



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월27일

(11) 등록번호 10-2460385

(24) 등록일자 2022년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 405/04 (2013.01)

A61K 31/498 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7004315

(22) 출원일자(국제) 2017년07월13일

심사청구일자 2020년06월02일

(85) 번역문제출일자 2019년02월13일

(65) 공개번호 10-2019-0027385

(43) 공개일자 2019년03월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/041878

(87) 국제공개번호 WO 2018/013774

국제공개일자 2018년01월18일

(30) 우선권주장

62/362,113 2016년07월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W01998020007 A1*

US20110178041 A1*

KR1019880001657 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니

미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

(72) 발명자

장, 샤오준

미국 08534 뉴저지주 호프웰 카터 로드 350 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

프리스틀리, 엘든 스콧

미국 08534 뉴저지주 호프웰 카터 로드 350 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준

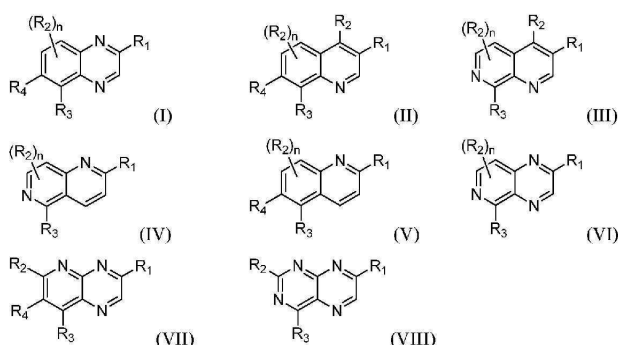
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 비시클릭 헤테로아릴 치환된 화합물

(57) 요약

화학식 (I) 내지 (VIII)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 개시된다:



여기서 R₃은 0 내지 3개의 R_{3a}로 치환된 비시클릭 헤테로아릴 기이고; R₁, R₂, R_{3a}, R₄, 및 n은 본원에 정의된다.

또한, PAR4 억제제로서의 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 기재된다. 이들 화합물은 혈소판 응집을 억제 또는 방지하는데 유용하고, 혈전색전성 장애의 치료 또는 혈전색전성 장애의 1차 예방에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 7/02 (2018.01)
A61P 7/04 (2018.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 417/04 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 513/04 (2013.01)
C07D 519/00 (2013.01)

(72) 발명자

베이츠, 제이. 알렉스

미국 08534 뉴저지주 호프웰 카터 로드 350 브리스
톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

헬펀, 오즈 스콧

미국 08534 뉴저지주 호프웰 카터 로드 350 브리스
톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

레즈닉, 사무엘 카예

미국 02446 매사추세츠주 브루클린 앨튼 코트 15
아파트먼트 3

리히터, 제레미 엠.

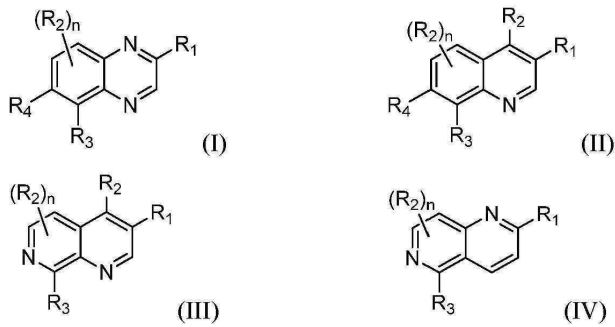
미국 08534 뉴저지주 호프웰 카터 로드 350 브리스
톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 내지 (IV) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염.

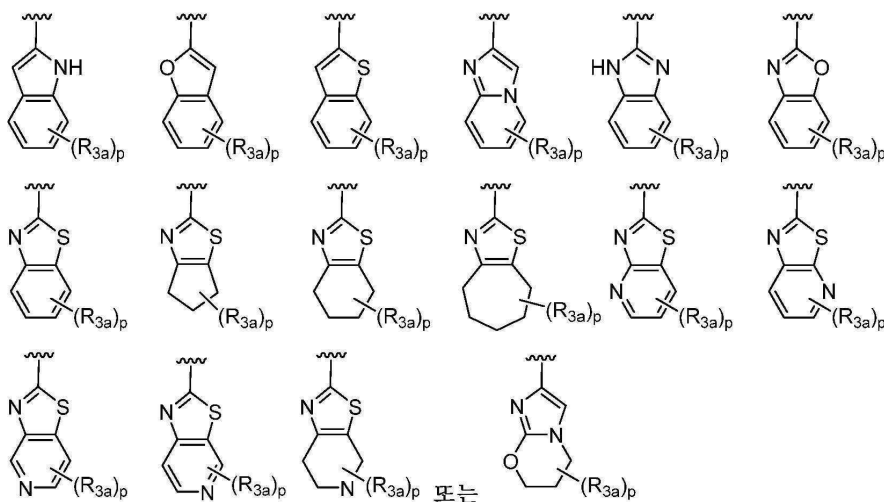


여기서

R₁은 -OH, C₁₋₂ 알킬, -CHFCH₃, -CH=CH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₂ 플루오로알콕시, -OCH₂CH₂OH, -CH₂O(C₁₋₂ 알킬), -CD₂OCD₃, -CH₂OCHF₂, -CF₂OCH₃, -CH₂O(페닐), -CH(CH₃)OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂CH₂OH), -C(O)OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, 시클로프로필, 푸라닐, 또는 -O(시클로프로필)이고;

R₂는 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)(피페리딘), -C(O)OCH₃, -C(O)NH(CH₂CH₂OCH₃), -CH(OH)(시클로프로필), -CH(OH)(페닐), -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, 또는 -C≡CH이고;

R₃은



이고;

R_{3a}는 각 경우에 독립적으로

(i) F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CHFC(CH₃)₃, 시클로프로필, -CH₂OH, -CD₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -CD(OH)C(CH₃)₃, -CH(OH)CF₃, -CH(OH)CH₂CF₃, -CH(OH)(시클로프로필), -CH(OH)(메틸 시클로프로필), -CH(OH)(트리플루오로메틸시클로프로필), -CH(OH)(페닐로 치환된 시클로프로필), -CH(OH)(시클로

로부틸), $-\text{CH}(\text{OH})(\text{메톡시시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{에톡시카르보닐시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{트리플루오로메틸시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{히드록시메틸시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{페닐로 치환된 시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{시클로헥실})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{메틸시클로헥실})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{페닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{이소프로필페닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{트리플루오로메틸페닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{플루오로, 메톡시페닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{피리디닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{티아졸릴})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{테트라히드로피라닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{메틸테트라히드로피라닐})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2(\text{페닐})$, 또는 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{페닐})$;

(ii) $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2(\text{티아졸릴})$, $-\text{OCH}_2(\text{옥사졸리디노닐})$, $-\text{OCH}_2(\text{아미노 이속사졸릴})$, $-\text{OCH}_2(\text{페닐로 치환된 이미다졸릴})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{메톡시 피리미디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})(\text{모르폴리닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{페닐}))\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리미디닐})$, 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{메틸 피리미디닐})$;

(iii) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

(iv) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{테트라히드로푸라닐})$, 또는 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{테트라히드로피라닐})$;

(v) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{테트라히드로피라닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{메톡시페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{메틸피리미디닐})$, 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{아미노피리디닐})$;

(vi) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_w$ (여기서 R_w 는 페닐 또는 피리디닐이고, 각각은 F, Cl, 및 $-\text{CH}_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환됨); 또는

(vii) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{O}(\text{이소부틸}))\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$ 이며, 여기서 R_z 는 H, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 벤조[d]옥사졸로닐, $-\text{CH}_2(\text{피라졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{이미다졸릴})$, 또는 $-\text{CH}_2(\text{피리디닐})$ 이고, 각각은 F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CD}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2(\text{모르폴리닐})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{히드록시메틸옥세타닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{히드록시메틸시클로부틸})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{히드록시시클로부틸})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{히드록시메틸시클로부틸})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{히드록시피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{히드록시피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{히드록시메틸피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{모르폴리닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{히드록시메틸모르폴리닐})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{클로로, 플루오로페닐})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오펜, 메틸 트리아졸릴, 및 옥사졸리디노닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R_4 는 H, F, 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

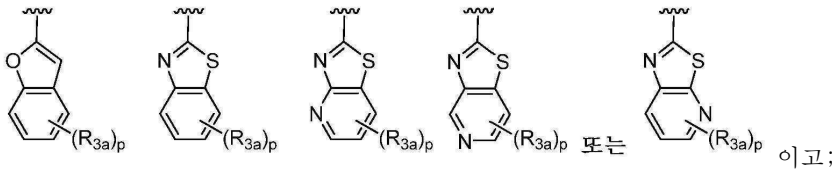
p는 0, 1, 2, 또는 3이고;

n은 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₃은

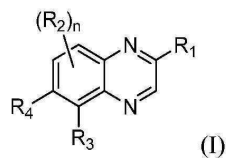


p는 0, 1, 2, 또는 3인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염.

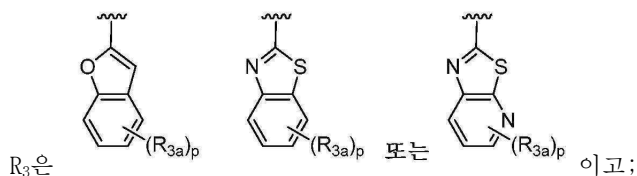


청구항 4

제3항에 있어서,

R₁은 -OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂CH₃, 또는 -CH₂OCH₃이고;

R₂는 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, 또는 -CH₂OH이고;



p는 0, 1, 2, 또는 3인

화합물 또는 그의 염.

