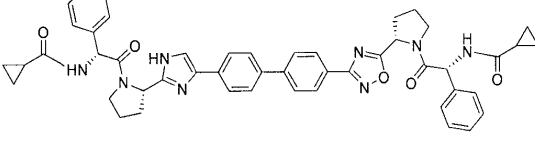
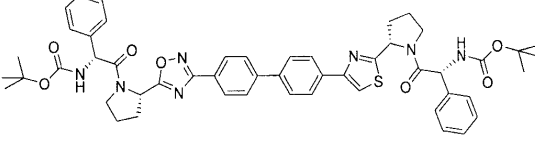
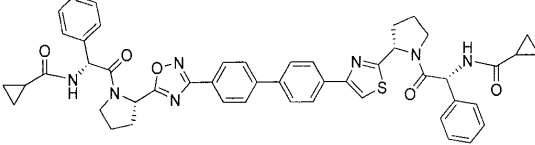
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0036] 본 발명의 대표적인 화합물을 하기 표 1에 나타내었다.

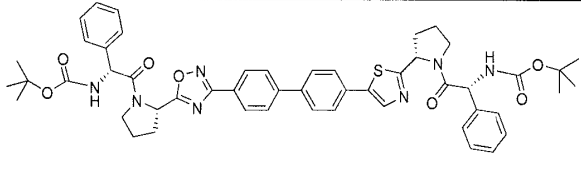
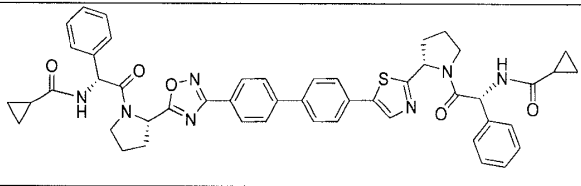
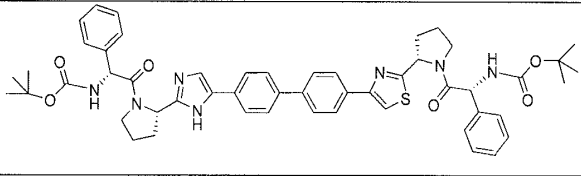
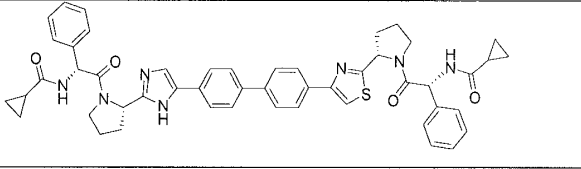
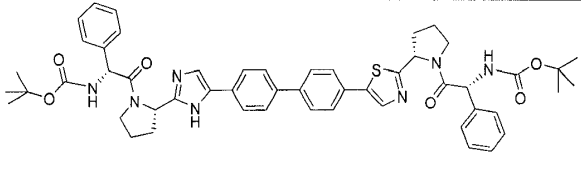
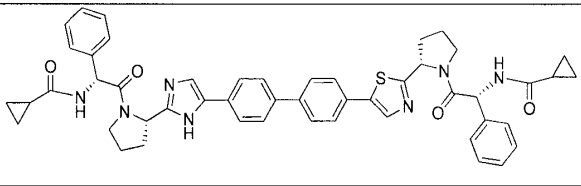
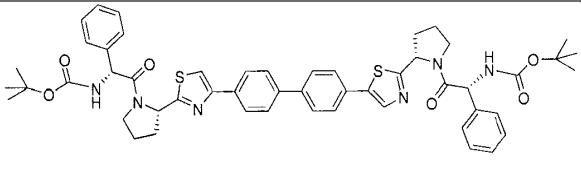
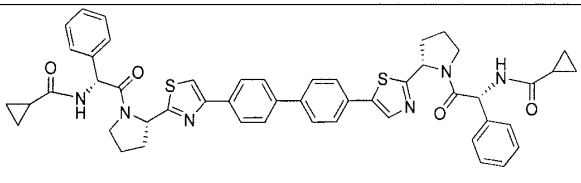
**표 1**

	<b>Structure</b>	<b>[M+H]<sup>+</sup></b>
6a		925
7a-A		861
7b-A		897

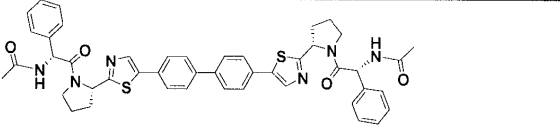
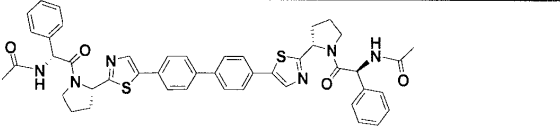
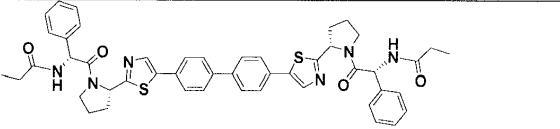
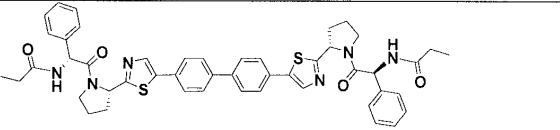
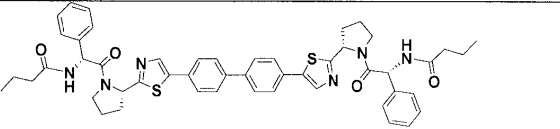
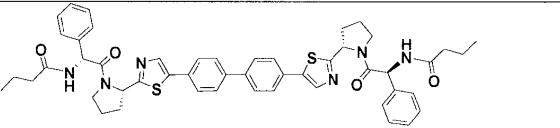
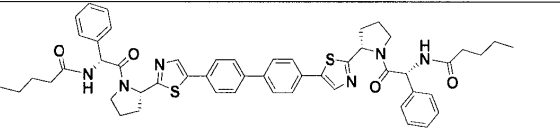
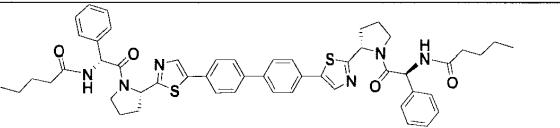
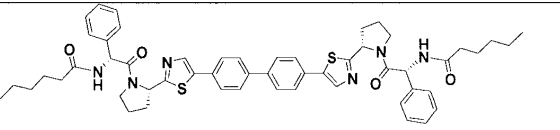
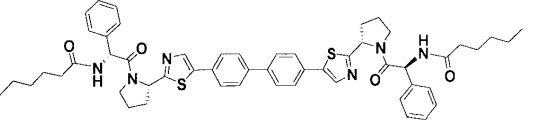
[0037]

7c-A		897
7a-B		951
7b-B		987
7c-B		987
25a		893
26a		829
29a		910
30a		846

[0038]

33a		910
34a		846
37a		908
38a		844
41a		908
42a		844
45a		925
46a		861

[0039]

50a		809
51a		809
52a		837
53a		837
54a		865
55a		865
56a		893
57a		893
58a		921
59a		921

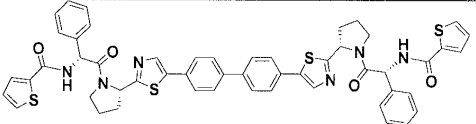
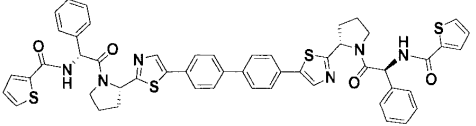
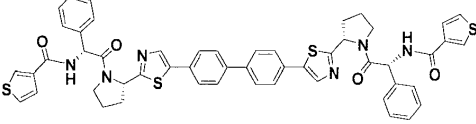
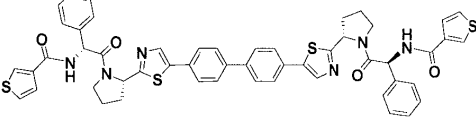
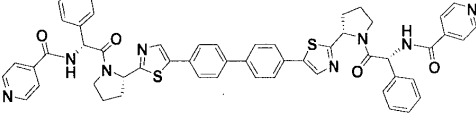
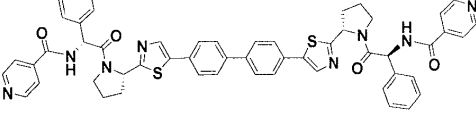
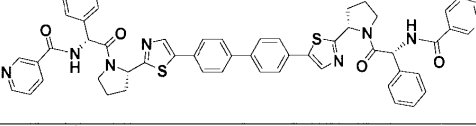
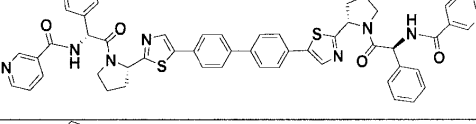
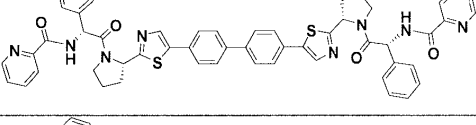
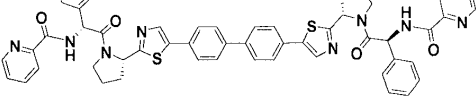
[0040]

60a		865
61a		865
62a		921
63a		921
64a		893
65a		893
66a		889
67a		889
68a		917
69a		917

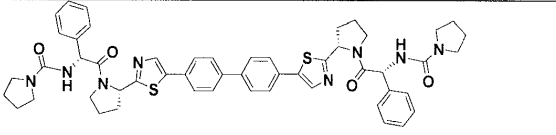
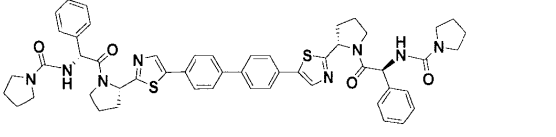
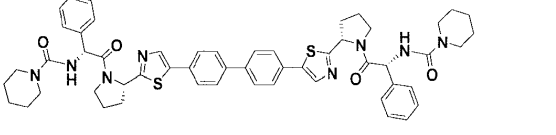
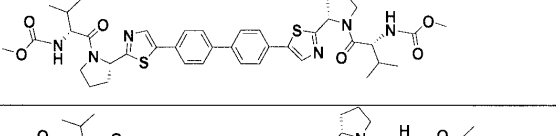
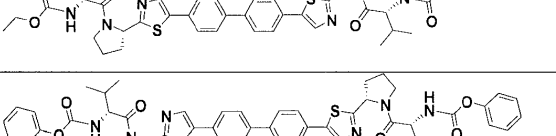
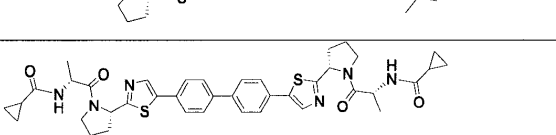
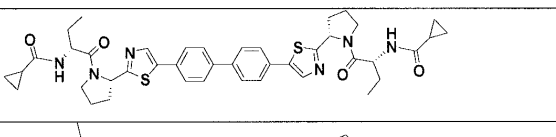
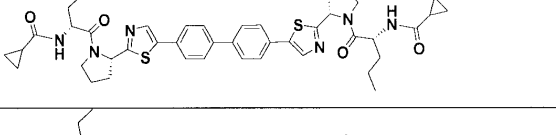
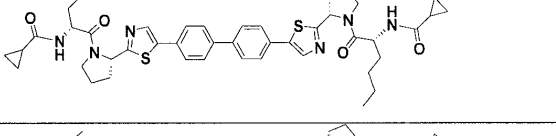
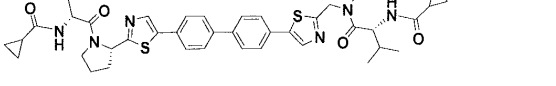

[0041]

70a		945
71a		945
72a		933
73a		933
74a		961
75a		961
76a		913
77a		913
78a		913
79a		913

[0042]

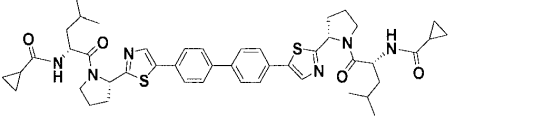
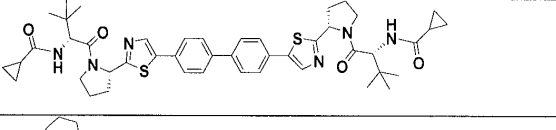
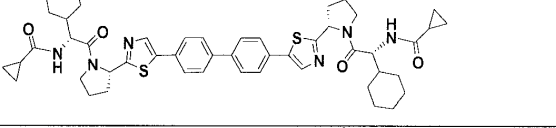
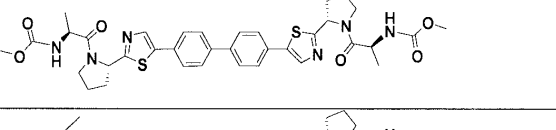
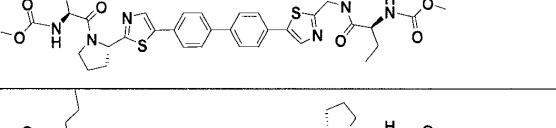
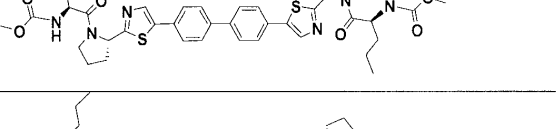
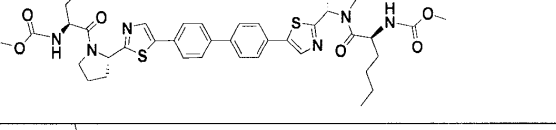
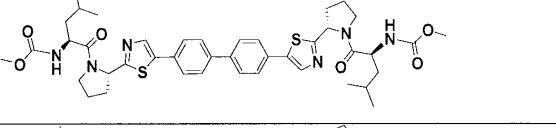
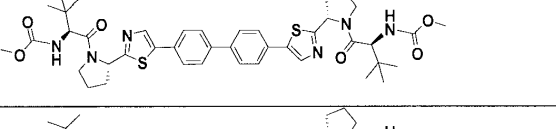
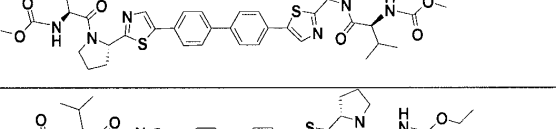
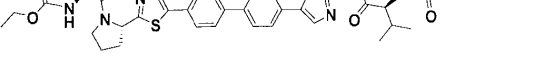
80a		945
81a		945
82a		945
83a		945
84a		935
85a		935
86a		935
87a		935
88a		935
89a		935