청구항 5

5-(벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린;

2-(디플루오로메톡시)-5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린;

2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]옥사졸;

2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;

2-(디플루오로메톡시)-5-(1H-인돌-2-일)-7-메틸퀴녹살린;

2-(디플루오로메톡시)-5-(4,5-디메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린;

6-(벤질옥시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;

4-클로로-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[4,5-b]피리딘;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,6-디플루오로-7-메톡시벤조[d]티아졸;
 tert-부틸 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일) 카르바메이트;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(티아졸-4-일메톡시)벤조[d]티아졸;
 테트라히드로푸란-3-일 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(2-페녹시에톡시)벤조[d]티아졸;
 7-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸;
 (테트라히드로푸란-2-일)메틸 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트;
 테트라히드로-2H-피란-4-일 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트;
 테트라히드로-2H-피란-4-일 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-7-일)카르바메이트;
 (테트라히드로푸란-2-일)메틸 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)카르바메이트;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메톡시티아졸로[4,5-c]피리딘;
 4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-((4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-((4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 N-(2-((2-(2-에틸-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 메틸
 5-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트;
 N-(2-((2-(2-시클로프로폭시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸-6-((2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메톡시)벤조[d]티아졸;
 N-벤질-2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)아세트아미드;
 5-(7-클로로벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린;
 2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트;

N-(2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 5-(벤조[b]티오펜-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린;
 2-(디플루오로메톡시)-5-(7-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린;
 2-(디플루오로메톡시)-5-(4-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린;
 5-(4-(벤질옥시)벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린;
 5-(5-(벤질옥시)벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린;
 2-(디플루오로메톡시)-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-7-메틸퀴녹살린;
 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)에틸카르바메이트;
 5-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸;
 tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)아세테이트;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메톡시벤조[d]티아졸;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸;
 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)-N-메틸에탄아민;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,6-디메톡시벤조[d]티아졸;
 2-메톡시-5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메톡시벤조[d]티아졸;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸;
 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실레이트;
 메틸
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트;
 N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)메탄올;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸;
 N-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)메틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸;
 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트;
 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-(티아졸-4-일메톡시)벤조[d]티아졸;
 N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)에탄올;

2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸;
 벤질 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일카르바메이트;
 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸;
 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸;
 N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일카르바메이트;
 N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)-N-페닐아세트아미드;
 N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-2,4-디플루오로벤젠술폰아미드;
 N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-3,4-디플루오로벤젠술폰아미드;
 4-클로로-N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드;
 4-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 4-플루오로-N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-(2-(2-시클로프로필-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트;
 4-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린;
 N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 2-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 3-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)메탄술폰아미드;
 N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-2-플루오로벤젠술폰아미드;
 N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-3-플루오로벤젠술폰아

미드;

6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르보니트릴;

N-(2-(4-시클로프로필-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

N-(2-(4-시클로프로필-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;

N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

4-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

4-플루오로-N-(2-(2-(2-(1-플루오로에틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

N-(2-(4-시아노-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;

2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 페닐카르바메이트;

2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트;

2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메톡시피리딘-3-일카르바메이트

2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트;

N-(2-(2-(2-((디플루오로메톡시)메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;

2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메톡시피리딘-3-일카르바메이트;

2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 5-시아노피리딘-3-일카르바메이트;

2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (3-시아노페닐)카르바메이트;

2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-클로로피리미딘-5-일)카르바메이트;

5-(6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린;

5-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린;

5-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린;

2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트;

(8-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;

(8-(6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;

2-((6-플루오로-2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트;

3-메톡시-8-(6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)퀴녹살린-6-일)메탄올;

2-(2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메틸피리딘-3-일카르바메이트;

2-(2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 2-메틸피리딘-4-일카르바메이트;

2-((6-플루오로-2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트;

5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸-2-비닐퀴녹살린;
 5-(벤조푸란-2-일)-2-에틸-7-메틸퀴녹살린;
 5-(벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-8-메틸퀴녹살린;
 5-(벤조푸란-2-일)-2-(푸란-3-일)-7-메틸퀴녹살린;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[d]티아졸;
 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헥타[d]티아졸;
 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올;
 7-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸;
 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸;
 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸;
 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[d]티아졸-5-일) 에탄올;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[4,5-c]피리딘;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘;
 7-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-c]피리딘;
 5-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘;
 7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-c]피리딘;
 메틸 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트;
 (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 메탄올;
 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-4-일) 에탄올;
 2-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 프로판-2-올;
 시클로프로필(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;
 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-N,N-디메틸메탄아민;
 시클로프로필(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 메탄올;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) (페닐)메탄올;
 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르복실산;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(페닐) 메탄올;
 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
 시클로헥실(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;
 시클로부틸(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조 [d]티아졸-4-일)(피리딘-2-일)메탄올;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) (피리딘-3-일)메탄올;

1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-1-d1;
 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-d5;
 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(피리딘-4-일)메탄올;
 3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)프로판-1-올;
 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올;
 5-(벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린;
 메틸 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트;
 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸;
 5-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘;
 6-플루오로-5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘;
 5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘;
 6-플루오로-5-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘;
 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;
 5-(벤조푸란-2-일)-2-(1-메톡시에틸)-7-메틸퀴녹살린;
 2-(2-(디플루오로(메톡시)메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸;
 6-메톡시-4-메틸-2-(7-메틸-2-(페녹시메틸)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 1-(5-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-일)-N,N-디메틸메탄아민;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸;
 5-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘;
 (5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-7-일)메탄올;
 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
 5-(벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린;
 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트;
 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;
 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;
 N-(2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 N-(2-((2-(7-클로로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
 2-(7-클로로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸;
 2-(7-클로로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸;
 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메톡시)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;

메틸 8-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸) 퀴녹살린-6-카르복실레이트;

메틸 8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르복실레이트;

2-(7-플루오로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸;

4-플루오로-N-(2-((2-(7-플루오로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;

4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

4-클로로-2-(7-클로로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸;

3-메톡시-8-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)퀴녹살린-6-카르보니트릴;

4-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;

4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4,5-디플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸;

4-클로로-2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸;

4-클로로-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-6,7-디메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;

8-(4,5-디플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-카르보니트릴;

(8-(4-클로로-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;

(3-메톡시-8-(6-메톡시-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-2-일)퀴녹살린-6-일)메탄올;

(8-(4,5-디플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;

8-(5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-카르보니트릴;

(8-(5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;

(3-메톡시-8-(5-메톡시-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)퀴녹살린-6-일)메탄올;

(8-(4-클로로-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-5-플루오로-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;

8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르복스아미드;

8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)-N,N-디메틸퀴녹살린-6-카르복스아미드;

4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-(피페리딘-1-카르보닐)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르복스아미드;

4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;

N-(2-((2-(7-에틸닐-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;

N-(2-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;

N-(2-((2-(7-시아노-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;

8-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르보니트릴;

- 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- N-(2-((2-(7-(1,2-디히드록시에틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
- 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(2-히드록시에틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- N-(2-((2-(7-(아미노메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드;
- 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(1-히드록시에틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(히드록시(페닐)메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시-7-(프로프-1-엔-2-일)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- (8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;
- 1-(8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)에탄올;
- (8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)(페닐)메탄올;
- 시클로프로필(8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;
- 4-플루오로-N-(2-((2-(7-플루오로-2-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- (8-(5-플루오로-6-이소프로폭시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올;
- N-(2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)피리딘-3-술폰아미드;
- 에틸 2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트;
- 2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세트산;
- 2-((2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트;
- 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 4-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 4,6-디플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 4,6-디메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;
- 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸-6-(트리플루오로메톡시)벤조[d]티아졸;

6-(디플루오로메톡시)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;
 메틸 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트;
 4-클로로-7-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 4-클로로-6-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 4,5-디플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 5-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 5,6-디플루오로-4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조 [d]티아졸;
 6-플루오로-4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 5-플루오로-4,6-디메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 6-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 4-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 6-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 4,6-디클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸;
 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 4,5-디플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸;
 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올;
 4-클로로-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 4-클로로-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸;
 메틸 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트;
 메틸 2-((5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)아세테이트;
 메틸 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트;
 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올;
 2-((5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올;
 5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d] 티아졸-6-올;
 4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-올;
 메틸 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트;
 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올;
 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;
 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;
 메틸 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트;
 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올;
 4-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸;

4-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;
 2-((5-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;
 2-((5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일) 카르바메이트;
 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;
 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸(6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;
 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올;
 6-(벤질옥시)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;
 (2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)메탄올;
 6-(메톡시메틸)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-5-올;
 5,6-디메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-5-일) 메탄올;
 6-클로로-5-플루오로-4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d] 티아졸;
 4-시클로프로필-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 6-메톡시-4,5-디플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
 N-(2-((4,5-디플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)-3-플루오로벤젠술폰아미드;
 N-(2-((4,5-디플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-3-플루오로벤젠술폰아미드;
 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올;
 1-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올;
 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸 메틸 카르보네이트;
 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 프로판-1-올 (라세미체);
 1-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)프로판-2-올 (라세미체);
 3-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올 (부분입체이성질체);
 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-1-모르폴리노에타논;
 (6-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일) 메탄올 (비스-중수소화);
 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)에탄올;
 2-((4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올;
 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (라세미체);

- 5-플루오로-6-이소프로폭시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸;
- N-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2,2,2-트리플루오로에틸)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)카르바메이트;
- 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트;
- 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;
- 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트;
- 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트;
- 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트;
- (R)-2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 피리딘-3-일카르바메이트;
- (S)-2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 피리딘-3-일카르바메이트;
- (S)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;
- (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;
- (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;
- (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-4-일카르바메이트;
- (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트;
- (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 프로판-2-일 (6-시아노피리딘-

3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (3-아미노-3-옥소프로필) 카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리다진-4-일카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 1H-인돌-5-일카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (1-메틸-1H-인돌-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸 카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 1H-인돌-5-일카르바메이트;

메틸 5-(((2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에톡시)카르보닐)아미노)피콜리네이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-메톡시-1,2,4-티아디아졸-3-일)카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 1H-피라졸-4-일카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸 (1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일) 카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)에틸 (1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸 (피리딘-3-일메틸) 카르바메이트;

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (피리딘-4-일메틸)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;

- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 3H-피롤로 [2,3-b]피리딘-5-일카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (4-메틸피리딘-3-일) 카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;
- 메틸 4-(((2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에톡시)카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트;
- 1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-이소부톡시프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;
- 1-(벤질옥시)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (라세미체);
- (S)-2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-클로로티아졸-4-일)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 티아졸-5-일카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조 [d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시) 피리딘-4-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸아미노)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((2-히드록시에틸) 카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸카르바모일)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 ((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (피리딘-2-일메틸)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 ((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 ((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 ((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-시아노피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-클로로피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;
- (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-브로모피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리미딘-5-일카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리미딘-5-일카르바메이트;
- (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 페닐카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리딘-4-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리다진-4-일카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-프로필피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(트리플루오

로메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리다진-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메틸피라진-2-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리다진-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;

2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-카르바모일피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-카르바모일피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(디메틸카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(S)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(메틸카르바

모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(모르폴린-4-카르보닐)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(디메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-카르바모일피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((3-히드록시-3-메틸부틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(디메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-카르바모일피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-카르바모일피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((3-히드록

시-3-메틸부틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((3-히드록시-3-메틸부틸)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((1-히드록시시클로부틸)메틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((3-히드록시-3-메틸부틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(디메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(디메틸카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((3-히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시에틸)(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((3-히드록시-2,2-디메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((1-히드록시메틸)시클로부틸)메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-2-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-(히드

록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-2-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((S)-3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((S)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((R)-3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2,7-디메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((R)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((S)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-프로폭시퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-이소프로폭시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-(2-히드록시에톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시

프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;

2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;

2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;

4-클로로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;

5-클로로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;

6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;

6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;

1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-메톡시프로판-2-일 피리딘-3-일 카르바메이트 (라세미체);

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일 카르바메이트;

4-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-(피리딘-3-일)부탄아미드;

1-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-3-(피리딘-3-일)우레아;

1-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-1-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)우레아;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-(디메틸아미노)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

5-((((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜린산;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 카르바메이트;

1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-이소부톡시프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (rac);

(2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 프로판-2-일 (6-((2-메틸-

2-(포스포노옥시)프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((포스포노옥시)메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-히드록시피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (5-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-1-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (2-((R)-1-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (5-(히드록시메틸)-6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(((R)-1-히드

록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2,2-디플루오

로-3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리미딘-5-일카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

메틸 3-(5-((((2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-일)프로파노에이트;

(2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;

(2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘

-5-일)카르바메이트;

(R)-(5-아미노피리딘-2-일)메틸 (1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일) 카르보네이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-아세트아미도피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-아미노피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-모르폴리노피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-클로로-4-플루오로벤즈아미도)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(N-메틸메틸술폰아미도)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-모르폴리노피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-아세트아미도피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (5-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올;

(2R,3S)-3-((2-(2-카르바모일-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸카르바모일)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-(디메틸카르바모일)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-((2-히드록시에틸)카르바모일)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리딘-4-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(1-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 이소티아졸-5-일카르바메이트;
- (R)-5-(((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)메틸)옥사졸리딘-2-온;
- 4-(((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)메틸)옥사졸-2-아민;
- (2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-(포스포노옥시)에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- 2-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)프로판-2-올;
- 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) (페닐)메탄올;
- 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2-페닐에탄올;
- 1-(5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올;
- 4-(1-플루오로-2,2-디메틸프로필)-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 4-(벤질옥시)-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸;
- 1-(2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- 2-((4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;
- 8-(4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-카르보니트릴;
- 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- 2-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올;
- (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올;
- (2-이소프로필페닐)(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;
- 에틸 1-(히드록시(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메틸)시클로부탄카르복실레이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (1-(히드록시메틸)시클로부틸)(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-에틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-

5-일)카르바메이트;

2-((4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트;

5-(벤조푸란-2-일)-2-에톡시-7-메틸퀴녹살린;

4-메톡시페닐 (2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)카르바메이트;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-페닐시클로부틸)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-메톡시시클로부틸)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-페닐시클로프로필)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-메틸시클로프로필)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-메틸시클로헥실)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(티아졸-2-일)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올;

(3-플루오로-5-메톡시페닐)(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올;

(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-메틸시클로헥실)메탄올;

1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄-1-올;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-4-일카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시프로필)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2,2-

디플루오로-3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

메틸 (R)-5-((((1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트;

메틸 (R)-5-((((1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 ((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 ((S)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리다진-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트;

메틸 5-((((((2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-

4-일카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;

메틸 5-((((2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 피리미딘-5-일카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시에틸)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (5-시아노피리

딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-클로로피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 프로판-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((1-(히드록시메틸)시클로부틸)메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(4-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-카르바모일피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)부탄-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-카르바모일피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-

- ((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(4-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((1-(히드록시메틸)시클로부틸)메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;
- N-(2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드;
- 6-플루오로-5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(1-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(1-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- 1-(6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- 1-(5-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-7-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸;
- 1-(5-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-7-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;
- 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트;
- 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 에틸 (6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;
- 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 에틸 (6-(티오펜-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시메톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 프로판-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- 1-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올;

(R)-1-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

(R)-1-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(2-(2,2-디플루오로에톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

메틸 5-((((2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(디메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트;

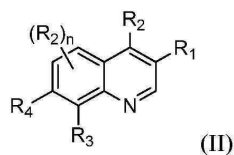
(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트; 및

2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염.

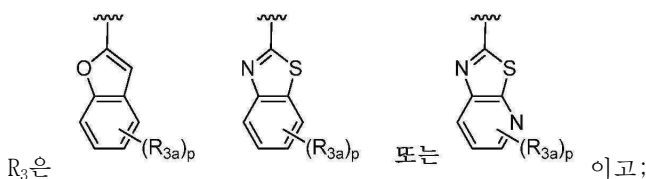


청구항 7

제6항에 있어서,

R₁은 -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₃, 또는 -NH(CH₃)이고;

R₂는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -OCH₃이고;



R_{3a}는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CH(OH)(트리플루오로메틸시클로부틸), -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHR₂, 또는 -OCH(CH₃)CH(CH₃)OC(O)NHR₂이며, 여기서 R₂는 피리디닐, 피리미디닐, 또는 벤조[d]옥사졸로닐이고, 각각은 F, -OH, -CN, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -CH₂CH(CH₃)OH, 및 -OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

p는 0, 1, 2, 또는 3인

화합물 또는 그의 염.

청구항 8

8-(벤조푸란-2-일)-3-메톡시-6-메틸퀴놀린;

6-메톡시-2-(3-(메톡시메틸)-6-메틸퀴놀린-8-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;

6-메톡시-2-(4-메톡시-3-(메톡시메틸)-6-메틸퀴놀린-8-일)-4-메틸벤조[d]티아졸;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(디플루오로메톡시)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

2-(6-클로로-3-(메톡시메틸)퀴놀린-8-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸;

2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸;

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(디플루오로메톡시)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(2,2-디플루오로에톡시)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(메틸아미노)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-(디플루오로메틸)-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(6-(플루오로메틸)-3-메톡시퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-시아노-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올;
- (2R,3S)-3-((2-(3,6-디메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(3-(디플루오로메톡시)-6-메틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(3-에톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (R)-1-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(6-플루오로-3-메톡시퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(6-(히드록시메틸)-3-메톡시퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트;
- (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-

히드록시에톡시)피리딘-4-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5,6-디메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-4-일카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(R)-1-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 ((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-4-일카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5,6-디메틸피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메

톡시피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트;

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트; 및

(2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제약상 허용되는 담체 및 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 혈전색전성 장애, 및 심방실 또는 말초 순환에서의 혈전색전성 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 혈전색전성 장애의 치료 또는 혈전색전성 장애의 1차 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 혈전색전성 장애를 치료하거나 또는 상기 혈전색전성 장애를 1차 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 10

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 혈전색전성 장애, 및 심방실 또는 말초 순환에서의 혈전색전성 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 혈전색전성 장애의 치료 또는 혈전색전성 장애의 1차 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 혈전색전성 장애를 치료하거나 또는 상기 혈전색전성 장애를 1차 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 혈전색전성 장애가 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치, 및 절차로 인한 혈전증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 12

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 혈소판 응집의 억제 또는 방지를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 응집을 억제 또는 방지하기 위한 제약 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

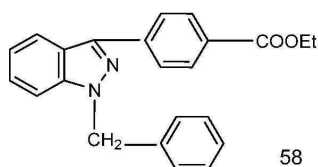
[0002] 본 출원은 2016년 7월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/362,113에 대해 35 U.S.C. § 119(e)에 따라 우선권을 주장하며, 상기 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명은 일반적으로 혈소판 응집의 억제제로서 유용한 비시클릭 헥테로아릴 치환된 화합물에 관한 것이다. 비시클릭 헥테로아릴 치환된 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 혈전색전성 장애를 예방 또는 치료하는데 유용한, 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함

유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 혈전색전성 질환은, 항응고제 예컨대 와파린 (쿠마딘(COUMADIN)®), 헤파린, 저분자량 헤파린 (LMWH), 합성 펜타사카라이드, 및 항혈소판제 예컨대 아스피린 및 클로피도그렐 (플라빅스(PLAVIX)®)의 이용가능성에도 불구하고, 선진국에서의 주요 사망 원인으로 남아있다.
- [0005] 현행 항혈소판 요법에는 증가된 출혈 위험성 뿐만 아니라 부분 효능 (20 내지 30% 범위의 상대적인 심혈관 위험 감소)을 포함한 한계가 있다. 따라서, 광범위한 혈전색전성 장애의 예방 및 치료를 위한, 안전하고 효과적인 경구 또는 비경구 항혈전제를 발견 및 개발하는 것이 중요한 목표로 남아있다.
- [0006] 알파-트롬빈은 혈소판 응집 및 탈과립화의 가장 강력한 공지된 활성화제이다. 혈소판의 활성화는 아테롬성혈전성 혈관 폐쇄에 인과적으로 연루되어 있다. 트롬빈은 프로테아제 활성화 수용체 (PAR)로 명명된 G-단백질 커플링된 수용체를 절단함으로써 혈소판을 활성화시킨다. PAR은 N-말단 세포의 도메인에 존재하는 그 자체의 잠재 리간드를 제공하며, 이는 단백질분해적 절단에 의해 드러나고, 후속적으로 수용체에 분자내 결합하여 신호전달을 유도한다 (테더링된 리간드 메카니즘; Coughlin, S.R., Nature, 407:258-264 (2000)). 단백질분해 활성화 시 새롭게 형성되는 N-말단의 서열을 모방하는 합성 펩티드는, 수용체 절단과는 독립적인 신호전달을 유도할 수 있다. 혈소판은 아테롬성혈전성 사건의 핵심 수행자이다. 인간 혈소판은, 통상적으로 PAR1 및 PAR4로 지칭되는 적어도 2종의 트롬빈 수용체를 발현한다. PAR1의 억제제는 광범위하게 연구되어 왔으며, 보라팍사르 및 아토팍사르를 포함한 여러 화합물이 후기 임상 시험까지 진행된 바 있다. 최근, ACS 환자에서의 트레이서 (TRACER) III상 시험에서, 보라팍사르는 심혈관 사건을 유의하게 감소시키지 못했으며, 주요 출혈 위험을 유의하게 증가시켰다 (Tricoci, P. et al., N. Eng. J. Med., 366(1):20-33 (2012)). 따라서, 증가된 효능 및 감소된 출혈 부작용을 갖는 새로운 항혈소판제를 발견하는 것이 필요하다.
- [0007] PAR4 억제제의 전임상 연구에 대한 여러 초기 보고서가 존재한다. 문헌 [Lee, F-Y. et al., "Synthesis of 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)indazole Analogues as Novel Antiplatelet Agents", J. Med. Chem., 44(22):3746-3749 (2001)]은 초록에서 하기 화합물이 "선택적이고 강력한 억제제 또는 프로테아제-활성화 수용체 유형 4 (PAR4)-의존성 혈소판 활성화인 것으로 밝혀졌음"을 개시하고 있다.



- [0008]
- [0009] 화합물 58은 문헌 [Wu, C-C. et al., "Selective Inhibition of Protease-activated Receptor 4-dependent Platelet Activation by YD-3", Thromb. Haemost., 87:1026-1033 (2002)]에서 YD-3으로도 지칭된다. 또한, 문헌 [Chen, H.S. et al., "Synthesis and antiplatelet activity of ethyl 4-(1-benzyl-1H-indazol-3-yl)benzoate (YD-3) derivatives", Bioorg. Med. Chem., 16:1262-1278 (2008)]을 참조한다.
- [0010] EP1166785 A1 및 EP0667345는 혈소판 응집의 억제제로서 유용한 다양한 피라졸 유도체를 개시하고 있다.
- [0011] PCT 공개 WO 2013/163279, WO 2013/163244, 및 WO 2013/163241은 혈소판 응집의 억제제로서 유용한 다양한 PAR4 길항제를 개시하고 있다.
- [0012] 혈소판 응집의 억제제로서 유용한 화합물이 여전히 필요하다.
- [0013] 본 출원인은 PAR4 억제제로서 활성을 갖는 강력한 화합물을 발견하였다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한, 바람직한 효력, 안정성, 생체이용률, 치료 지수 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

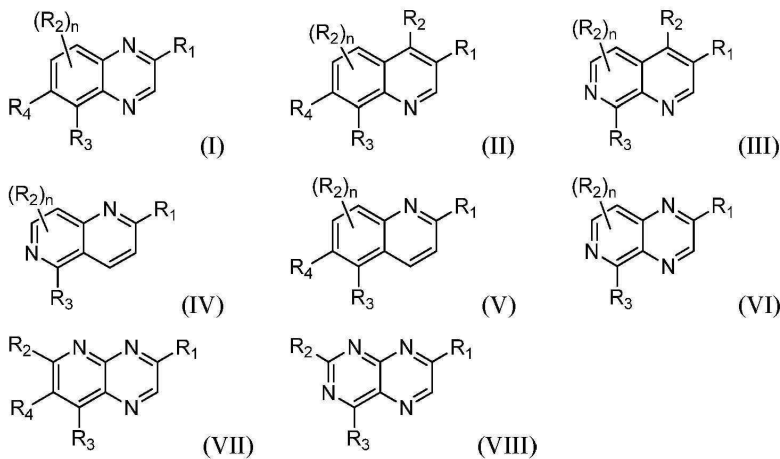
발명의 내용

- [0014] 본 발명에 따른 비시클릭 헤테로아릴 치환된 화합물은 감마-트롬빈 유발된 혈소판 응집 검정에서 혈소판 응집을 억제하는 PAR4 길항제인 것으로 밝혀졌다.
- [0015] 따라서, 본 발명은, PAR4 길항제이며 혈소판 응집의 선택적 억제제로서 유용한 비시클릭 헤테로아릴 치환된 화합물 (그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물 포함)을 제공한다.

- [0016] 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 또한 제공한다.
- [0017] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물 중 적어도 1종을 포함하는 제약 조성물을 또한 제공한다.
- [0018] 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 또한 제공한다.
- [0019] 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 또한 제공한다.
- [0020] 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 용도를 또한 제공한다.
- [0021] 본 발명의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 본 발명의 제1 측면은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII) 중 1종 이상의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0023]

[0024] 여기서

- [0025] R₁은 F, Cl, -OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 플루오로시클로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 플루오로알콕시, C₂₋₄ 히드록시알콕시, C₃₋₆ 시클로알콕시, (C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₃ 알킬렌), (C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₃ 플루오로알킬렌), (C₁₋₃ 듀테로알콕시)-(C₁₋₃ 듀테로알킬렌), (C₁₋₃ 플루오로알콕시)-(C₁₋₃ 알킬렌), (C₁₋₃ 플루오로알콕시)-(C₁₋₃ 플루오로알킬렌), -(CH₂)₁₋₃O(페닐), -(CH₂)₁₋₃NR_aR_a, -C(O)O(C₁₋₆ 알킬), -C(O)NR_aR_a, -C(O)NR_bR_b, -NH₂, -NH(C₁₋₆ 알킬), -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NH(C₁₋₆ 히드록시알킬), 아제티디닐, 피롤리디닐, 푸라닐, 피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, -S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -S(O)₂NR_aR_a, C₁₋₃ 알킬티오, 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬티오이고;

- [0026] R₂는 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₃₋₇ 플루오로시클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시, C₁₋₃ 알킬티오, C₁₋₃ 플루오로알킬티오, (C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₃ 알킬렌), (C₁₋₃ 플루오로알콕시)-(C₁₋₃ 알킬렌), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₆ 알킬), -C(O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(O)O(C₁₋₆ 알킬), -C(O)NH(CH₂CH₂O(C₁₋₃ 알킬)), -C(O)NR_bR_b, -C(O)(피페리디닐), -CH(OH)(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH(OH)(페닐), -CH(OH)(피리디닐), -S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -S(O)₂NR_aR_a, 또는 페닐, 5- 내지 6-원 헤테로아릴, 및 5- 내지 7-원 헤테로시클릴로부터 선택된 시클릭 기이고,

여기서 상기 시클릭 기는 F, Cl, 히드록시, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 시클로프로필, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환기로 치환되고;

[0027] R₃은 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조[b]티오펜, 벤조[d]이미다졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 이미다졸 [1,2-a]피리디닐, 티아졸로[4,5-b]피리디닐, 티아졸로[4,5-c]피리디닐, 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 티아졸로 [5,4-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸릴, 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸라닐, 4,5,6,7-테트라히드 로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헵타[d]티아졸릴, 5,6-디히드로-4H-시클로헵타[d] 티아졸릴, 인돌리지닐, 피콜로[1,2-a]피리미디닐, 6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 6,7-디히드로-5H-이미 다조[2,1-b][1,3]옥사지닐, 4,5,6,7-테트라히드로벤조티오펜, 푸로[3,2-b] 피리디닐, 및 푸로[2,3-b]피리디닐 로부터 선택된 비시클릭 기이고, 각각의 비시클릭 기는 0 내지 3개의 R_{3a}로 치환되고;

[0028] R_{3a}는 각 경우에 독립적으로

[0029] (i) F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₆ 플루오로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₆ 히드록시-듀테로알킬, C₁₋₆ 히드록시 -플루오로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 플루오로시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테 로시클릴, -CH(OH)R_y (여기서 R_y는 C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴임); (C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₃ 알킬렌), -(CH₂)₁₋₃NR_aR_a, -(CH₂)₁₋₃NHS(O)₂(아릴), -O(CH₂)₁₋₃(아릴), -O(CH₂)₁₋₃(티아졸릴), -O(CH₂)₁₋₃(옥사졸리디노닐), -O(CH₂)₁₋₃(아미노 이속사졸릴), -O(CH₂)₁₋₃(페닐로 치환된 이미다졸릴), C₁₋₆ 히드록 시알콕시, (C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₆ 알콕시), -O(CH₂)₁₋₄O(아릴), -O(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₃(아릴), -O(CH₂)₁₋₄NR_aR_a, -O(CH₂)₁₋₃CHR_aNR_a(메톡시 피리미디닐), -O(CH₂)₁₋₄NHS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₄NHS(O)₂(아릴), -O(CH₂)₁₋₄C(O)OH, -O(CH₂)₁₋₄C(O)O(C₁₋₆ 알킬), -O(CH₂)₁₋₄C(O)NR_a(CH₂)₀₋₃(아릴), -O(CH₂)₁₋₄C(O)NR_a(CH₂)₀₋₃(헤테로아릴), -O(CH₂)₁₋₄C(O)(모르폴 리닐), -O(CH₂)₁₋₄OC(O)O(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₃CHR_aOC(O)NR_a(CH₂)₁₋₄C(O)NR_aR_a, -CH₂CHR_dOC(O)NR_a(헤테로아릴), -O(CH₂)₁₋₄OC(O)NR_a(헤테로아릴), -O(아릴로 치환된 이미다졸릴), -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₆ 알킬), -NR_aC(O)(푸라 닐), -NR_aC(O)(피라닐), -NR_aC(O)O(C₁₋₆ 알킬), -NR_aC(O)O(CH₂)₁₋₄(아릴), -O(CH₂)₁₋₄NR_aC(O)O(C₁₋₆ 알킬), -O(CH₂)₁₋₄NR_aC(O)O(CH₂)₀₋₄(테트라히드로피라닐), -O(CH₂)₁₋₄NR_aC(O)O(CH₂)₀₋₄(아릴), -O(CH₂)₁₋₄NR_aC(O)O(CH₂)₀₋₄(헤테로아릴), 또는 -O(CH₂)₁₋₄NR_aC(O)O(CH₂)₀₋₄(테트라히드로푸라닐)이며, 여기서 각각의 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 3- 내지 6- 원 헤테로시클릴은 F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시, -OCF₃, -OCHF₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆ 알킬), -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), C₁₋₃ 히드록시알콕시, 페닐, -CONR_cR_c, 및 -S(O)₂NR_cR_c으 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환기로 치환되거나;