[0043]

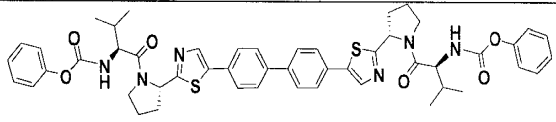
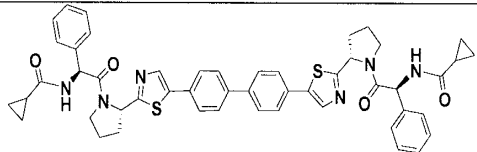
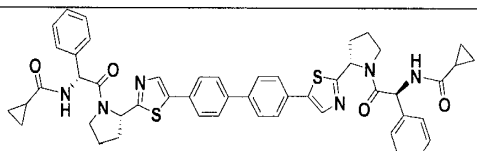
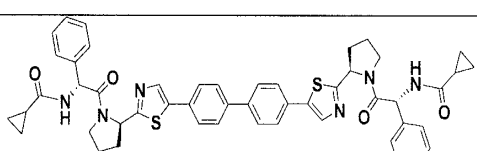
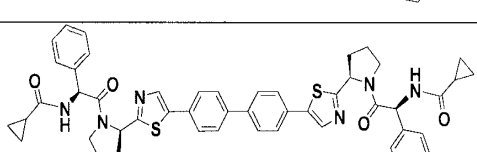
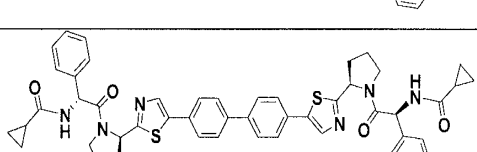
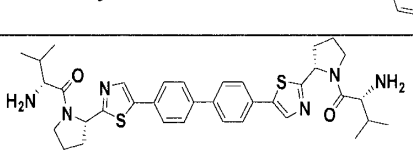
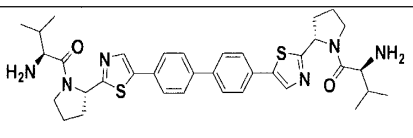
90a		919
91a		919
92a		947
95a		773
96a		801
97a		897
98a		737
99a		765
100a		793
101a		821
102a		793

[0044]



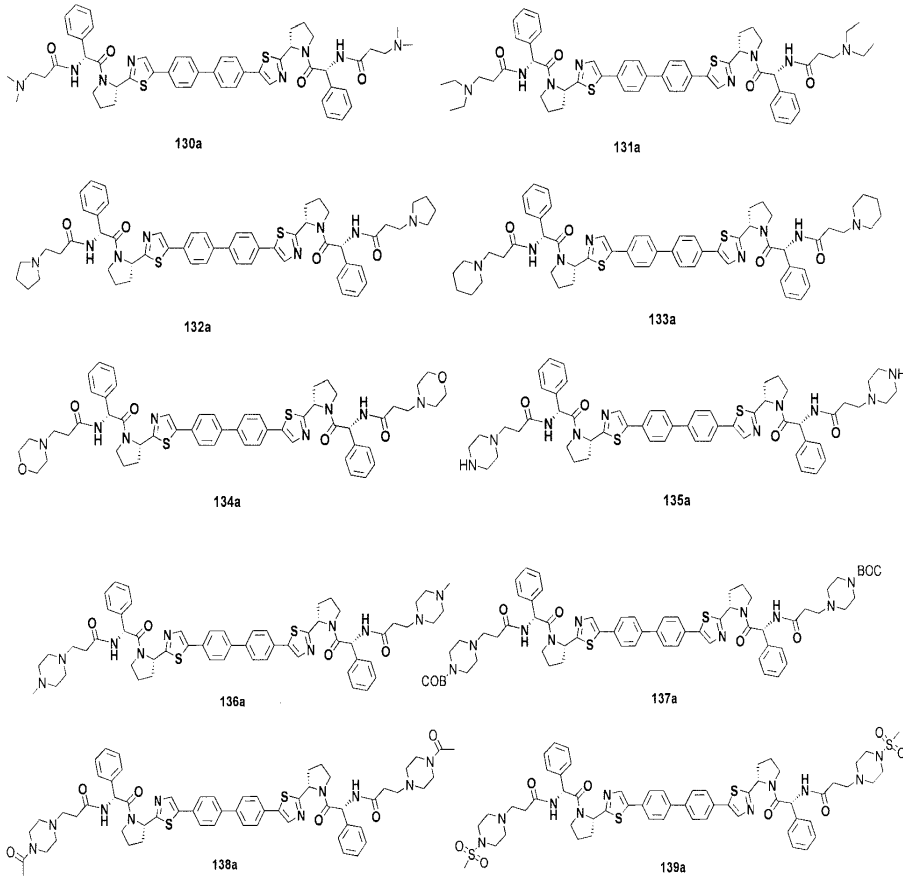
103a		821
104a		821
105a		873
106a		717
107a		745
108a		773
109a		801
110a		801
111a		801
112a		773
113a		801

[0045]

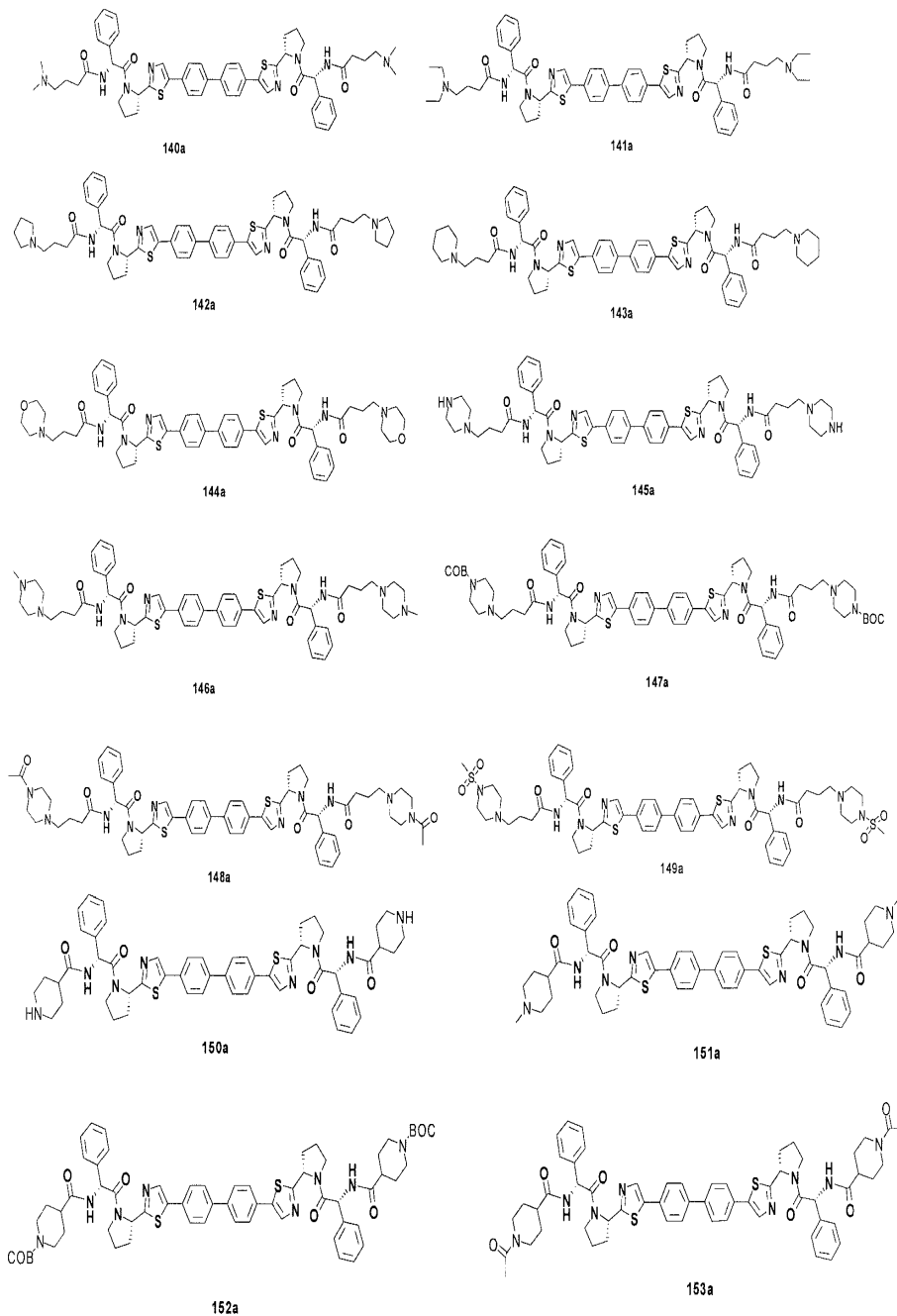
114a		897
123a		861
124a		861
125a		861
126a		861
127a		861
128a		657
129a		657

[0046]

[0047] 어떤 추가의 대표적인 화합물은 하기와 같다:



[0048]



[0049]

[0050]

본 발명의 화합물은 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3 Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 및 이의 후 판(subsequent edition)에 기재된, 종래의 화학적 변형(보호기 방법 포함)에 의해 제조될 수 있다. 하기 반응식 1-13은 본 발명의 화합물의 합성을 위한 변형을 나타낸다.

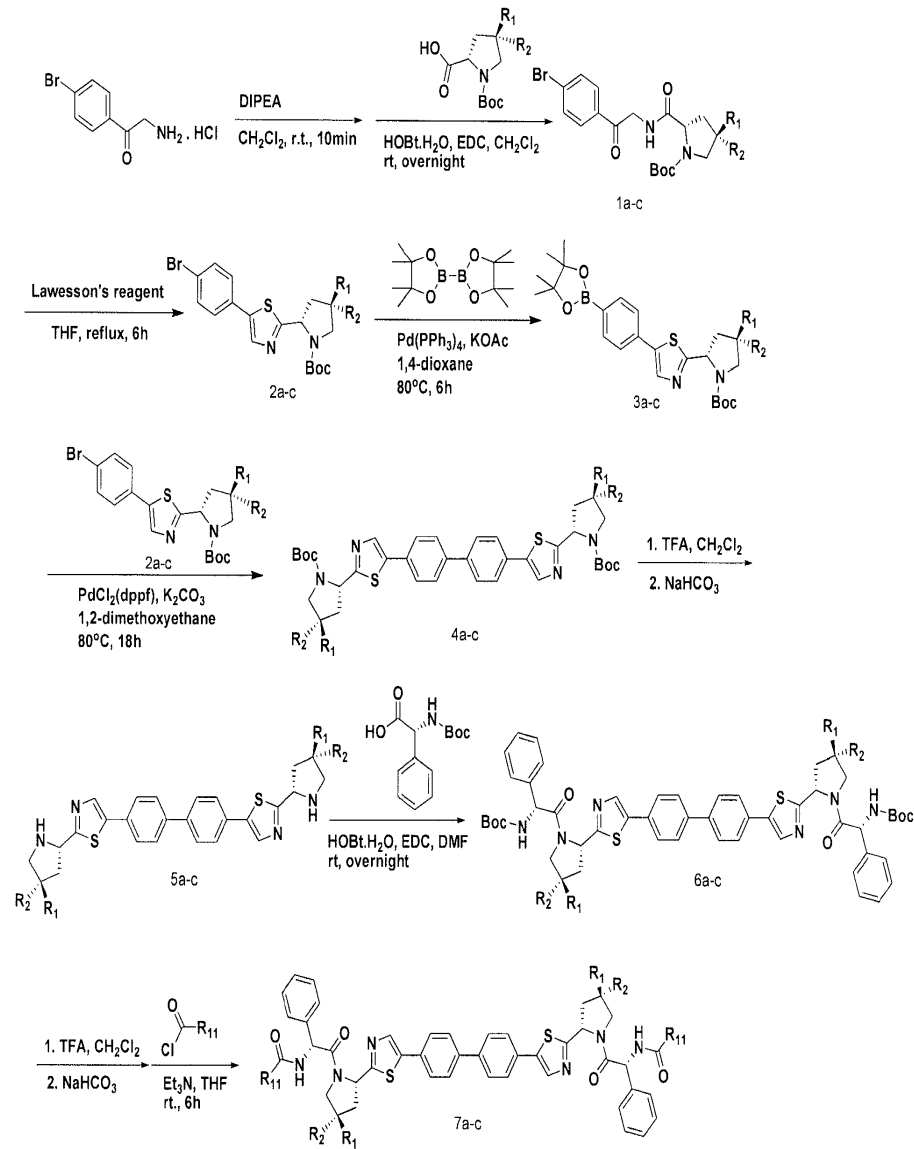
[0051]

반응식 1은 대칭 디티아졸릴비페닐 유사체 **7a~c**의 제조를 나타낸다. 2-아미노-1-(4-브로모페닐)에탄은 히드로클로라이드는 *N*-Boc-*L*-프롤린과 결합하여 1,4-디카보닐 화합물 **1a~c**를 생성한다. 이후, 1,4-디카보닐 중간체 **1a~c**를 로슨 시약(Lawesson's reagent)으로 처리하여 아릴 브로마이드 **2a~c**를 생성한다. 대칭 비페닐 골격을 구축하기 위하여, 아릴 브로마이드 **2a~c**를 비스(피나콜라토)디보론과 반응시켜 상응하는 아릴보로닉 에스터 **3a~c**를 생성하고, 이를 스즈키-미야우라 결합 조건(Suzuki-Miyaura coupling conditions) 하에 다른 당량의 아릴티아졸 브로마이드 **2a~c**와 결합시켜 대칭 디티아졸릴비페닐(화합물 **4a~c**)을 제공한다. 산에서 화합물 **4a~c**의 *N*-탈보호하는 유도체 **5a~c**를 제공하고, 이는 *N*-보호된 페닐글리신과 결합하여 *N*-보호된 대칭 비페닐 펩티드 **6a~c**를 제공한다. **6a~c**를 산으로 처리하여 Boc-보호기를 제거한다. 이후, 조 생성물을 다양한 알킬 또는 아릴 아세틸 클

로라이드와 반응시켜 최종 아실화된 생성물 **7a~c**를 생성한다.