[0030] (ii) -CH(OH)CR_bR_iR_j이며, 여기서 R_b 및 R_i는 독립적으로 H, F, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 플루오로알콕시이거나, 또는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C₃₋₈ 시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로 시클릴 고리를 형성하고; R_j는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₅ 플루오로알킬, (C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₃ 알킬렌), C₃₋₈ 시클로알킬, C₃₋₈ 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나;

[0031] (iii) -O(CH₂)₁₋₄NR_aS(O)₂(C₁₋₄ 알킬) 또는 -O(CH₂)₁₋₄NR_aS(O)₂R_w이며, 여기서 R_w는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각 은 F, Cl, 시아노, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, -OCF₃, -OCHF₂, 및 C₁₋₃ 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0032] (iv) -O(CH₂)₁₋₄OC(O)NR_aR_x, -OCH(R_d)(CH₂)₁₋₃OC(O)NR_aR_x, -OCR_dR_d(CH₂)₁₋₃OC(O)NR_aR_x, -O(CH₂)₁₋₃CH(R_d)OC(O)NR_aR_x, -O(CH₂)₁₋₃CR_dR_dOC(O)NR_aR_x, -OCH(R_d)CH(R_d)(CH₂)₀₋₂OC(O)NR_aR_x, 또는 -OCR_dR_dCR_dR_d(CH₂)₀₋₂OC(O)NR_aR_x이며, 여기서 R_x 는 H, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 -CH₂(헤테로아릴)로부터 선택되고, 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₆ 히드록시-듀테로알킬, C₁₋₆ 히드록시알콕시, C₁₋₆ 히드록시-플루오로알콕시, C₁₋₃ 알콕시, -C(O)OH, -(CH₂)₀₋₃C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃OP(O)(OH)₂, -CH₂(모르폴리닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₆ 알킬), -C(O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(O)NR_a(C₁₋₆ 히드록시알 킬), -C(O)NR_bR_b, -S(O)₂NR_aR_a, -NH₂, -NH(C₁₋₆ 알킬), -NR_a(C₁₋₆ 히드록시알킬), -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NR_aC(O)(C₁₋₆ 알

킬), $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ (클로로, 플루오로페닐), $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a(\text{CH}_2)_{0-1}$ (히드록시메틸옥세타닐), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a(\text{CH}_2)_{0-1}$ (히드록시메틸 C_{3-6} 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a(\text{CH}_2)_{0-1}$ (히드록시 C_{3-6} 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (히드록시피페리디닐), $-\text{C}(\text{O})$ (히드록시피롤리디닐), $-\text{C}(\text{O})$ (히드록시메틸피롤리디닐), $-\text{C}(\text{O})$ (모르폴리닐), $-\text{C}(\text{O})$ (히드록시메틸모르폴리닐), 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸 트리아졸릴, 및 옥사졸리디노닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0033] R_1 는 H, F, Cl, 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0034] R_a 는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 플루오로알킬이고;

[0035] 2개의 R_b 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1 내지 2개의 질소 원자 및 0-1개의 산소 또는 황 원자를 갖는 4- 내지 7-원 헤테로시클로 고리를 형성하고;

[0036] R_c 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 히드록시알킬이거나, 또는 2개의 R_c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 헤테로시클릴 또는 비시클릭 헤테로시클릴을 형성하고;

[0037] R_d 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, $(\text{C}_{1-4}$ 알콕시)-(C_{1-3} 알킬렌), $(\text{C}_{1-2}$ 플루오로알콕시)-(C_{1-2} 알킬렌), $(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬)-(C_{0-2} 알킬렌), 아릴(C_{1-2} 알킬렌), 헤테로아릴(C_{1-2} 알킬렌), 아릴옥시-(C_{1-2} 알킬렌), 아릴- CH_2O -(C_{1-2} 알킬렌), 또는 헤테로아릴옥시-(C_{1-2} 알킬렌)이고;

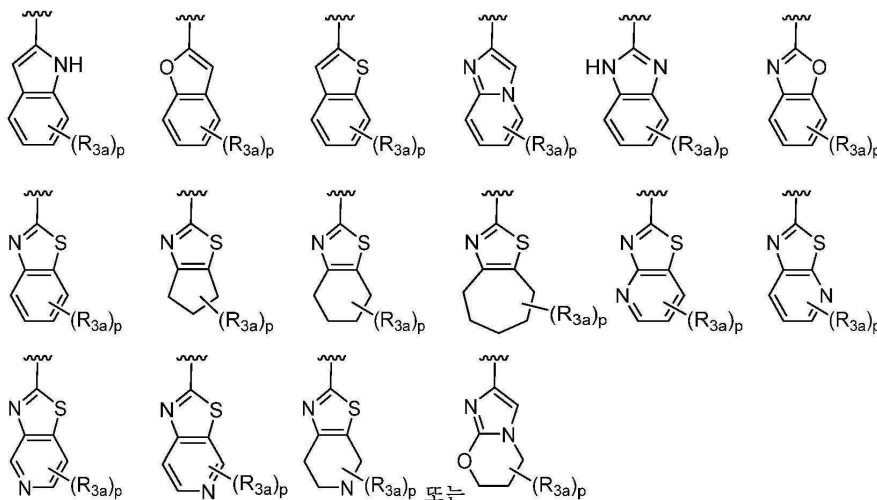
[0038] n 은 0, 1, 또는 2이다.

[0039] 한 실시양태는

[0040] R_1 은 $-\text{OH}$, C_{1-2} 알킬, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{CD}_2\text{OCD}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}$ (페닐), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, 시클로프로필, 푸라닐, 또는 $-\text{O}$ (시클로프로필)이고;

[0041] R_2 는 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (피페리디닐), $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{CH}(\text{OH})$ (시클로프로필), $-\text{CH}(\text{OH})$ (페닐), $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 또는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이고;

[0042] R_3 은



[0043]

[0044] 이고;

[0045] R_{3a} 는 각 경우에 독립적으로

- [0046] (i) F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CHFC(CH₃)₃, 시클로프로필, -CH₂OH, -CD₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -CD(OH)C(CH₃)₃, -CH(OH)CF₃, -CH(OH)CH₂CF₃, -CH(OH)(시클로프로필), -CH(OH)(메틸시클로프로필), -CH(OH)(트리플루오로메틸시클로프로필), -CH(OH)(페닐로 치환된 시클로프로필), -CH(OH)(시클로부틸), -CH(OH)(메톡시시클로부틸), -CH(OH)(에톡시카르보닐시클로부틸), -CH(OH)(트리플루오로메틸시클로부틸), -CH(OH)(히드록시메틸시클로부틸), -CH(OH)(페닐로 치환된 시클로부틸), -CH(OH)(시클로헥실), -CH(OH)(메틸시클로헥실), -CH(OH)(페닐), -CH(OH)(이소프로필페닐), -CH(OH)(트리플루오로메틸페닐), -CH(OH)(플루오로, 메톡시페닐), -CH(OH)(피리디닐), -CH(OH)(티아졸릴), -CH(OH)(테트라히드로피라닐), -CH(OH)(메틸테트라히드로피라닐), -CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHS(O)₂(페닐), 또는 -CH(OH)CH₂(페닐);
- [0047] (ii) -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂(페닐), -OCH₂(티아졸릴), -OCH₂(옥사졸리디노닐), -OCH₂(아미노 이속사졸릴), -OCH₂(페닐로 치환된 이마다졸릴), -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₃, -OCH(CH₃)CH(OH)CH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂O(페닐), -OCH₂CH₂OCH₂(페닐), -OCH₂CH₂NH(CH₃), -OCH₂CH(CH₃)NH(메톡시 피리미디닐), -OCH₂C(O)OH, -OCH₂C(O)OCH₃, -OCH₂C(O)OCH₂CH₃, -OCH₂C(O)OC(CH₃)₃, -OCH₂C(O)NH(페닐), -OCH₂C(O)NHCH₂(페닐), -OCH₂C(O)(모르폴리닐), -OCH₂CH₂CH₂C(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH₂OC(O)OCH₃, -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHCH₂CH₂C(O)NH₂, -OCH₂CH(CH₂CH₃)OC(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH(CH₂OCH₃)OC(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH(CH₂OC(CH₃)₃)OC(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH(CH₂OCH₂(페닐))OC(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NH(피리미디닐), 또는 -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NH(메틸 피리미디닐);
- [0048] (iii) -C(O)OH, -C(O)OCH₃, 또는 -C(O)OC(CH₃)₃;
- [0049] (iv) -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)OCH₂(페닐), -NHC(O)OCH₂(테트라히드로푸라닐), 또는 -NHC(O)O(테트라히드로피라닐);
- [0050] (v) -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, -OCH₂CH₂NHC(O)O(테트라히드로피라닐), -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₂(페닐), -OCH₂CH₂NHC(O)O(메톡시페닐), -OCH₂CH₂NHC(O)O(테트라히드로푸라닐), -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₂(테트라히드로푸라닐), -OCH₂CH₂NHC(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH₂N(CH₃)C(O)NH(메틸피리미디닐), 또는 -OCH₂CH(CH₃)OC(O)OCH₂(아미노피리디닐);
- [0051] (vi) -OCH₂CH₂NHS(O)₂CH₃ 또는 -OCH₂CH₂NHS(O)₂R_w (여기서 R_w는 페닐 또는 피리디닐이고, 각각은 F, Cl, 및 -CH₃으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환됨); 또는
- [0052] (vii) -OCH₂CH₂OC(O)NHR_z, -OCH(CH₃)CH₂OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH(CH₃)CH(CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂O(이소부틸))OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂OCH₃)OC(O)NHR_z, 또는 -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NHR_z이며, 여기서 R_z는 H, -CH₂CF₃, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 벤조[d]옥사졸로닐, -CH₂(피라졸릴), -CH₂(이미다졸릴), 또는 -CH₂(피리디닐)이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CD₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂(모르폴리닐), -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -OCH₂CF₂OH, -OCH₂CF₂CH₂OH, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂CH₂OH), -C(O)NH(CH₂CH(CH₃)OH), -C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂CH₂OH), -C(O)NH(CH₂CH₂C(CH₃)₂OH), -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)NHCH₂(히드록시메틸옥세타닐), -C(O)NH(히드록시메틸시클로부틸), -C(O)NHCH₂(히드록시시클로부틸), -C(O)NHCH₂(히드록시메틸시클로부틸), -C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OP(O)(OH)₂, -C(O)(히드록시피리디닐), -C(O)(히드록시피롤리디닐), -C(O)(히드록시메틸피롤리디닐), -C(O)(모르폴리닐), -C(O)(히드록시메틸모르폴리닐), -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)(클로로, 플루오로페닐), -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -N(CH₃)S(O)₂CH₃, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오펜, 메틸 트리아졸릴, 및 옥사졸리디노닐로

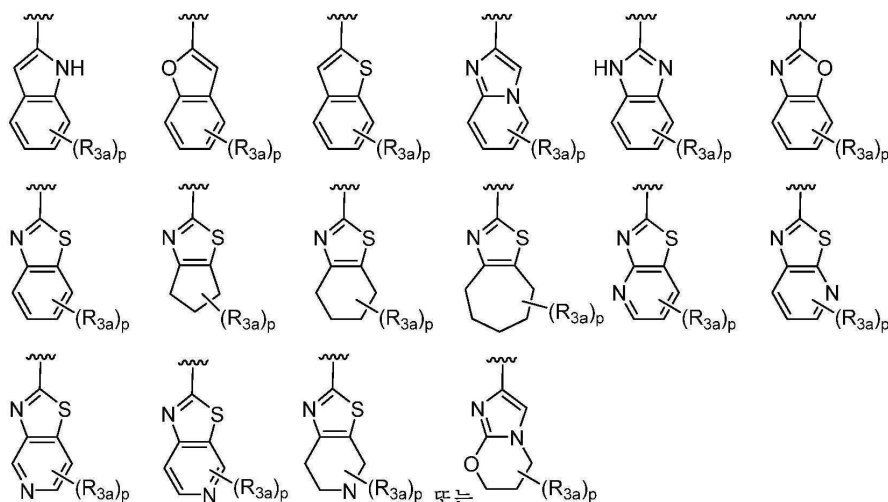
부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0053] R_4 는 H, F, 또는 $-CH_3$ 이고;

[0054] p 는 0, 1, 2, 또는 3인

[0055] 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0056] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_3 은



[0057]

이고;

[0058]

[0059] p 는 0, 1, 2, 또는 3이고; R_{3a} 는 제1 측면에 정의되어 있는 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_4 는 H, F, 또는 $-CH_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0060] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0061] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0062] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0063] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (II)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0064] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (III)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0065] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (IV)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

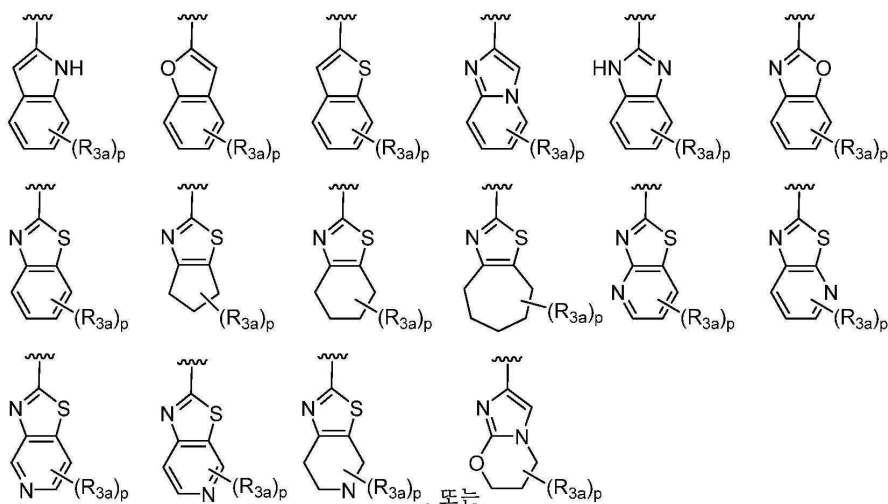
[0066] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (V)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0067] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (VI)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0068] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (VII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0069] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0070] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_3 은

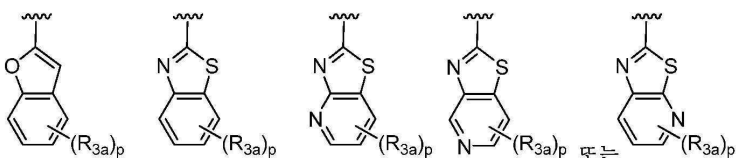


[0071]

[0072] 이고;

[0073] p 는 0, 1, 2, 또는 3이고; R_{3a} 는 제1 측면에 정의되어 있는 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_4 는 H, F, 또는 $-CH_3$ 인 화합물이 포함된다.

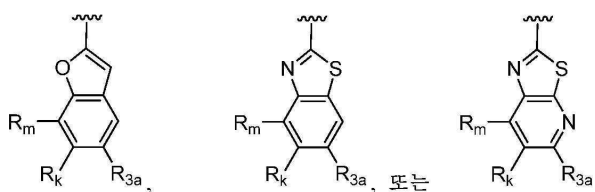
[0074] 한 실시양태는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서는 R_3 은



[0075]

[0076] 이고; p 는 0, 1, 2, 또는 3이고; R_{3a} 는 제1 측면에 정의되어 있는 화합물이 포함된다.

[0077] 한 실시양태는 R_3 은

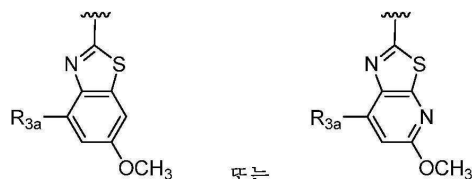


[0078]

[0079] 이고;

[0080] R_m 은 H 또는 Cl이고; R_k 는 H 또는 F이고; R_1 , R_2 , R_{3a} , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0081] 한 실시양태는 R₃은



[0082]

[0083] 이고;

[0084] R₁, R₂, R_{3a}, R₄, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0085] 한 실시양태는 R₁은 -OH, C₁₋₂ 알킬, -CHFCH₃, -CH=CH₂, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₂ 플루오로알콕시, -OCH₂CH₂OH, -CH₂O(C₁₋₂ 알킬), -CD₂OD₃, -CH₂OCHF₂, -CF₂OCH₃, -CH₂O(페닐), -CH(CH₃)OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂CH₂OH), -C(O)OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, 시클로프로필, 푸라닐, 또는 -O(시클로프로필)이고; R₂, R₃, R₄, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R₁은 -CH₂OCH₃, -OCH₃, 또는 -OCHF₂인 화합물이 포함된다.

[0086] 한 실시양태는 각 경우에, R₂는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)(피페리딘), -C(O)OCH₃, -C(O)NH(CH₂CH₂OCH₃), -CH(OH)(시클로프로필), -CH(OH)(페닐), -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, 또는 -C≡CH이고; R₁, R₃, R₄, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R₂는 F, Cl, -CN, -CH₃, 또는 -CH₂OH인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R₂는 -CH₃인 화합물이 포함된다.

[0087] 한 실시양태는 R₄는 H, F, 또는 -CH₃이고; R₁, R₂, R₃, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (V), 및 (VII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R₄는 H 및 F인 화합물이 포함된다. R₄는 H인 이 화합물이 또한 포함된다.

[0088] 한 실시양태는 R_{3a}는 각 경우에 독립적으로, (i) F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CHFC(CH₃)₃, 시클로프로필, -CH₂OH, -CD₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -CD(OH)C(CH₃)₃, -CH(OH)CF₃, -CH(OH)CH₂CF₃, -CH(OH)(시클로프로필), -CH(OH)(메틸시클로프로필), -CH(OH)(트리플루오로메틸시클로프로필), -CH(OH)(페닐로 치환된 시클로프로필), -CH(OH)(시클로부틸), -CH(OH)(메톡시시클로부틸), -CH(OH)(에톡시카르보닐시클로부틸), -CH(OH)(트리플루오로메틸시클로부틸), -CH(OH)(히드록시메틸시클로부틸), -CH(OH)(페닐로 치환된 시클로부틸), -CH(OH)(시클로헥실), -CH(OH)(메틸시클로헥실), -CH(OH)(페닐), -CH(OH)(이소프로필페닐), -CH(OH)(트리플루오로메틸페닐), -CH(OH)(플루오로, 메톡시페닐), -CH(OH)(피리디닐), -CH(OH)(티아졸릴), -CH(OH)(테트라히드로피라닐), -CH(OH)(메틸테트라히드로피라닐), -CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHS(O)₂(페닐), 또는 -CH(OH)CH₂(페닐); (ii) -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂(페닐), -OCH₂(티아졸릴), -OCH₂(옥사졸리디노닐), -OCH₂(아미노 이속사졸릴), -OCH₂(페닐로 치환된 이미다졸릴), -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₃, -OCH(CH₃)CH(OH)CH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂O(페닐), -OCH₂CH₂OCH₂(페닐), -OCH₂CH₂NH(CH₃), -OCH₂CH(CH₃)NH(메톡시 피리미디닐), -OCH₂C(O)OH, -OCH₂C(O)OCH₃, -OCH₂C(O)OCH₂CH₃, -OCH₂C(O)OC(CH₃)₃, -OCH₂C(O)NH(페닐), -OCH₂C(O)NHCH₂(페닐), -OCH₂C(O)(모르폴리닐), -OCH₂CH₂CH₂C(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH₂OC(O)OCH₃, -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHCH₂CH₂C(O)NH₂, -OCH₂CH(CH₂CH₃)OC(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH(CH₂OCH₃)OC(O)NH(피리디닐), -OCH₂CH(CH₂OC(CH₃)₃)OC(O)NH(피리디닐),