[0052]

[반응식 1]



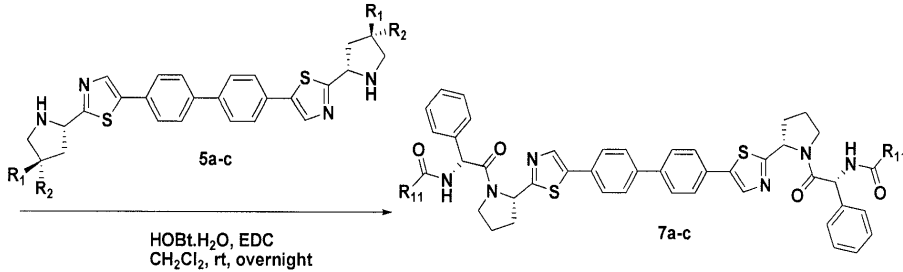
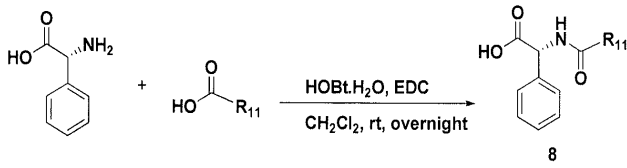
a: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = H b: R<sub>1</sub> = F; R<sub>2</sub> = H or c: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = F

[0053]

[0054]

하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 대안 합성 경로를 사용하여 대칭 디티아졸릴비페닐 유사체 **7a~c**를 얻을 수 있다. 이 합성 경로에서, 필수 중간체인 4,4'-비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)티아졸-5-일)비페닐 (화합물 **5a~c**)는 반응식 1에 나타난 바와 같은 유사한 방법으로 제조될 수 있다; 이후 화합물 **5a~c**를 화합물 8과 결합시켜 유사체 **7a~c**를 제공한다.

[0055] [반응식 2]



a: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = H b: R<sub>1</sub> = F; R<sub>2</sub> = H or c: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = F

[0056]

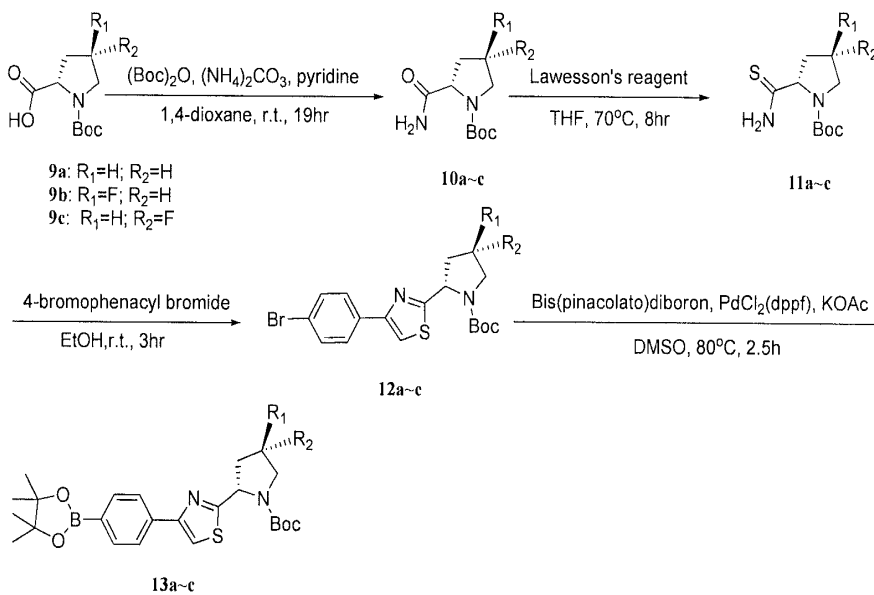
[0057]

반응식 1 및 2에 나타난 합성 경로의 변형은 본 발명의 특정 화합물의 제조를 이끈다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 다양한 다중-헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 브로마이드(예를 들어, 하기 반응식 3-6에 나타난 12a~c, 16a~c, 또는 21a~c)를 아릴보로닉 에스터 유도체(예를 들어, 하기 반응식 3-6에 나타난 13a~c, 20a~c, 또는 22a~c)와 결합시켜 합성될 수 있다.

[0058]

하기 반응식 3에 나타난 바와 같이, 간단한 방법을 이용하여 시판되는 *N*-Boc-L-프롤린 9a~c를 암모늄 카보네이트를 이용하여 우수한 수율의 일차 아미드 10a~c로 직접 전환할 수 있다. (S)-*N*-Boc 프롤린아미드 10a~c를 고온에서 로슨 시약 (Lawesson's reagent)으로 처리하여 (S)-*N*-Boc 카바모티오일피롤리딘 11a~c를 얻는다. 실온에서 11a~c를 4-브로모벤자일 브로마이드와 축합시켜 높은 수율의 1,3-티아졸 12a~c를 제공할 수 있다. 기질로서 비스(피나콜라토)디보론을 이용하여, 촉매로서 PdCl<sub>2</sub>(dppf) 및 포타슘 아세테이트를 사용하는 미야우라 보론화를 통해 티아질 아릴보로닉 에스터 유도체 13a~c의 제조를 이룰 수 있다.

[0059] [반응식 3]



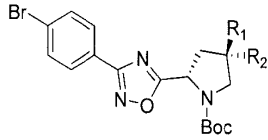
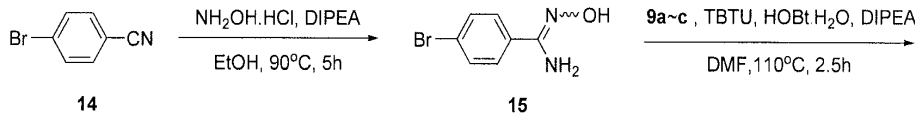
[0060]

[0061]

하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 환류 하에 염기 매질에서 4-브로모벤조니트릴 14를 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시켜 아미드옥심 15 (신(syn)- 및/또는 안티(anti)-이성질체 포함)를 제조할 수 있다. 추가 정제 없이, 아미드옥심 15를 사용하여 브로모페닐 1,2,4-옥사디아졸 유도체 16a~c를 제조한다. 더 상세하게는, 알칼리 조건 하에 4-브로모벤조아미드옥심 15와 시판되는 *N*-보호된 L-프롤린 9a~c를 축합시켜 우수한 수율의 화

합물 16a~c를 제공한다.

[0062] [반응식 4]

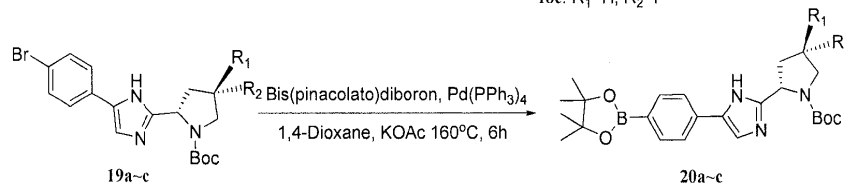
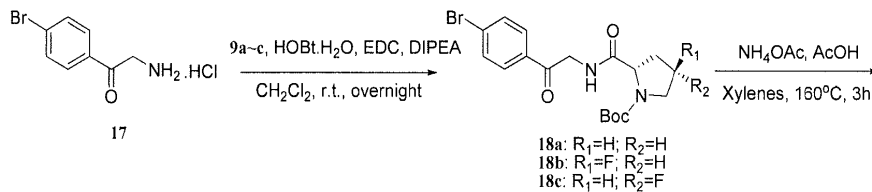


16a: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=H  
 16b: R<sub>1</sub>=F; R<sub>2</sub>=H  
 16c: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=F

[0063]

[0064] 하기 반응식 5에 나타난 바와 같이, 아미노아릴에탄온 염 17을 *N*-Boc-L-프롤린 9a~c와 결합시켜 화합물 18a~c를 제공하고, 이를 사용하여 페닐이미다졸(반응식 5에 나타난 바와 같이) 및 페닐티아졸(반응식 6에 나타난 바와 같이)을 제조한다. 그 다음, 화합물 18a~c를 열조건 하에 암모늄 아세테이트와 고리화시켜 페닐이미다졸 브로마이드 유도체 19a~c를 형성하고, 미야우라 보론화를 통해 이미다졸릴 아릴보로닉 에스터 유도체 20a~c로 전환한다.

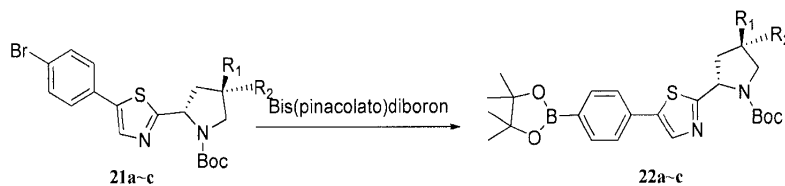
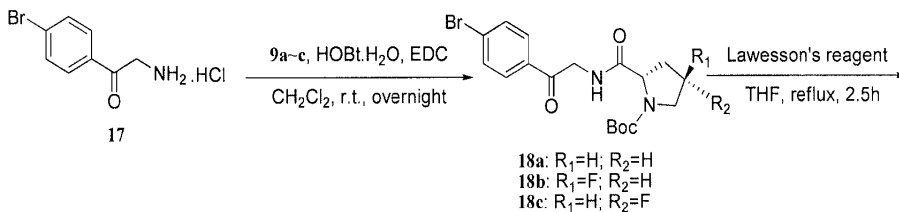
[0065] [반응식 5]



[0066]

[0067] 하기 반응식 6에 나타난 바와 같이, 화합물 18a~c를 짧은 시간에서 환류 하에 로슨 시약을 이용하여 고리화하여 페닐티아졸 브로마이드 21a~c를 수득하였다. 아릴보로닉 에스터 유도체 22a~c는 미야우라 보론화를 통해 페닐티아졸 브로마이드 21a~c로부터 제조될 수 있다.

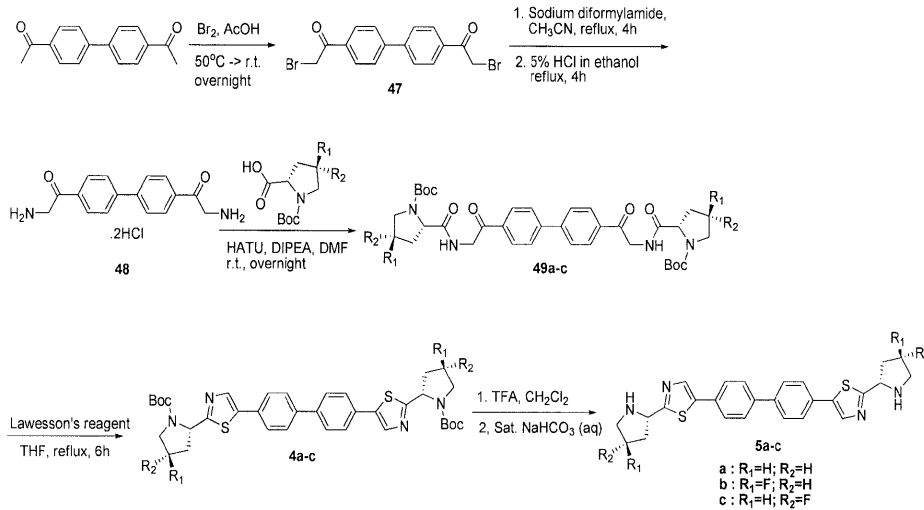
[0068] [반응식 6]



[0069]

[0070] 하기 반응식 7에 나타난 바와 같이, 본 발명의 다중고리 화합물도 비페닐 화합물로부터 합성될 수 있다.

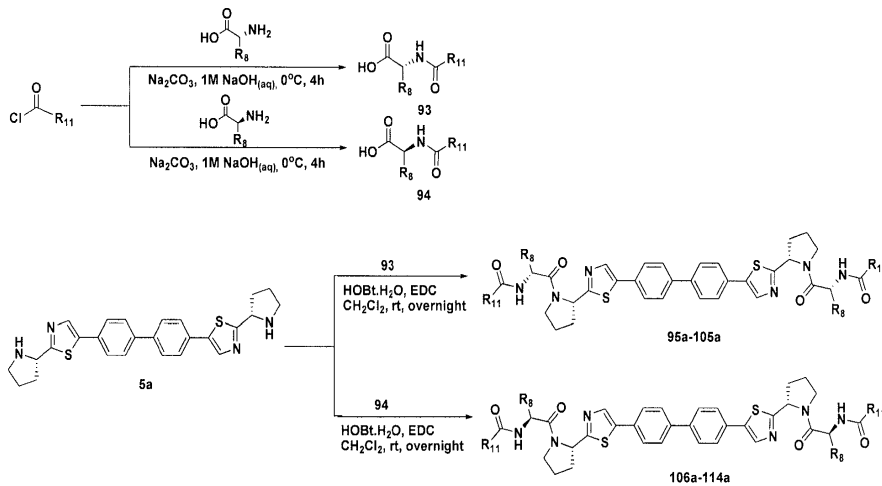
[0071] [반응식 7]



[0072]

[0073] 하기 반응식 8은 본 발명의 다중고리 화합물의 다른 변형된 제조방법을 설명한다. 이러한 합성 경로에서, 필수 중간체인 4,4'-비스(2-((S)-피롤리딘-2-일)티아졸-5-일)비페닐 (반응식 1에서 화합물 5a)을 화합물 93 또는 94와 결합시켜 유사체 95a~105a 및 106a~114a를 제공한다.