$-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{페닐}))\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리미디닐})$, 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{메틸 피리미디닐})$; (iii)
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; (iv) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{페닐})$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{테트라히드로푸라닐})$, 또는 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{테트라히드로피라닐})$; (v) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{테트라히드로피라닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{메톡시페닐})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{메틸피리미디닐})$, 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{아미노피리디닐})$; (vi) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$
 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_w$ (여기서 R_w 는 페닐 또는 피리디닐이고, 각각은 F, Cl, 및 $-\text{CH}_3$ 으로부터 독립적으로 선택
 된 0 내지 2개의 치환기로 치환됨); 또는 (vii) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{O}(\text{이소부틸}))(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$ 이며, 여기서 R_z 는
 H, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐,
 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 벤조[d]옥사졸로닐, $-\text{CH}_2(\text{피라졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{이미다}$
 $\text{졸릴})$, 또는 $-\text{CH}_2(\text{피리디닐})$ 이고, 각각은 F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CD}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2(\text{모르폴리닐})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{히드록시메틸옥세타닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{히드록시메틸시클로부틸})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{히드록시시클로부틸})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{히드록시메틸시클로부틸})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{히드록시피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{히드록}$
 $\text{시피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{히드록시메틸피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{모르폴리닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{히드록시메틸모르폴리닐})$, $-\text{NH}_2$,
 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{클로로, 플루오로페닐})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 피롤리디닐, 모르
 폴리닐, 티오펜, 메틸 트리아졸릴, 및 옥사졸리디노닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환
 되고; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI),
 (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0089]

한 실시양태는, R_3 은 (i) F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}(\text{CH}_3)_3$, 시클로프로필, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CD}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CD}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{시클로프로필})$,
 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{메틸시클로프로필})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{트리플루오로메틸시클로프로필})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{페닐로 치환된 시클로프로필})$,
 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{메톡시시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{에톡시카르보닐시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{트리플루오로}$
 $\text{메틸시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{히드록시메틸시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{페닐로 치환된 시클로부틸})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{시클로헥}$
 $\text{실})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{메틸시클로헥실})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{페닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{이소프로필페닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{트리플루오로메틸페닐})$,
 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{플루오로, 메톡시페닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{피리디닐})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{티아졸릴})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{테트라히드로피라닐})$,
 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{메틸테트라히드로피라닐})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2(\text{페닐})$, 또는 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{페닐})$; (ii)
 $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2(\text{티아졸릴})$, $-\text{OCH}_2(\text{옥사졸리디노닐})$, $-\text{OCH}_2(\text{아미}$
 $\text{노 이속사졸릴})$, $-\text{OCH}_2(\text{페닐로 치환된 이미다졸릴})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{메톡시 피리미디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{페닐})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})(\text{모르폴리닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{피리디닐})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}$

(피리디닐), $-OCH_2CH(CH_2OCH_2(페닐))OC(O)NH(피리디닐)$, $-OCH_2CH(CH_2OCH_2CH(CH_3)_2)OC(O)NH(피리미디닐)$, 또는 $-OCH_2CH(CH_2OCH_2CH(CH_3)_2)OC(O)NH(메틸 피리미디닐)$; (iii) $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, 또는 $-C(O)OC(CH_3)_3$; (iv) $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_2(페닐)$, $-NHC(O)OCH_2(테트라히드로푸라닐)$, 또는 $-NHC(O)O(테트라히드로피라닐)$; (v) $-OCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $-OCH_2CH_2NHC(O)O(테트라히드로피라닐)$, $-OCH_2CH_2NHC(O)OCH_2(페닐)$, $-OCH_2CH_2NHC(O)O(메톡시페닐)$, $-OCH_2CH_2NHC(O)O(테트라히드로푸라닐)$, $-OCH_2CH_2NHC(O)OCH_2(테트라히드로푸라닐)$, $-OCH_2CH_2NHC(O)NH(피리디닐)$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)C(O)NH(메틸피리미디닐)$, 또는 $-OCH_2CH(CH_3)OC(O)OCH_2(아미노피리디닐)$; (vi) $-OCH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$ 또는 $-OCH_2CH_2NHS(O)_2R_w$ (여기서 R_w 는 페닐 또는 피리디닐이고, 각각은 F, Cl, 및 $-CH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환됨); 또는 (vii) $-OCH_2CH_2OC(O)NHR_z$, $-OCH(CH_3)CH_2OC(O)NHR_z$, $-OCH_2CH(CH_3)OC(O)NHR_z$, $-OCH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2)_{0-2}OC(O)NHR_z$, $-OCH_2CH(CH_2O(이소부틸))(CH_2)_{0-2}OC(O)NHR_z$, $-OCH_2CH(CH_2CH_3)OC(O)NHR_z$, $-OCH_2CH(CH_2OCH_3)OC(O)NHR_z$, 또는 $-OCH_2CH(CH_2OCH_2CH(CH_3)_2)OC(O)NHR_z$ (여기서 R_z 는 H, $-CH_2CF_3$, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 벤조[d]옥사졸로닐, $-CH_2(피라졸릴)$, $-CH_2(이미다졸릴)$, 또는 $-CH_2(피리디닐)$ 이고, 각각은 F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CD_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2(모르폴리닐)$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-OCH_2CF_2OH$, $-OCH_2CF_2CH_2OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2CH(CH_3)OH)$, $-C(O)NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2C(CH_3)_2CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-C(O)N(CH_3)CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)NHCH_2(히드록시메틸옥세타닐)$, $-C(O)NH(히드록시메틸시클로부틸)$, $-C(O)NHCH_2(히드록시시클로부틸)$, $-C(O)NHCH_2(히드록시메틸시클로부틸)$, $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$, $-C(O)(히드록시피페리디닐)$, $-C(O)(히드록시피롤리디닐)$, $-C(O)(히드록시메틸피롤리디닐)$, $-C(O)(모르폴리닐)$, $-C(O)(히드록시메틸모르폴리닐)$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)(클로로)$, 플루오로페닐, $-NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오펜, 메틸 트리아졸릴, 및 옥사졸리디노닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환됨)로부터 선택된 1개의 R_{3a} 로 치환되고; F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 R_{3a} 로 치환되고; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0090]

한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , R_a , R_b , R_d , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 플루오로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시-뉴테로알킬, C_{1-6} 히드록시-플루오로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 플루오로시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, $-CH(OH)R_y$ (여기서 R_y 는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴임); (C_{1-3} 알콕시)-(C₁₋₃ 알킬렌), $-(CH_2)_{1-3}NR_aR_a$, $-(CH_2)_{1-3}NHS(O)_2(아릴)$, $-O(CH_2)_{1-3}(아릴)$, $-O(CH_2)_{1-3}(티아졸릴)$, $-O(CH_2)_{1-3}(옥사졸리디노닐)$, $-O(CH_2)_{1-3}(아미노 이속사졸릴)$, $-O(CH_2)_{1-3}(페닐로 치환된 이미다졸릴)$, C_{1-6} 히드록시알콕시, (C_{1-3} 알콕시)-(C₁₋₆ 알콕시), $-O(CH_2)_{1-4}(아릴)$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}(아릴)$, $-O(CH_2)_{1-4}NR_aR_a$, $-O(CH_2)_{1-3}CHR_aNR_a$ (메톡시 피리미디닐), $-O(CH_2)_{1-4}NHS(O)_2(C_{1-3} 알킬)$, $-O(CH_2)_{1-4}NHS(O)_2(아릴)$, $-O(CH_2)_{1-4}C(O)OH$, $-O(CH_2)_{1-4}C(O)O(C_{1-6} 알킬)$, $-O(CH_2)_{1-4}C(O)NR_a(CH_2)_{0-3}(아릴)$, $-O(CH_2)_{1-4}C(O)NR_a(CH_2)_{0-3}(헤테로아릴)$, $-O(CH_2)_{1-4}C(O)(모르폴리닐)$, $-O(CH_2)_{1-4}OC(O)O(C_{1-3} 알킬)$, $-O(CH_2)_{1-3}CHR_aOC(O)NR_a(CH_2)_{1-4}C(O)NR_aR_a$, $-CH_2CHR_aOC(O)NR_a(헤테로아릴)$, $-O(CH_2)_{1-4}OC(O)NR_a(헤테로아릴)$, $-O(아릴로 치환된 이미다졸릴)$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-6} 알킬)$, $-NR_aC(O)(푸라닐)$, $-NR_aC(O)(피라닐)$, $-NR_aC(O)O(C_{1-6} 알킬)$, $-NR_aC(O)O(CH_2)_{1-4}(아릴)$, $-O(CH_2)_{1-4}NR_aC(O)O(C_{1-6} 알킬)$, $-O(CH_2)_{1-4}NR_aC(O)O(CH_2)_{0-4}(테트라히드로피라닐)$, $-O(CH_2)_{1-4}NR_aC(O)O(CH_2)_{0-4}(아릴)$, $-O(CH_2)_{1-4}NR_aC(O)O(CH_2)_{0-4}(헤테로아릴)$,