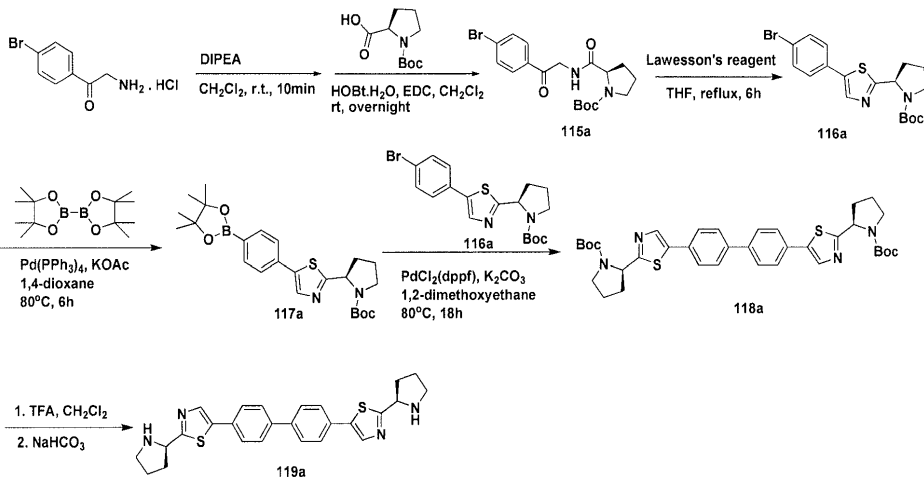
[0074] [반응식 8]



[0075]

[0076] 하기 반응식 9는 디티아졸릴비페닐 119a, 디티아졸릴비페닐 5a의 입체이성질체의 합성 방법을 나타낸다.

[0077] [반응식 9]

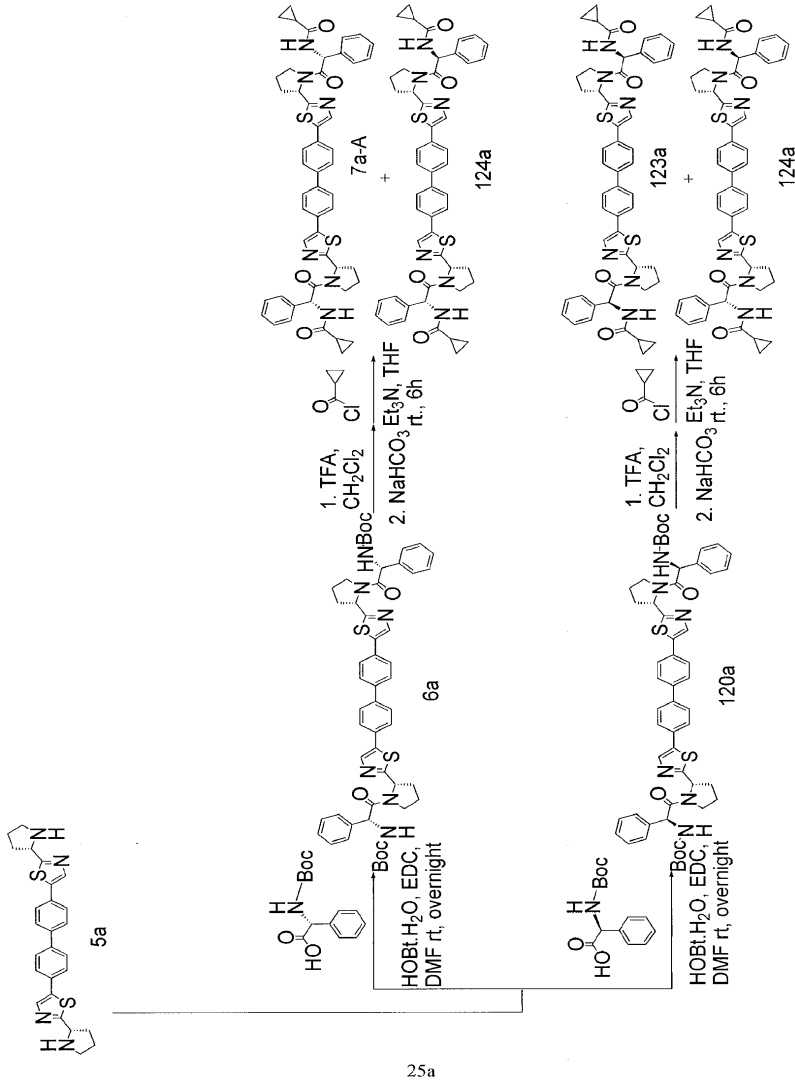


[0078]

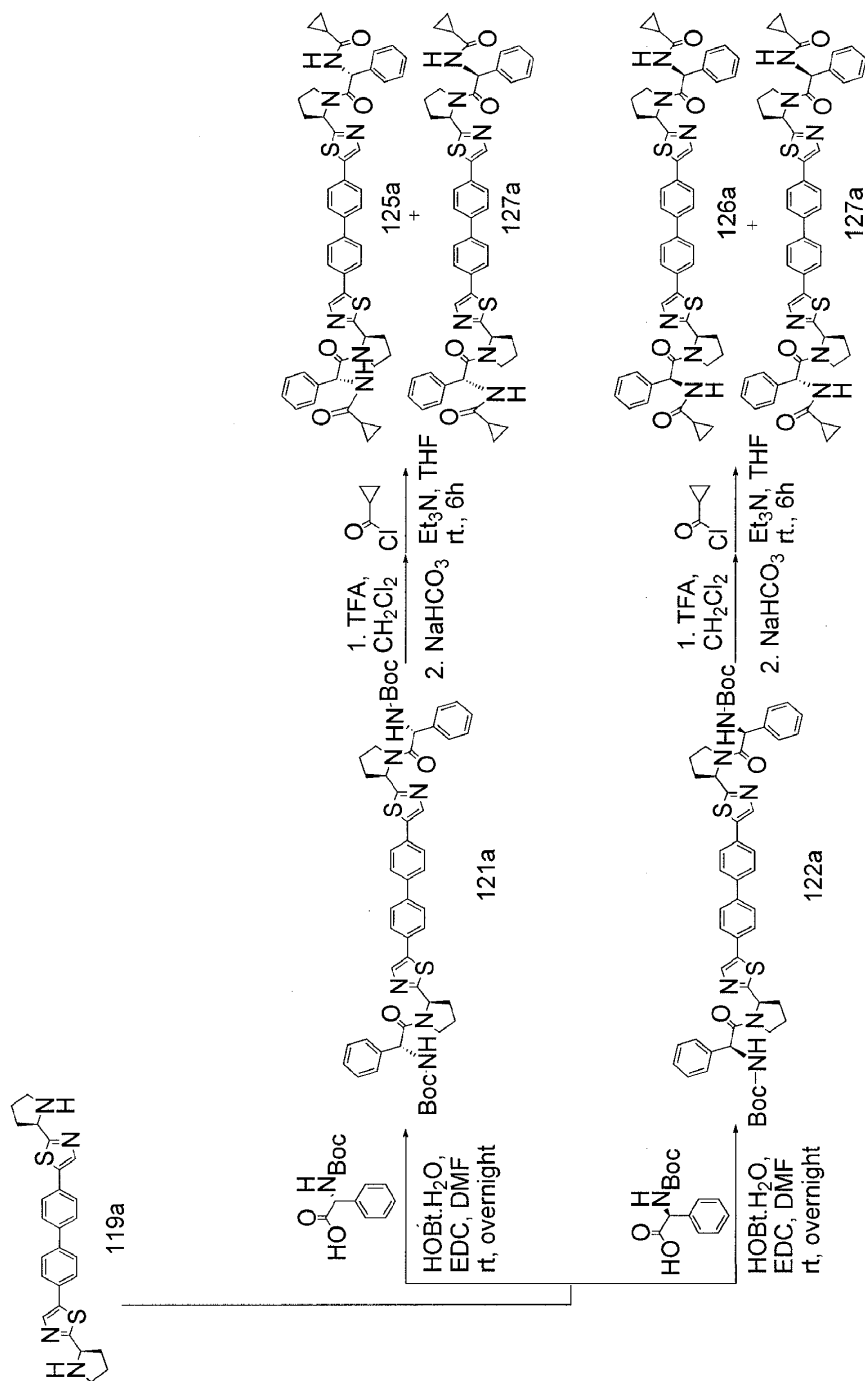


[0079] 하기에 나타난 반응식 10은 펩티드 결합 조건(예를 들어, HOBt·H<sub>2</sub>O 및 EDC)을 통해 화합물 5a 및 119a부터 디티아졸릴비페닐 펩티드 6a, 120a, 121a 및 122a의 합성을 설명한다. 이러한 디티아졸릴비페닐 펩티드를 탈보호 화하고, 이후 다양한 알킬 또는 아릴 아세틸 클로라이드와 반응시켜 바람직한 화합물 7a 및 123a~127a를 생성한다.

[0080] [반응식 10]



[0081]



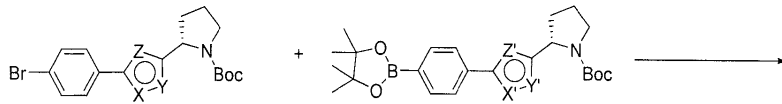
25b

[0082]

[0083]

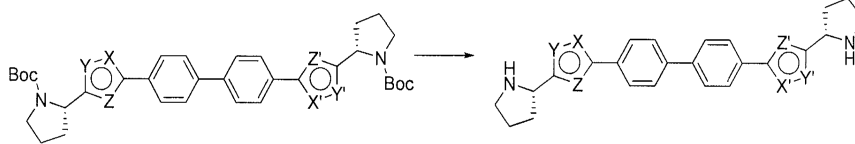
하기 반응식 11-13은 본 발명의 다중고리 화합물의 대표적인 합성 경로를 나타낸다. 아릴 브로마이드(예를 들어, 상기 12a~c, 16a~c, 또는 21a~c)를 스즈키-미야우라 결합 조건 하에 아릴보로닉 에스터(예를 들어, 상기 13a~c, 20a~c, 또는 22a~c)와 반응시켜 *N*-보호된 비대칭 비페닐 화합물 23a~c를 구축한다(반응식 7-9에 나타난 바와 같이). 실온에서 트리플루오로아세트산에서 피롤리딘 부분의 *N*-탈보호화는 *N*-탈보호된 유도체 24a~c를 생성하고, 그 다음 *N*-Boc-*D*-페닐글리신과 결합하여 비대칭 비페닐 화합물 25a~c를 제공한다. 한-단계 방법으로, 25a~c를 트리플루오로아세트산으로 처리한 다음, 다양한 알킬 또는 아릴 아세틸 클로라이드와 반응시켜 최종 아실화된 생성물 26a~c를 제공할 수 있다. 유사하게, 다른 치환된 화합물(하기 반응식 11-13에 나타난 30a~c, 34a~c, 38a~c, 42a~c, 및 46a~c)을 제조하였다.

[0084] [반응식 11]



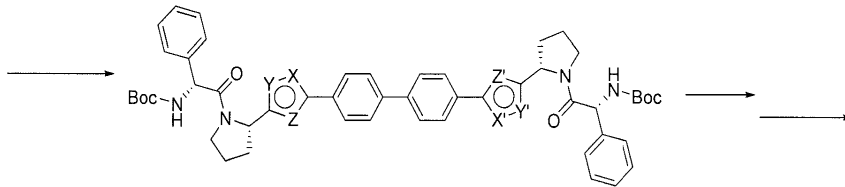
16a: X=N, Y=O, Z=N  
 16a: X=N, Y=O, Z=N  
 16a: X=N, Y=O, Z=N  
 12a: X=CH, Y=S, Z=N  
 21a: X=CH, Y=N, Z=S  
 21a: X=CH, Y=N, Z=S

20a: X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 13a: X'=CH, Y'=S, Z'=N  
 22a: X'=CH, Y'=N, Z'=S  
 20a: X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 20a: X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 13a: X'=CH, Y'=S, Z'=N

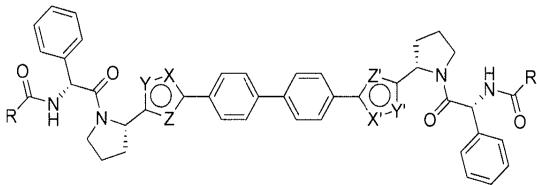


23a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 27a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=S, Z'=N  
 31a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=N, Z'=S  
 35a: X=CH, Y=S, Z=N; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 39a: X=CH, Y=N, Z=S; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 43a: X=CH, Y=N, Z=S; X'=CH, Y'=S, Z'=N

24a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 28a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=S, Z'=N  
 32a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=N, Z'=S  
 36a: X=CH, Y=S, Z=N; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 40a: X=CH, Y=N, Z=S; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 44a: X=CH, Y=N, Z=S; X'=CH, Y'=S, Z'=N



25a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 29a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=S, Z'=N  
 33a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=N, Z'=S  
 37a: X=CH, Y=S, Z=N; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 41a: X=CH, Y=N, Z=S; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 45a: X=CH, Y=N, Z=S; X'=CH, Y'=S, Z'=N

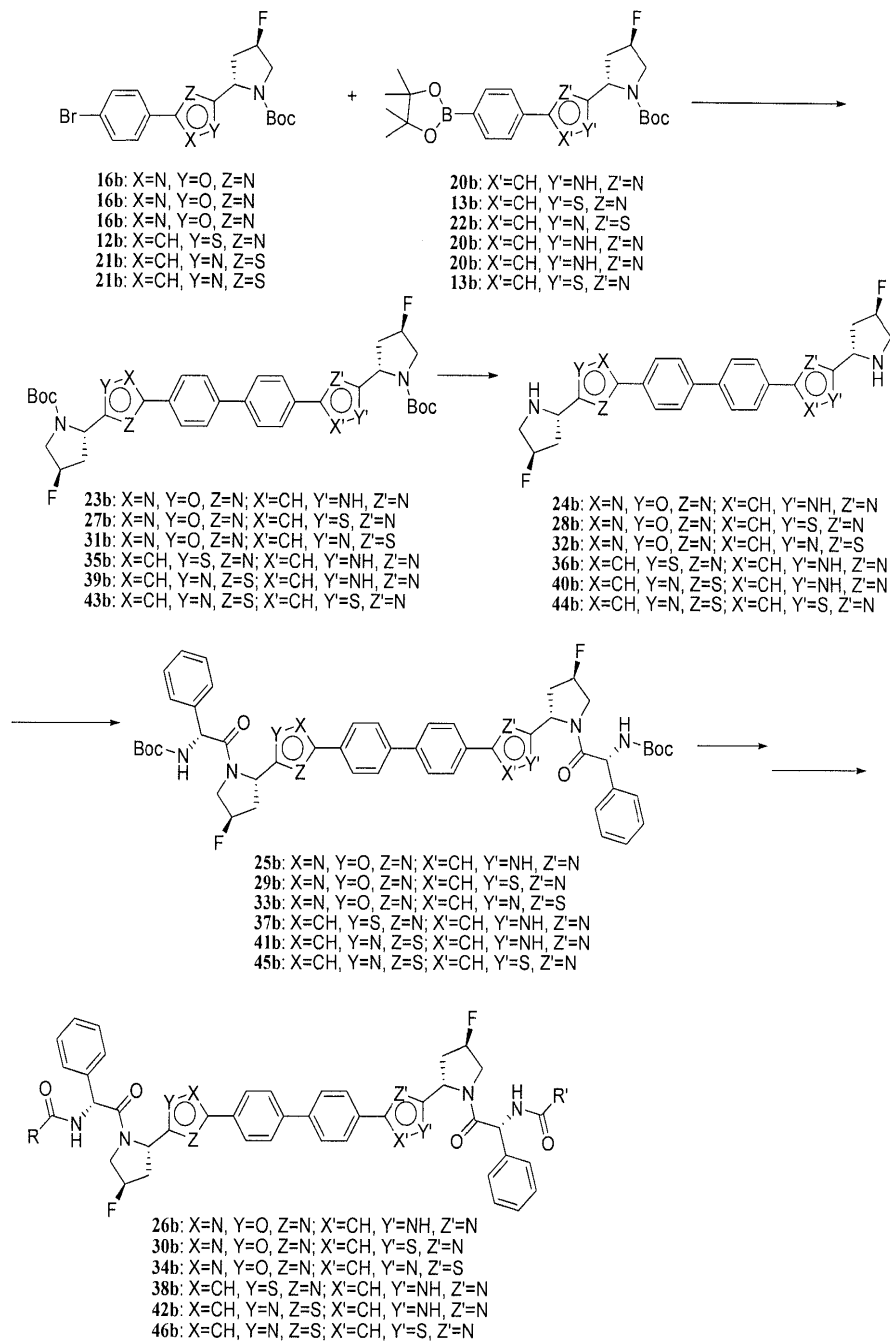


26a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 30a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=S, Z'=N  
 34a: X=N, Y=O, Z=N; X'=CH, Y'=N, Z'=S  
 38a: X=CH, Y=S, Z=N; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 42a: X=CH, Y=N, Z=S; X'=CH, Y'=NH, Z'=N  
 46a: X=CH, Y=N, Z=S; X'=CH, Y'=S, Z'=N

R=R'= cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, or heterocycloalkenyl

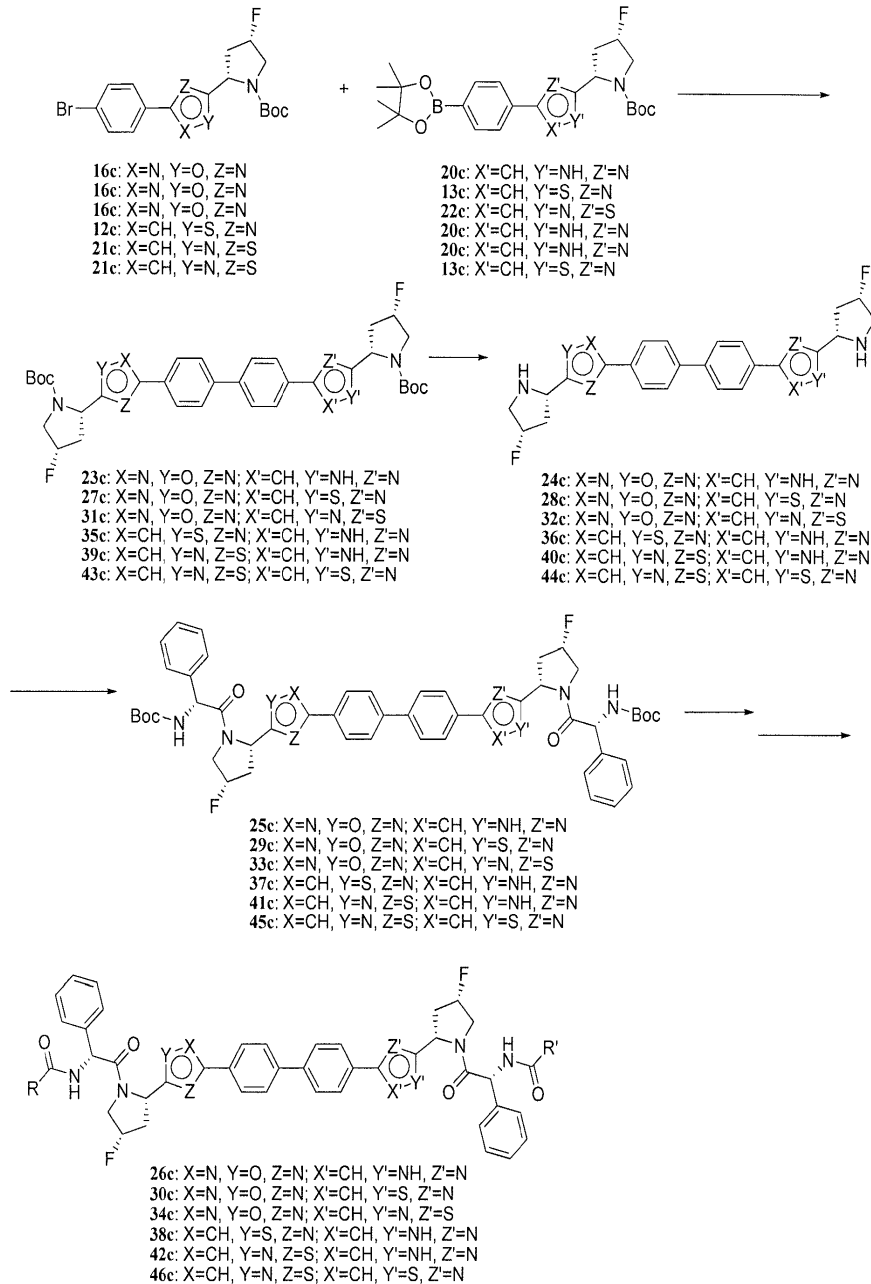
[0085]

[0086] [반응식 12]



[0087]

[0088] [반응식 13]



R=R'= cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, or heterocycloalkenyl

[0089]

[0090] 기술분야에서 숙련된 자에 의해 인식된 바와 같이, 본 발명의 화합물도 필수 변형과 함께 반응식 1-13에서 개략적으로 설명된 방법과 유사한 방법으로 합성될 수 있다.

[0091] 이렇게 합성된 화합물은 플래시 컬럼 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피, 결정화, 또는 어느 다른 적당한 방법에 의해 더 정제할 수 있다.

[0092] 본 명세서에 언급된 화합물은 비대칭 중심을 함유한다. 따라서, 이들은 라세미체 및 라세믹 혼합물, 단일 에난티오머, 각각의 부분입체이성질체, 부분입체이성질체 혼합물, 및 시스- 또는 트랜스-이성질체 형태로 발생할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 형태가 고려된다.

[0093] 또한, (1) 본 발명의 어느 화합물의 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학적 조성물, 및 (2) 이러한 화합물의 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 피험자에게 투여하여 HCV 감염의 치료방법도 본 발명의 범위 내이다.

[0094] 본 명세서에 사용된 대로, 용어 "치료하는(treating)"은 상기 기재된 장애, 이의 증상 또는 이에 대한 소인

(predisposition)을 치료, 치유, 경감, 완화, 변경, 요법(remedy), 개선, 향상 또는 작용하기 위한 목적과 함께 HCV 감염에 걸리고, 또는 이의 증상 또는 이에 대한 소인을 갖는 피험자에게 화합물을 투여하는 단계를 나타낸다. 용어 "유효량(an effective amount)"은 피험자에게 치료 효과를 부여하기 위해 필요한 활성제의 양을 나타낸다. 유효량은 기술분야에서 숙련된 자에 의해 인식된 바와 같이, 투여 경로, 부형제 사용량, 및 다른 치료제와 공동-사용의 가능성에 따라 달라질 수 있다.

[0095] 본 발명의 방법을 실행하기 위해, 상기 기재된 약학적 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비강, 구강, 질내 또는 삽입된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 대로, 용어 "비경구(parenteral)"는 피하, 피내 (intracutaneous), 정맥내, 근육내, 관절내(intraarticular), 동맥내, 활액내(intrasynovial), 흉골내(intrasternal), 수막강내(intrathecal), 병변내 (intralesional), 및 두개강내(intracranial) 주사, 또는 주입기술(infusion technique)을 포함한다.

[0096] 멸균 주사 조성물, 예를 들어 멸균 주사 수성 또는 유성 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제(트윈 80과 같은) 및 현탁제를 이용하여 기술분야에서 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 또한, 멸균 주사 제제는 1,3-부탄디올의 용액과 같은 비-독성 비경구적으로 허용가능한 희석액 또는 용매의 멸균 주사 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이들 중 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 만니톨, 물, 링거 용액, 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균, 고정된 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 전통적으로 사용된다(예를 들어, 합성 모노- 또는 디글리세라이드). 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은 올리브 오일 또는 피마자유와 같은 천연 약학적으로 허용가능한 오일로서 주사가능한 제제, 특히 이의 폴리옥시에틸화 형태로 유용하게 사용된다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액 또한 긴 사슬 알콜 희석액 또는 분산제, 또는 카복시메틸 셀룰로오스, 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 트윈 또는 스펀과 같은 다른 통상적으로 사용된 계면활성제 또는 기타 유사한 에멀전 화제 또는 약학적으로 허용가능한 고체, 액체, 또는 기타 복용 형태의 제조에서 통상적으로 사용된 생체이용률 인핸서 또한 제형의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0097] 경구 투여용 조성물은 캡슐, 정제, 에멀전 및 수성 현탁액, 분산액, 및 용액을 포함한 경구적으로 허용가능한 복용 형태일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용된 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해 유용한 희석제는 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액 또는 에멀전이 경구로 투여된 경우, 활성 성분은 에멀전화제 또는 현탁제와 함께 결합된 오일 상에 현탁될 수 있거나 또는 용해될 수 있다. 원하는 경우 특정 감미료, 향료, 또는 착색제를 첨가할 수 있다. 비강 에어로졸 또는 흡입 조성물은 약학적 제형의 기술분야에서 잘 알려진 기술에 따라 제조될 수 있다. 또한, 화합물-함유 조성물은 직장 투여를 위해 좌제의 형태로 투여될 수 있다.

[0098] 약학적 조성물에서 담체는 제형의 활성 성분과 호환될 수 있고 (바람직하게는, 활성 성분을 안정화시킬 수 있는) 치료받는 피험자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능한(acceptable)"임에 틀림없다. 예를 들어, 화합물과 함께 더 가용성 복합체를 형성하는 하나 이상의 용해제는 활성 화합물의 전달을 위해 약학적 부형제로서 이용될 수 있다. 기타 담체의 예는 콜로이드성 실리콘 옥사이드, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 및 D&C Yellow # 10을 포함한다.

[0099] 상기 기재된 화합물은 *in vitro* 어세이에 의해 상기 기재된 질병 치료에 있어서 이의 효능에 대해 미리 스크리닝될 수 있으며, 그 다음 동물 실험 및 임상 시험에 의해 확인될 수 있다. 다른 방법도 기술분야에서 숙련된 자에게 명백할 것이다.

[0100] 더 이상 상술하지 않고, 상기 설명은 본 발명에 적당히 부여된다고 생각된다. 따라서, 하기의 실시예는 단지 예시적인 것일 뿐, 어떠한 방법으로 공개의 나머지를 한정하지 않는 것으로 해석된다. 본 명세서에 인용된 모든 공개본은 이들의 전체 참조로 통합된다.

[0101] 실시예 1: (S)-*tert*-부틸 2-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸카바모일) 피롤리딘-1-카복실레이트 (1a)의 합성

[0102] *N*-Boc-L-프롤린 (5.16 g, 24.0 mmol) 및 HOBt · H<sub>2</sub>O (3.67 g, 24.0 mmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, *N*-에틸-*N'*-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 히드로클로라이드 (EDC · HCl, 4.60 g, 24.0 mmol)를 처리하였다. 결과로 생긴 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 2-아미노-4'-브로모아세토페논 히드로클로라이드 (5.0 g, 20.0 mmol) 및 디클로로메탄 (DCM, 150 ml) 내 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (DIPEA, 2.58 g, 20 mmol)을 실온에서 10분 동안 교반하여 형성된 노란색 용액으로 처리하였다. 결과로 생긴 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음, Celite®를 통해 여과하여 침전물을 제거하였다. 여과액을 DCM과 H<sub>2</sub>O로 추출하였다. 유기

층을 소금물로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 2:5)로 정제하여 노란색 젤의 순수한 생성물 **1a**를 수득하였다 (7.39 g, 90%).

- [0103] 실시예 2: (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4-브로모페닐)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**2a**)의 합성
- [0104] 테트라히드로푸란 (THF, 300 ml) 내 케토아미드 기질 **1a** (25.26 g, 61.42 mmol) 용액에 로슨 시약 (37.21 g, 92.11 mmol)을 가하였다. 결과로 생긴 혼합물을 6시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:2)로 정제하여 노란색 고체의 생성물 **2a**를 수득하였다 (19.6 g, 78%).
- [0105] 실시예 3: (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4-(4,4,5,6-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**3a**)의 합성
- [0106] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.49 g, 0.43 mmol), 포타슘 아세테이트 (2.09 g, 21.37 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (5.16 g, 17.1 mmol), 화합물 **2a** (3.50 g, 8.55 mmol) 및 1,4-디옥산 (100 mL)으로 충전된 플라스크를 질소로 가득 채웠다. 그 다음, 반응 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 대기온도로 냉각시킨 후, 결과로 생긴 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:2)로 정제하여 노란색 젤의 생성물 **3a**를 수득하였다 (3.88 g, 99%).
- [0107] 실시예 4: (2*S*,2'*S*)-디-*tert*-부틸 2,2'-(5,5'-(비페닐-4,4'-디일)비스(티아졸-5,2-디일))디피롤리딘-1-카복실레이트 (**4a**)의 합성
- [0108] PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.48 g, 0.59 mmol), 포타슘 카보네이트 (5.87 g, 42.5 mmol), 화합물 **2a** (3.75 g, 9.16 mmol), 화합물 **3a** (3.88 g, 8.5 mmol) 및 1,2-디메톡시에탄 (100 mL)으로 충전된 플라스크를 질소로 가득 채웠다. 그 다음, 반응 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 대기온도로 냉각시킨 후, 결과로 생긴 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:2)로 정제하여 노란색 젤의 순수한 생성물 **4a**를 수득하였다 (2.66 g, 47%).
- [0109] 실시예 5: 4,4'-비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)티아졸-5-일)비페닐 (**5a**)의 합성
- [0110] 실온에서 DCM 내 화합물 **4a** (2.66 g, 4.04 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산을 가하였다. 결과로 생긴 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축하여 점성의 액체를 얻었다. 이 액체에 증류수와 DCM을 가하고, 결과로 생긴 혼합물을 얼음 욕조에서 냉각시키고, pH=8이 될 때까지 포화 소듐 바이카보네이트 (sodium bicarbonate) 용액을 가하였다. 혼합물을 DCM(40 mL x 8)으로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% 에틸아세테이트, 다음 메탄올:DCM = 1:20)로 정제하여 순수한 생성물 **5a**를 수득하였다 (1.83 g, 99%).
- [0111] 실시예 6: 디-*tert*-부틸 (1*R*,1'*R*)-2,2'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(비페닐-4,4'-디일)비스(티아졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(2-옥소-1-페닐에탄-2,1-디일)디카바메이트 (**6a**)의 합성
- [0112] DMF (30 ml) 내 N-Boc-D-페닐글리신 (2.21 g, 8.8 mmol) 용액에 HOBT · H<sub>2</sub>O (1.35 g, 8.8 mmol)를 나누어 실온에서 가하였다. 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반한 후, EDC (1.68 g, 8.8 mmol)를 가하고 30분 동안 교반하였다. 그 다음, DMF (20 mL) 내 화합물 **5a** (1.83 g, 4.0 mmol) 용액을 가하였다. 결과로 생긴 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한 다음 EtOAc 및 물로 추출하였다 (HOBT 염을 제거하기 위해). 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올:DCM = 1:20)로 정제하여 백색의 고체로서 생성물 **6a**를 수득하였다 (2.77 g, 75%).

- [0113] 실시예 7: *N,N'*-(1*R*,1'*R*)-2,2'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(5,5'-(비페닐-4,4'-디일)비스(티아졸-5,2-디일))비스(피롤리딘-2,1-디일))비스(2-옥소-1-페닐에탄-2,1-디일)디시클로프로판카복스아미드 (**7a-A**)의 합성
- [0114] DCM (25 mL) 내 화합물 **6a** (2.77 g, 3.0 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 얼음 욕조에서 냉각시키고, pH=7~8이 될 때까지 포화 소듐 바이카보네이트 용액을 가하였다. 결과로 생긴 혼합물을 DCM(20 mL x 8)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다. THF (20 mL) 내 조 생성물의 용액을 얼음 욕조에서 냉각시키고, 시클로프로판카보닐 클로라이드 (208 mg, 1.99 mmol) 및 트리에틸아민 (126 mg, 1.24 mmol)을 가하였다. 얼음 욕조를 제거하고, 결과로 생긴 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트 (10 mL x 4)로 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 1:99)로 정제하여 최종 생성물 **7a-A**를 수득하였다 (390 mg, 54%). LC/MS(ESI): [M+2]<sup>+</sup>/2:431, [M+1]<sup>+</sup>:861, [M+23]<sup>+</sup>:883.
- [0115] 실시예 8: (*S*)-*tert*-부틸 2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트 (**10a**)의 합성
- [0116] 실온에서 N-Boc-L-프롤린 (5.0 g, 23.2 mmol)을 1,4-디옥산 (110ml)에 용해시켰다. 프롤린 용액에 피리딘 (1.1 mL, 13.9 mmol), 디-*tert*-부틸 디카보네이트 (6.6g, 30.2 mmol), 및 암모늄 카보네이트 (2.9 g, 30.2 mmol)를 가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 결과로 생긴 혼합물을 감압 하에 증발시켜 휘발성 성분을 제거하였다. 잔류물에 에틸아세테이트 (50ml), 20% 수성 시트르산 (100ml), 및 소금물 (50ml)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 수층을 에틸아세테이트로 추출하고 유기층을 모으고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 그 다음 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 9:1)로 정제하여 화합물 **10a** (4.5 g)를 수득하였다.
- [0117] 실시예 9: (*S*)-*tert*-부틸 2-카바모티오일피롤리딘-1-카복실레이트 (**11a**)의 제조
- [0118] (*S*)-*tert*-부틸 2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 **10a**, 3.0 g, 14.0 mmol) 및 로슨 시약 (6.8 g, 16.8 mmol)이 있는 둥근-바닥 플라스크를 질소로 가득 채웠다. 용매로 건조 THF (40ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 70°C에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 결과로 생긴 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 1:2)로 정제하여 순수한 생성물 **11a**를 수득하였다 (2.7 g).
- [0119] 실시예 10: (*S*)-*tert*-부틸 2-(4-(4-브로모페닐)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**12a**)의 제조
- [0120] 에탄올 (50ml) 내 (*S*)-*tert*-부틸 2-카바모티오일피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 **11a**, 2.2 g, 9.6 mmol) 및 4-브로모벤자일 브로마이드 (2.9g, 10.5 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 결과로 생긴 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 1:3)로 정제하여 순수한 생성물 **12a**를 수득하였다 (3.3 g).
- [0121] 실시예 11: (*S*)-*tert*-부틸 2-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**13a**)의 제조
- [0122] 비스(피나콜라토)디보론 (1.1 g, 4.4 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.13 g, 0.11 mmol), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 g, 11.0 mmol)로 충전된 둥근 바닥 플라스크를 실온에서 질소로 가득 채웠다. DMSO (20 mL) 내 (*S*)-*tert*-부틸 2-(4-(4-브로모페닐)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 **12a**, 1.5 g, 3.7 mmol) 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 결과로 생긴 혼합물을 에틸아세테이트/H<sub>2</sub>O로 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하여 노란색의 액체를 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 1:5)로 정제하여 백색 고체의 생성물 **13a**를 수득하였다 (1.1 g).



- [0123] 실시예 12: 4-브로모-*N'*-히드록시벤즈이미드아미드 (**15**)의 제조
- [0124] 실온에서 에탄올 (42 ml) 내 4-브로모벤조니트릴 (5.0 g, 27.5 mmol) 용액에, 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.91 g, 27.5 mmol) 및 DIPEA (4.8 ml, 27.5 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 결과로 생긴 혼합물을 농축하여 무색의 점성 액체를 수득하였다. 액체를 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과한 다음 농축하여 조 화합물을 수득하였고, *n*-헥산으로 세척하여 백색 고체의 생성물 **15**를 수득하였다 (5.0 g).
- [0125] 실시예 13: (*S*)-*tert*-부틸 2-(3-(4-브로모페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**16a**)의 제조
- [0126] *N,N*-디메틸포름아미드 (18 mL) 내 *N*-Boc-*L*-프롤린 (2.5 g, 11.6 mmol) 용액에, 0-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N'*,*N'*-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU, 3.73 g, 11.6 mmol), HOBT·H<sub>2</sub>O (0.36 g, 2.32 mmol) 및 DIPEA (10.2 ml, 58.1 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 4-브로모-*N'*-히드록시벤즈이미드아미드 **15** (2.5 g, 11.6 mmol)를 가하였다. 그 다음, 혼합물을 110°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 결과로 생긴 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 노란색 액체를 수득하였고, 크로마토그래피(에틸아세테이트:*n*-헥산 = 1:10)로 정제하여 원하는 생성물 **16a**를 수득하였다 (2.5 g).
- [0127] 실시예 14: (*S*)-*tert*-부틸 2-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**18a**)의 제조
- [0128] DCM (150 mL) 내 2-아미노-4'-브로모아세트페논 히드로클로라이드 **17** (5.0 g, 20.0 mmol)의 현탁액에 DIPEA (2.6 g, 20 mmol)를 실온에서 가하였다. 10분 동안 교반한 후, 현탁액이 노란색 용액으로 되었다. *N*-Boc-*L*-프롤린 (5.2 g, 24.0 mmol)의 DCM (100 mL) 용액으로 충전된 다른 플라스크에 HOBT·H<sub>2</sub>O (3.7 g, 24.0 mmol)를 실온에서 가하였다. 프롤린 혼합물에 EDC·HCl (4.6 g, 24.0 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 계속 교반하였다. 상기한 노란색 용액을 프롤린 혼합물에 가하고 실온에서 밤새도록 교반하였다. 결과로 생긴 혼합물을 Celite®를 통해 여과하여 침전물을 제거하였다. 여과액을 H<sub>2</sub>O/DCM으로 추출하고, 유기층을 소금물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하였다. 감압 하에 농축한 후, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:*n*-헥산 = 2:5)로 정제하여 노란색 젤의 순수한 생성물 **18a**를 수득하였다 (7.4 g).
- [0129] 실시예 15: (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4-브로모페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**19a**)의 제조
- [0130] 크실렌 (75mL) 내 (*S*)-*tert*-부틸 2-(2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 **18a**, 5.0 g, 12.2 mmol) 용액에 암모늄 아세테이트 (23.4 g, 304 mmol) 및 아세트산 (5ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 향온유조(oil bath)에 넣고 물과 공비 혼합물을 이루어 딥-스타크 트랩(Dean-Stark trap)으로 160°C로 가열하였다. 3시간 후, 결과로 생긴 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 에틸아세테이트 및 증류수로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 얻었으며, 컬럼 크로마토그래피(100% 에틸아세테이트)로 정제하여 순수한 생성물 **19a**를 수득하였다 (7.4 g).
- [0131] 실시예 16: (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**20a**)의 제조
- [0132] 비스(피나콜라토)디보론 (0.8 g, 3.2 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.06 g, 0.05 mmol), 및 KOAc (0.37 g, 3.81 mmol)로 충전된 둥근 바닥 플라스크를 실온에서 질소로 가득 채우고, 여기에 1,4-디옥산 (15ml) 내 (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4-브로모페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 **19a**, 0.5 g, 1.3 mmol) 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 밤새도록 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 결과로 생긴 혼합물을 에틸아세테이트 및 증류수로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조 노란색 액체를 얻은 다음, 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:*n*-헥산 = 2:1)로 정제하여 백색 고체의 생성물 **20a**를 수득하였다 (0.53

g).

- [0133] 실시예 17: (S)-tert-부틸 2-(5-(4-브로모페닐)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (21a)의 제조
- [0134] 실시예 2에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 21a를 제조하였다.
- [0135] 실시예 18: (S)-tert-부틸 2-(5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (22a)의 제조
- [0136] 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 21a로부터 화합물 22a를 제조하였다.
- [0137] 실시예 19: (S)-tert-부틸 2-(4-(4'-(5-((S)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (23a)의 제조
- [0138] PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.04 g, 0.051 mmol), 소듐 바이카보네이트 (0.37 g, 4.45 mmol), 및 (S)-tert-부틸 2-(3-(4-브로모페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 16a, 0.50 g, 1.27 mmol)로 충전된 플라스크를 질소로 가득 채웠다. 그 다음, 1,2-디메톡시에탄 (15 ml) 내 (S)-tert-부틸 2-(5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 20a, 0.67 g, 1.52 mmol) 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 결과로 생긴 혼합물을 에틸아세테이트/물로 추출하고, 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 생성물을 수득하였고, 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 4:1)로 정제하여 백색 고체의 생성물 23a를 수득하였다 (0.57 g).
- [0139] 실시예 20: 5-((S)-피롤리딘-2-일)-3-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)비페닐-4-일)-1,2,4-옥사디아졸 (24a)의 제조
- [0140] 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 23a로부터 화합물 24a를 제조하였다.
- [0141] 실시예 21: 화합물 25a의 제조
- [0142] 실온에서 DCM (10 mL) 내 N-Boc-D-페닐글리신 (0.29 g, 1.15 mmol) 용액에, HOBt · H<sub>2</sub>O (0.18 g, 1.15 mmol)을 나누어 가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였고, EDC (0.22 g, 1.15 mmol)를 가하였다. 10분 후, 5-((S)-피롤리딘-2-일)-3-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)비페닐-4-일)-1,2,4-옥사디아졸 (화합물 24a, 0.20 g, 0.48 mmol)을 나누어 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 10% 시트르산(aq.)을 가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 포화 소듐 바이카보네이트(aq.)를 사용하여 pH 값을 약 8로 조정하였다. 결과로 생긴 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 노란색 액체를 수득하였고, 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 2:1)로 정제하여 백색 고체의 생성물 25a를 수득하였다 (0.37 g).
- [0143] 실시예 22: N-((R)-2-((S)-2-(4-(4'-(5-((S)-1-((R)-2-(시클로프로판카복사아미도)-2-페닐아세틸)피롤리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)시클로프로판카복사아미드 (26a)의 제조
- [0144] 실시예 7에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 25a로부터 화합물 26a를 제조하였다.
- [0145] 실시예 23: (S)-tert-부틸 2-(4-(4'-(5-((S)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (27a)의 제조

- [0146] 화합물 **2a** 및 **3a** 대신 화합물 **13a** 및 **16a**를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **27a**를 제조하였다.
- [0147] 실시예 24: 5-((S)-피롤리딘-2-일)-3-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)티아졸-4-일)비페닐-4-일)-1,2,4-옥사디아졸 (**28a**)의 제조
- [0148] 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **27a**로부터 화합물 **28a**를 제조하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다.
- [0149] 실시예 25: 화합물 **29a**의 제조
- [0150] 실시예 21에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **28a**로부터 화합물 **29a**를 제조하였다.
- [0151] 실시예 26: *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-(4-(4'-(5-((*S*)-1-((*R*)-2-(시클로프로판카복사미도)-2-페닐아세틸)피롤리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)시클로프로판카복사미도 (**30a**)의 제조
- [0152] 실온에서 DCM (10 ml) 내 화합물 **29a** (0.20 g, 0.22 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (5 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 포화 소듐 바이카보네이트 (aq.)를 가하여 pH 값을 약 8로 조정하였다. 결과로 생긴 혼합물을 DCM으로 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다.
- [0153] -10℃에서 DCM (5 ml) 내 백색 고체의 용액에 시클로프로판카보닐 클로라이드 (0.058 g, 0.55 mmol) 및 트리에틸아민 (0.08 ml)을 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 15분 동안 교반하였다. 실온에서, 증류수를 가한 다음 DCM으로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 생성물을 수득하였고, 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 2:1)로 정제하여 백색 고체의 생성물 **30a**를 수득하였다 (0.07 g).
- [0154] 실시예 27: (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(5-((*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**31a**)의 제조
- [0155] 화합물 **2a** 및 **3a** 대신 화합물 **16a** 및 **22a**를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **31a**를 제조하였다.
- [0156] 실시예 28: 5-((S)-피롤리딘-2-일)-3-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)티아졸-5-일)비페닐-4-일)-1,2,4-옥사디아졸 (**32a**)의 제조
- [0157] 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **31a**로부터 화합물 **32a**를 제조하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다.
- [0158] 실시예 29: 화합물 **33a**의 제조
- [0159] 실시예 21에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **32a**로부터 화합물 **33a**를 제조하였다.
- [0160] 실시예 30: *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-(5-(4'-(5-((*S*)-1-((*R*)-2-(시클로프로판카복사미도)-2-페닐아세틸)피롤리딘-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)시클로프로판카복사미드 (**34a**)의 제조

- [0161] 실시예 26에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **33a**로부터 화합물 **34a**를 제조하였다.
- [0162] 실시예 31: (S)-tert-부틸 2-(4-(4'-(2-((S)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**35a**)의 제조
- [0163] 화합물 **12a** (0.46 g, 1.13 mmol), (S)-tert-부틸 2-(5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 **20a**, 0.55 g, 1.25 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.036 g, 0.04 mmol), 및 소듐 바이카보네이트 (0.33 g, 3.93 mmol)로 충전된 플라스크를 질소로 가득 채운 다음, 용매로 1,2-디메톡시에탄 (6 ml) 및 증류수 (2 ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸아세테이트/물로 추출하고, 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 화합물을 얻었다. 조 화합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 4:1)로 정제하여 노란색 고체를 수득하였다 (0.47 g).
- [0164] 실시예 32: 2-((S)-피롤리딘-2-일)-4-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)티아졸 (**36a**)의 제조
- [0165] 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **35a**로부터 화합물 **36a**를 제조하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다.
- [0166] 실시예 33: 화합물 **37a**의 제조
- [0167] 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (8 ml) 내 N-Boc-D-페닐글리신 (0.37 g, 0.15 mmol) 용액에, HOBT · H<sub>2</sub>O (0.25 g, 1.63 mmol)을 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였고, EDC (0.31 g, 1.63 mmol) 및 2-((S)-피롤리딘-2-일)-4-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)티아졸 (화합물 **36a**, 0.30 g, 0.68 mmol)을 나누어 가하였다. 혼합물을 밤새도록 교반한 후, 결과로 생긴 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 2:1)로 정제하여 백색 고체의 생성물 **37a**를 수득하였다 (0.42 g).
- [0168] 실시예 34: N((R)-2-((S)-2-(4-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-(시클로프로판카복사미도)-2-페닐아세틸)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)시클로프로판카복사미드 (**38a**)의 제조
- [0169] 실시예 26에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **37a**로부터 화합물 **38a**를 제조하였다.
- [0170] 실시예 35: (S)-tert-부틸 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**39a**)의 제조
- [0171] 화합물 **2a** 및 **3a** 대신 화합물 **20a** 및 **21a**를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **39a**를 제조하였다.
- [0172] 실시예 36: 2-((S)-피롤리딘-2-일)-5-(4'-(2-((S)-피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)비페닐-4-일)티아졸 (**40a**)의 제조
- [0173] 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **39a**로부터 화합물 **40a**를 제조하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다.
- [0174] 실시예 37: 화합물 **41a**의 제조

- [0175] 실온에서 DMF (5 ml) 내 *N*-Boc-*D*-페닐글리신 (0.14 g, 0.56 mmol) 용액에, HOBt · H<sub>2</sub>O (0.086 g, 0.56 mmol)을 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, EDC (0.11 g, 0.56 mmol)를 가하였다. 결과로 생긴 혼합물을 30분 동안 계속 교반하였다. 2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-5-(4'-(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)-*III*-이미다졸-4-일)비페닐-4-일)티아졸 (화합물 **40a**, 0.10 g, 0.23 mmol)을 나누어 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. HOBt 염을 증류수로 세척한 후, 결과로 생긴 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과 및 농축하여 조 생성물을 수득하였고, 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 1:1)로 정제하여 백색 고체의 화합물 **41a**를 수득하였다 (0.072 g).
- [0176] 실시예 38: *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-(시클로프로판카복사미도)-2-페닐아세틸)피롤리딘-2-일)-*III*-이미다졸-4-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)시클로프로판카복사미드 (**42a**)의 제조
- [0177] 실온에서 DMF (2 ml) 내 화합물 **41a** (0.072 g, 0.08 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 실온에서, 포화 소듐 바이카보네이트(aq.)를 가하여 pH 값을 약 8로 조정하였다. 결과로 생긴 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다.
- [0178] -40°C에서 THF (20 ml) 내 상기 백색 고체의 용액에 시클로프로판카보닐 클로라이드 (0.030 g, 0.2 mmol) 및 트리에틸아민 (0.02 ml)을 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 -40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(메탄올:에틸아세테이트 = 1:40)로 정제하여 백색 고체의 화합물 **42a**를 수득하였다 (0.033 g).
- [0179] 실시예 39: (*S*)-*tert*-부틸 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)티아졸-4-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (**43a**)의 제조
- [0180] 화합물 **2a** 및 **3a** 대신 화합물 **13a** 및 **21a**를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **43a**를 제조하였다.
- [0181] 실시예 40: (*S*)-4,5'-(비페닐-4,4'-디일)비스(2-((*S*)-피롤리딘-2-일)티아졸) (**44a**)의 제조
- [0182] 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **43a**로부터 화합물 **44a**를 제조하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다.
- [0183] 실시예 41: 화합물 **45a**의 제조
- [0184] 실시예 21에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **44a**로부터 화합물 **45a**를 제조하였다.
- [0185] 실시예 42: *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-(시클로프로판카복사미도)-2-페닐아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-일)비페닐-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)시클로프로판카복사미드 (**46a**)의 제조
- [0186] 실시예 26에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 **45a**로부터 화합물 **46a**를 제조하였다.
- [0187] 실시예 43: 화합물 **47**의 제조
- [0188] 50°C에서, 빙초산 (15 mL) 내 브롬 (1.3 mL, 25.0 mmol) 용액을 아세트산 (40 mL) 내 4,4'-디아세틸비페닐 (3.0 g, 12.5 mmol) 용액에 방울 방울 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 침전물을 여과하고 클로로포름으로부터 재결정화하여 백색 고체의 1,1'-(비페닐-4,4'-디일)비스(2-브로모에탄온) **47**을 수득하였다 (3.84 g, 77.5%). LC/MS(ESI): [M+1]<sup>+</sup>: 397.

- [0189] 실시예 44: 화합물 48의 제조
- [0190] 소듐 디포르밀아미드 (3.66 g, 38.5 mmol)를 아세트니트릴 (85 mL) 내 1,1'-(비페닐-4,4'-디일)비스(2-브로모에탄온) 47 (6.1 g, 15.4 mmol)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시킨 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에탄올 (300 mL) 내 5% HCl에 현탁시키고 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 냉동고에서 1시간 동안 두었다. 침전물을 모으고, 에테르 (200 mL x 3)로 세척하고, 진공 하에 건조하여 1,1'-(비페닐-4,4'-디일)비스(2-아미노에탄온) 디히드로클로라이드 48을 수득하였다 (4.85 g, 92%). 생성물을 추가 정제 없이 수행하였다. LC/MS(ESI):  $[M+1]^+$ : 269.
- [0191] 실시예 45: 화합물 49a의 제조
- [0192] DMF (15 mL) 내 1,1'-(비페닐-4,4'-디일)비스(2-아미노에탄온) 디히드로클로라이드 48 (0.7 g, 2.1 mmol), *N*-Boc-L-프롤린 (0.9 g, 4.2 mmol), 및 HATU (1.68 g, 4.4 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸 아민 (1.5 mL, 8.4 mmol)을 5분에 걸쳐 방울 방울 가하였다. 결과로 생긴 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 20% 메탄올/클로로포름 및 물로 추출하였다. 수상을 20% 메탄올/클로로포름으로 한번 세척하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 10-50% 에틸아세테이트/DCM으로 기울기 용리로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 생성물 49a를 수득하였다 (0.97 g, 69%). LC/MS(ESI):  $[M+1]^+$ : 663.
- [0193] 실시예 46: 화합물 50a 및 51a의 제조
- [0194] 실온에서 DCM (5 mL) 내 화합물 6a (462 mg, 0.5 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후, 얼음 욕조로 냉각시키고, pH = 7-8이 될 때까지 포화 소듐 바이카보네이트 용액을 가하였다. 결과로 생긴 혼합물을 DCM (10 mL x 8)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 감압 하에 농축하여, 조 생성물을 제공하였으며, 추가 정제 없이 다음 단계의 출발물질로 사용하였다. THF (5 mL) 내 조 생성물 용액을 얼음 욕조로 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드 (94 mg, 1.2 mmol) 및 트리에틸아민 (121 mg, 1.2 mmol)을 연속적으로 가하였다. 얼음 욕조를 제거한 후, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트 (10 mL x 4)로 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM 내 1% 메탄올)로 정제하여 최종 생성물 50a (160 mg, 40%) 및 51a (50 mg, 12%)를 얻었다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 405,  $[M+1]^+$ : 809,  $[M+23]^+$ : 831.
- [0195] 실시예 47: 화합물 52a 및 53a의 제조
- [0196] 아세틸 클로라이드 대신 프로피오닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 52a 및 53a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 419,  $[M+1]^+$ : 837,  $[M+23]^+$ : 859.
- [0197] 실시예 48: 화합물 54a 및 55a의 제조
- [0198] 아세틸 클로라이드 대신 부틸릴 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 54a 및 55a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 433,  $[M+1]^+$ : 865,  $[M+23]^+$ : 887.
- [0199] 실시예 49: 화합물 56a 및 57a의 제조
- [0200] 아세틸 클로라이드 대신 펜탄오일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방

법으로 화합물 56a 및 57a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 447,  $[M+1]^+$ : 893,  $[M+23]^+$ : 915.

[0201] 실시예 50: 화합물 58a 및 59a의 제조

[0202] 아세틸 클로라이드 대신 헥산오닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 58a 및 59a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 461,  $[M+1]^+$ : 921,  $[M+23]^+$ : 943.

[0203] 실시예 51: 화합물 60a 및 61a의 제조

[0204] 아세틸 클로라이드 대신 이소부틸릴 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 60a 및 61a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 443,  $[M+1]^+$ : 865,  $[M+23]^+$ : 887.

[0205] 실시예 52: 화합물 62a 및 63a의 제조

[0206] 아세틸 클로라이드 대신 2-에틸-부틸릴 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 62a 및 63a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 461,  $[M+1]^+$ : 921,  $[M+23]^+$ : 943.

[0207] 실시예 53: 화합물 64a 및 65a의 제조

[0208] 아세틸 클로라이드 대신 2,2-디메틸 프로피오닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 64a 및 65a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 447,  $[M+1]^+$ : 893,  $[M+23]^+$ : 915.

[0209] 실시예 54: 화합물 66a 및 67a의 제조

[0210] 아세틸 클로라이드 대신 시클로부탄 카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 66a 및 67a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 445,  $[M+1]^+$ : 889,  $[M+23]^+$ : 911.

[0211] 실시예 55: 화합물 68a 및 69a의 제조

[0212] 아세틸 클로라이드 대신 시클로펜탄 카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 68a 및 69a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 459,  $[M+1]^+$ : 917,  $[M+23]^+$ : 939.

[0213] 실시예 56: 화합물 70a 및 71a의 제조

[0214] 아세틸 클로라이드 대신 시클로헥산 카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 70a 및 71a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 473,  $[M+1]^+$ : 945,  $[M+23]^+$ : 967.

[0215] 실시예 57: 화합물 72a 및 73a의 제조

[0216] 아세틸 클로라이드 대신 벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 72a 및 73a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 467,  $[M+1]^+$ : 933,  $[M+23]^+$ : 955.

[0217] 실시예 58: 화합물 74a 및 75a의 제조

- [0218] 아세틸 클로라이드 대신 페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **74a** 및 **75a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 481,  $[M+1]^+$ : 961,  $[M+23]^+$ : 983.
- [0219] 실시예 59: 화합물 **76a** 및 **77a**의 제조
- [0220] 아세틸 클로라이드 대신 푸란-2-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **76a** 및 **77a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 457,  $[M+1]^+$ : 913,  $[M+23]^+$ : 935.
- [0221] 실시예 60: 화합물 **78a** 및 **79a**의 제조
- [0222] 아세틸 클로라이드 대신 푸란-3-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **78a** 및 **79a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 457,  $[M+1]^+$ : 913,  $[M+23]^+$ : 935.
- [0223] 실시예 61: 화합물 **80a** 및 **81a**의 제조
- [0224] 아세틸 클로라이드 대신 티오펜-2-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **80a** 및 **81a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 473,  $[M+1]^+$ : 945,  $[M+23]^+$ : 967.
- [0225] 실시예 62: 화합물 **82a** 및 **83a**의 제조
- [0226] 아세틸 클로라이드 대신 티오펜-3-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **82a** 및 **83a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 473,  $[M+1]^+$ : 945,  $[M+23]^+$ : 967.
- [0227] 실시예 63: 화합물 **84a** 및 **85a**의 제조
- [0228] 아세틸 클로라이드 대신 이소니코틴오일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **84a** 및 **85a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 468,  $[M+1]^+$ : 935,  $[M+23]^+$ : 957.
- [0229] 실시예 64: 화합물 **86a** 및 **87a**의 제조
- [0230] 아세틸 클로라이드 대신 니코틴오일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **86a** 및 **87a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 468,  $[M+1]^+$ : 935,  $[M+23]^+$ : 957.
- [0231] 실시예 65: 화합물 **88a** 및 **89a**의 제조
- [0232] 아세틸 클로라이드 대신 피리딘-2-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **88a** 및 **89a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 468,  $[M+1]^+$ : 935,  $[M+23]^+$ : 957.
- [0233] 실시예 66: 화합물 **90a** 및 **91a**의 제조
- [0234] 아세틸 클로라이드 대신 피롤리딘-1-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **90a** 및 **91a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 460,  $[M+1]^+$ : 919,  $[M+23]^+$ : 941.
- [0235] 실시예 67: 화합물 **92a**의 제조



- [0236] 아세틸 클로라이드 대신 피페리딘-1-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **92a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 474,  $[M+1]^+$ : 947,  $[M+23]^+$ : 969.
- [0237] 실시예 68: 화합물 **95a**의 제조
- [0238] DCM (10mL) 내 *N*-메톡시카보닐-D-발린 (420 mg, 2.4 mmol) 용액에 HOBt · H<sub>2</sub>O (367 mg, 2.4 mmol)을 나누어 가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EDC (460 mg, 2.4 mmol)를 가하고 30분 동안 계속 교반하였다. DCM (5 mL) 내 화합물 **5a** (458 mg, 1.0 mmol) 용액을 가한 다음, 실온에서 밤새도록 교반하였다. HOBt 염을 물로 세척하여 제거한 후, 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 농축하여 점성의 노란색 액체를 수득하였다. 액체를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올:DCM = 1:20)로 정제하여 백색 고체 **95a**를 수득하였다 (425 mg, 55%). LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 387,  $[M+1]^+$ : 773,  $[M+23]^+$ : 795.
- [0239] 실시예 69: 화합물 **96a**의 제조
- [0240] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-에톡시카보닐-D-발린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **96a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 401,  $[M+1]^+$ : 801,  $[M+23]^+$ : 823.
- [0241] 실시예 70: 화합물 **97a**의 제조
- [0242] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-페톡시카보닐-D-발린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **97a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 449,  $[M+1]^+$ : 897,  $[M+23]^+$ : 919.
- [0243] 실시예 71: 화합물 **98a**의 제조
- [0244] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-시클로프로판카보닐-D-알라닌을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **98a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 369,  $[M+1]^+$ : 737,  $[M+23]^+$ : 759.
- [0245] 실시예 72: 화합물 **99a**의 제조
- [0246] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (*R*)-2-(시클로프로판카보닐-아미노)-부티르산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **99a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 383,  $[M+1]^+$ : 765,  $[M+23]^+$ : 787.
- [0247] 실시예 73: 화합물 **100a**의 제조
- [0248] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (*R*)-2-(시클로프로판카보닐-아미노)-펜타노인산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **100a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 397,  $[M+1]^+$ : 793,  $[M+23]^+$ : 815.
- [0249] 실시예 74: 화합물 **101a**의 제조
- [0250] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (*R*)-2-(시클로프로판카보닐-아미노)-헥사노인산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 **101a**를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 411,  $[M+1]^+$ : 821,  $[M+23]^+$ : 843.

- [0251] 실시예 75: 화합물 102a의 제조
- [0252] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-시클로프로판카보닐-D-발린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 102a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 397,  $[M+1]^+$ : 793,  $[M+23]^+$ : 815.
- [0253] 실시예 76: 화합물 103a의 제조
- [0254] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-시클로프로판카보닐-D-류신을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 103a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 411,  $[M+1]^+$ : 821,  $[M+23]^+$ : 843.
- [0255] 실시예 77: 화합물 104a의 제조
- [0256] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (*R*)-2-(시클로프로판카보닐-아미노)-3,3-디메틸-부티르산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 104a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 411,  $[M+1]^+$ : 821,  $[M+23]^+$ : 843.
- [0257] 실시예 78: 화합물 105a의 제조
- [0258] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (*R*)-시클로헥실-(시클로프로판카보닐-아미노)-아세트산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 105a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 437,  $[M+1]^+$ : 873,  $[M+23]^+$ : 895.
- [0259] 실시예 79: 화합물 106a의 제조
- [0260] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-메톡시카보닐-L-알라닌을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 106a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 359,  $[M+1]^+$ : 717,  $[M+23]^+$ : 739.
- [0261] 실시예 80: 화합물 107a의 제조
- [0262] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (*S*)-2-메톡시카보닐아미노-부티르산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 107a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 373,  $[M+1]^+$ : 745,  $[M+23]^+$ : 767.
- [0263] 실시예 81: 화합물 108a의 제조
- [0264] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (*S*)-2-메톡시카보닐아미노-펜타노인산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 108a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 387,  $[M+1]^+$ : 773,  $[M+23]^+$ : 795.
- [0265] 실시예 82: 화합물 109a의 제조
- [0266] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (*S*)-2-메톡시카보닐아미노-헥사노인산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 109a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 401,  $[M+1]^+$ : 801,  $[M+23]^+$ : 823.

- [0267] 실시예 83: 화합물 110a의 제조
- [0268] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-메톡시카보닐-L-류신을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 110a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 401,  $[M+1]^+$ : 801,  $[M+23]^+$ : 823.
- [0269] 실시예 84: 화합물 111a의 제조
- [0270] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 (S)-2-메톡시카보닐-아미노-3,3-디메틸-부티르산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 111a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 401,  $[M+1]^+$ : 801,  $[M+23]^+$ : 823.
- [0271] 실시예 85: 화합물 112a의 제조
- [0272] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-메톡시카보닐-L-발린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 112a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 387,  $[M+1]^+$ : 773,  $[M+23]^+$ : 795.
- [0273] 실시예 86: 화합물 113a의 제조
- [0274] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-메톡시카보닐-L-발린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 113a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 401,  $[M+1]^+$ : 801,  $[M+23]^+$ : 823.
- [0275] 실시예 87: 화합물 114a의 제조
- [0276] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-페톡시카보닐-L-발린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 114a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 449,  $[M+1]^+$ : 897,  $[M+23]^+$ : 919.
- [0277] 실시예 88: 화합물 115a의 제조
- [0278] *N*-Boc-L-프롤린 대신 *N*-Boc-D-프롤린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 115a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+1]^+$ : 411.
- [0279] 실시예 89: 화합물 116a의 제조
- [0280] 실시예 2에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 116a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+1]^+$ : 409.
- [0281] 실시예 90: 화합물 117a의 제조
- [0282] 화합물 2a 대신 화합물 116a를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 3에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 117a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+1]^+$ : 456.
- [0283] 실시예 91: 화합물 118a의 제조
- [0284] 화합물 2a 및 3a 대신 화합물 116a 및 117a를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 118a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+1]^+$ : 659.

- [0285] 실시예 92: 화합물 119a의 제조
- [0286] 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 118a로부터 화합물 119a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 230,  $[M+1]^+$ : 459,  $[M+23]^+$ : 481.
- [0287] 실시예 93: 화합물 120a의 제조
- [0288] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-Boc-L-페닐글리신을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 120a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 463,  $[M+1]^+$ : 925,  $[M+23]^+$ : 947.
- [0289] 실시예 94: 화합물 121a의 제조
- [0290] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-Boc-D-페닐글리신, 및 화합물 5a 대신 화합물 119a를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 121a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 463,  $[M+1]^+$ : 925,  $[M+23]^+$ : 947.
- [0291] 실시예 95: 화합물 122a의 제조
- [0292] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 *N*-Boc-L-페닐글리신, 및 화합물 5a 대신 화합물 119a를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 122a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 463,  $[M+1]^+$ : 925,  $[M+23]^+$ : 947.
- [0293] 실시예 96: 화합물 123a 및 124a의 제조
- [0294] 아세틸 클로라이드 대신 시클로프로판카보닐 클로라이드, 및 화합물 6a 대신 화합물 120a를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 123a 및 124a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 431,  $[M+1]^+$ : 861,  $[M+23]^+$ : 883.
- [0295] 실시예 97: 화합물 125a 및 127a의 제조
- [0296] 아세틸 클로라이드 대신 시클로프로판카보닐 클로라이드, 및 화합물 6a 대신 화합물 121a를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 125a 및 127a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 431,  $[M+1]^+$ : 861,  $[M+23]^+$ : 883.
- [0297] 실시예 98: 화합물 126a 및 127a의 제조
- [0298] 아세틸 클로라이드 대신 시클로프로판카보닐 클로라이드, 및 화합물 6a 대신 화합물 122a를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 46에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 126a 및 127a를 제조하였다. LC/MS(ESI):  $[M+2]^+/2$ : 431,  $[M+1]^+$ : 861,  $[M+23]^+$ : 883.
- [0299] 실시예 99: 화합물 128a의 제조
- [0300] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 D-발린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화

합물 128a를 제조하였다. LC/MS(ESI): [M+1]<sup>+</sup>: 657.

[0301] 실시예 100: 화합물 129a의 제조

[0302] *N*-메톡시카보닐-D-발린 대신 L-발린을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 68에 기재된 방법과 동일한 방법으로 화합물 129a를 제조하였다. LC/MS(ESI): [M+1]<sup>+</sup>: 657.

[0303] 실시예 101: HCV 복제 억제

[0304] 본 발명의 화합물의 HCV 복제에 대한 억제 활성은 Lee *et al*, Anal. Biochem., 316: 162-70 (2003) 및 Lee *et al*, J. Virol Methods, 116:27-33 (2004)에 기재된 방법에 따라, 수용체-계 세포주인 Ava5-EG(Δ4AB)SEAP를 이용하여 평가하였다. 간단하게, Ava5-EG(Δ4AB)SEAP 세포를 5% CO<sub>2</sub> 배양기 내 500 μg/mL G418 (제네티신) 및 10 μg/mL 블라스티시딘을 함유한 배지에서 배양하였다. G418 및 블라스티시딘은 Invitrogen (Carlsbad, CA)로부터 구입하였다. 세포를 96-웰 플레이트 (5×10<sup>3</sup> cells/100 μL-웰)에 접종하고 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 그 다음, 이들을 다양한 농도의 DMSO 내 시험 화합물의 용액으로 처리하였다. 48시간 후, 만약 있다면, 각 웰 내 배양 배지를 동일한 농도의 시험 화합물을 함유하는 신선한 배지로 대체하고 배양 배지에 축적된 분비된 알칼린 포스페이트(SEAP)를 제거하였다. 세포를 24시간 더 배양하였다. 그 다음, 배양 배지를 모으고, Phospha-Light assay kit (Tropix, Foster, CA, USA)를 이용하여 SEAP 활성을 시험하였다.

[0305] 이 어세이에서 화합물 6a, 7a-A, 7b-A, 7c-A, 7a-B, 7b-B, 7c-B, 25a, 26a, 29a, 30a, 33a, 34a, 37a, 38a, 41a, 42a, 45a, 46a, 50a-77a, 80a, 81a, 84a, 85a, 88a-98a, 및 100a-129a를 시험하였다. 모든 시험 화합물이 HCV 복제를 저해하였다. 뜻밖에도, 화합물 6a, 7a-A, 7b-A, 7c-A, 7a-B, 7b-B, 7c-B, 25a, 26a, 29a, 30a, 33a, 34a, 37a, 38a, 41 a, 42a, 45a, 46a, 50a, 51a, 52a, 54a, 56a, 58a, 60a, 61a, 66a, 67a, 68a, 70a, 74a, 76a, 84a, 90a, 92a는 0.5 μM 이하의 EC<sub>50</sub> 값(즉, 50% HCV 복제가 저해되는 시험 화합물의 농도)을 나타내었다. 더 뜻밖에도, 화합물 50a, 52a, 54a, 56a, 60a, 66a, 68a, 90a, 및 92a는 0.04 μM 이하의 EC<sub>50</sub> 값을 나타내었다.

[0306] 실시예 102: 세포독성 어세이

[0307] 처리(상기 실시예 43 참조) 후 세포의 생존률은 Cory *et al.*, Cancer Commun. 3 :207-12 (1991)에 기재된 MTS 어세이에 의해 측정되었다. 간단하게, 상기 기재된 대로 Ava5-EG(Δ4AB)SEAP 세포를 시험 화합물로 처리하였다. 48시간 후, 각 배양 배지를 동일한 농도의 시험 화합물을 함유하는 신선한 배지로 대체하였다. 세포를 24시간 더 배양하였다. 각 웰에 80:20:1의 비율의 페놀 레드-없는 DMEM, [3-(4,5-디메틸티오졸-2-일)-5-(3-카복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨, 내부염] (Promega, Madison, WI), 및 페나진 메토설페이트(Sigma, St. Louis, MO)를 함유하는 용액 100 μl를 가하였다. 세포를 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 37°C에서 1~4시간 동안 배양하였다. 각 웰 내 흡광도를 490 nm에서 측정하였다.

[0308] 이 어세이에서 화합물 6a, 7a-A, 7b-A, 7c-A, 7a-B, 7b-B, 7c-B, 25a, 26a, 29a, 30a, 33a, 34a, 37a, 38a, 41 a, 42a, 45a, 46a, 50a-77a, 80a, 81a, 84a, 85a, 88a-98a, 및 100a-129a를 시험하였다. 뜻밖에도, 모든 시험 화합물은 50 μM 이상의 CC<sub>50</sub> 값(즉, 50%의 세포가 사멸되는 시험 화합물의 농도)을 나타내었다.

[0309] 기타 실시예

[0310] 본 명세서에 기재된 모든 특성은 어느 조합으로 결합될 수 있다. 본 명세서에 기재된 각 특성은 동일, 등가, 또는 유사한 목적을 제공하는 대안 특성으로 대체될 수 있다. 따라서, 명확히 별도의 언급이 없는 한, 기재된 각 특성은 단지 포괄적인 일련의 등가 또는 유사한 특성의 예이다.

[0311] 상기 설명으로부터, 기술분야에서 숙련된 자는 본 발명의 필수 특성을 용이하게 확인할 수 있으며, 이의 정신 및 범위로부터 벗어남이 없이 발명의 다양한 변화 및 변형을 다양한 사용 및 조건에 적용할 수 있다. 따라서,

기타 실시예도 하기 청구항의 범위 내에 있다.