또는 $-O(CH_2)_{1-4}NR_aC(O)O(CH_2)_{0-4}$ (테트라히드로푸라닐)이며, 여기서 각각의 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 3- 내지 6-원 헤테로시클릴은 F, Cl, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 히드록시알콕시, 페닐, $-CONR_cR_c$, 및 $-S(O)_2NR_cR_c$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환기로 치환된 것인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0091] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , R_a , R_b , R_d , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-CH(OH)CR_bR_iR_j$ 이고, 여기서 R_b 및 R_i 는 독립적으로 H, F, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 알콕시이거나, 또는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-8} 시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고; R_j 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-5} 플루오로알킬, (C_{1-3} 알콕시)-(C_{1-3} 알킬렌), C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0092] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , R_a , R_b , R_d , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-O(CH_2)_{1-4}NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬) 또는 $-O(CH_2)_{1-4}NR_aS(O)_2R_w$ 이며, 여기서 R_w 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 및 C_{1-3} 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0093] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , R_a , R_b , R_d , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-O(CH_2)_{1-4}OC(O)NR_aR_x$, $-OCH(R_d)(CH_2)_{1-3}OC(O)NR_aR_x$, $-OCR_dR_d(CH_2)_{1-3}OC(O)NR_aR_x$, $-O(CH_2)_{1-3}CH(R_d)OC(O)NR_aR_x$, $-O(CH_2)_{1-3}CR_dR_dOC(O)NR_aR_x$, $-OCH(R_d)CH(R_d)(CH_2)_{0-2}OC(O)NR_aR_x$, 또는 $-OCR_dR_dCR_dR_d(CH_2)_{0-2}OC(O)NR_aR_x$ 이며, 여기서 R_x 는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 $-CH_2$ (헤테로아릴)로부터 선택되고, 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시-듀테로알킬, C_{1-6} 히드록시알콕시, C_{1-6} 히드록시-플루오로알콕시, C_{1-3} 알콕시, $-C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}OP(O)(OH)_2$, $-CH_2$ (모르폴리닐), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NR_a(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(O)NR_bR_b$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NR_a(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NR_aC(O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NR_aC(O)$ (클로로, 플루오로페닐), $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_a(CH_2)_{0-1}$ (히드록시메틸옥세타닐), $-C(O)NR_a(CH_2)_{0-1}$ (히드록시메틸 C_{3-6} 시클로알킬), $-C(O)NR_a(CH_2)_{0-1}$ (히드록시 C_{3-6} 시클로알킬), $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$, $-C(O)$ (히드록시피페리디닐), $-C(O)$ (히드록시피롤리디닐), $-C(O)$ (히드록시메틸피롤리디닐), $-C(O)$ (모르폴리닐), $-C(O)$ (히드록시메틸모르폴리닐), 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸 트리아졸릴, 및 옥사졸리디노닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0094] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 F, Cl, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHFC(CH_3)_3$, 시클로프로필, $-CH_2OH$, $-CD_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)C(CH_3)_3$, $-CD(OH)C(CH_3)_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH(OH)CH_2CF_3$, $-CH(OH)$ (시클로프로필), $-CH(OH)$ (메틸시클로프로필), $-CH(OH)$ (트리플루오로메틸시클로프로필), $-CH(OH)$ (페닐로 치환된 시클로프로필), $-CH(OH)$ (시클로부틸), $-CH(OH)$ (메톡시시클로부틸), $-CH(OH)$ (에톡시카르보닐시클로부틸), $-CH(OH)$ (트리플루오로메틸시클로부틸), $-CH(OH)$ (히드록시메틸시클로부틸), $-CH(OH)$ (페닐로 치환된 시클로부틸), $-CH(OH)$ (시클로헥실), $-CH(OH)$ (메틸시클로헥실), $-CH(OH)$ (페닐), $-CH(OH)$ (이소프로필페닐), $-CH(OH)$ (트리플루오로메틸페닐), $-CH(OH)$ (플루오로, 메톡시페닐), $-CH(OH)$ (피리디닐), $-CH(OH)$ (티아졸릴), $-CH(OH)$ (테트라히드로피라닐), $-CH(OH)$ (메틸테트라히드로피라닐), $-CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHS(O)_2$ (페닐), 또는 $-CH(OH)CH_2$ (페닐)이고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식

(I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0095] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2$ (페닐), $-OCH_2$ (티아졸릴), $-OCH_2$ (옥사졸리디노닐), $-OCH_2$ (아미노 이속사졸릴), $-OCH_2$ (페닐로 치환된 이미다졸릴), $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH_2CH(OH)CH_3$, $-OCH(CH_3)CH(OH)CH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2O$ (페닐), $-OCH_2CH_2OCH_2$ (페닐), $-OCH_2CH_2NH(CH_3)$, $-OCH_2CH(CH_3)NH$ (메톡시 피리미디닐), $-OCH_2C(O)OH$, $-OCH_2C(O)OCH_3$, $-OCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-OCH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(O)NH$ (페닐), $-OCH_2C(O)NHCH_2$ (페닐), $-OCH_2C(O)$ (모르폴리닐), $-OCH_2CH_2CH_2C(O)NH$ (피리디닐), $-OCH_2CH_2OC(O)OCH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $-OCH_2CH(CH_2CH_3)OC(O)NH$ (피리디닐), $-OCH_2CH(CH_2OCH_3)OC(O)NH$ (피리디닐), $-OCH_2CH(CH_2OC(CH_3)_3)OC(O)NH$ (피리디닐), $-OCH_2CH(CH_2OCH_2CH(CH_3)_2)OC(O)NH$ (피리디닐), $-OCH_2CH(CH_2OCH_2$ (페닐)) $OC(O)NH$ (피리디닐), $-OCH_2CH(CH_2OCH_2CH(CH_3)_2)OC(O)NH$ (피리미디닐), 또는 $-OCH_2CH(CH_2OCH_2CH(CH_3)_2)OC(O)NH$ (메틸 피리미디닐)이고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0096] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, 또는 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 이고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0097] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_2$ (페닐), $-NHC(O)OCH_2$ (테트라히드로푸라닐), 또는 $-NHC(O)O$ (테트라히드로피라닐)이고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0098] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-OCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $-OCH_2CH_2NHC(O)O$ (테트라히드로피라닐), $-OCH_2CH_2NHC(O)OCH_2$ (페닐), $-OCH_2CH_2NHC(O)O$ (메톡시 페닐), $-OCH_2CH_2NHC(O)O$ (테트라히드로푸라닐), $-OCH_2CH_2NHC(O)OCH_2$ (테트라히드로푸라닐), $-OCH_2CH_2NHC(O)NH$ (피리디닐), $-OCH_2CH_2N(CH_3)C(O)NH$ (메틸피리미디닐), 또는 $-OCH_2CH(CH_3)OC(O)OCH_2$ (아미노피리디닐)이고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

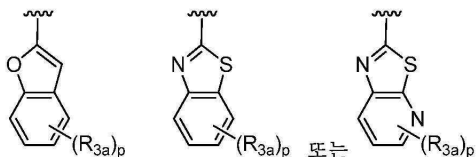
[0099] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-OCH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$ 또는 $-OCH_2CH_2NHS(O)_2R_w$ 이며, 여기서 R_w 는 페닐 또는 피리디닐이고, 각각은 F, Cl, 및 $-CH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; p 는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0100] 한 실시양태는, R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_4 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있으며, 단 적어도 1개의 R_{3a} 는 $-OCH_2CH_2OC(O)NHR_z$, $-OCH(CH_3)CH_2OC(O)NHR_z$, $-OCH_2CH(CH_3)OC(O)NHR_z$, $-OCH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2)_{0-2}OC(O)NHR_z$, $-OCH_2CH(CH_2O$ (이소부틸)) $(CH_2)_{0-2}OC(O)NHR_z$, $-OCH_2CH(CH_2CH_3)OC(O)NHR_z$, $-OCH_2CH(CH_2OCH_3)OC(O)NHR_z$, 또는 $-OCH_2CH(CH_2OCH_2CH(CH_3)_2)OC(O)NHR_z$ 이며, 여기서 R_z 는 H, $-CH_2CF_3$, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 벤조[d]옥사졸로닐, $-CH_2$ (피라졸릴), $-CH_2$ (이미다졸릴), 또는 $-CH_2$ (피리디닐)이고, 각각은 독립적으로 F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CD_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2$ (모르폴리닐), $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-OCH_2CF_2OH$,

$-OCH_2CF_2CH_2OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2CH(CH_3)OH)$, $-C(O)NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2C(CH_3)_2CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-C(O)N(CH_3)CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)NHCH_2$ (히드록시메틸옥세타닐), $-C(O)NH$ (히드록시메틸시클로부틸), $-C(O)NHCH_2$ (히드록시시클로부틸), $-C(O)NHCH_2$ (히드록시메틸시클로부틸), $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OP(O)(OH)_2$, $-C(O)$ (히드록시피페리디닐), $-C(O)$ (히드록시피롤리디닐), $-C(O)$ (히드록시메틸피롤리디닐), $-C(O)$ (모르폴리닐), $-C(O)$ (히드록시메틸모르폴리닐), $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)$ (클로로, 플루오로페닐), $-NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸 트리아졸릴, 및 옥사졸리디노닐로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; p는 1, 2, 또는 3인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

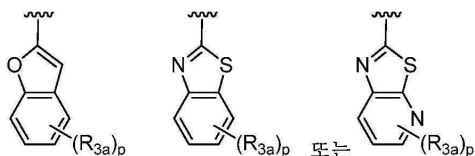
[0101] 한 실시양태는, R_3 은 0 내지 1개의 R_{3a} 로 치환된 것인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), 또는 (VIII)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_3 은 비치환된 것인 화합물이 포함된다.

[0102] 한 실시양태는, R_1 은 $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, 또는 $-CH_2OCH_3$ 이고; R_2 는 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이고;



[0103] R_3 은 이고; R_4 , R_{3a} , 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0104] 한 실시양태는, R_1 은 $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CHF_2$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-NH(CH_3)$ 이고; R_2 는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 또는 $-OCH_3$ 이고;



[0105] R_3 은 이고; R_{3a} 는 각 경우에 독립적으로 F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH(OH)$ (트리플루오로메틸시클로부틸), $-OCH_2CH(CH_3)OC(O)NHR_z$, 또는 $-OCH(CH_3)CH(CH_3)OC(O)NHR_z$ 이며, 여기서 R_z 는 피리디닐, 피리미디닐, 또는 벤조[d]옥사졸로닐이고, 각각은 F, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, 및 $-OCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; R_4 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (II)의 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 제공한다.

[0106] 한 실시양태는 R_3 은 인돌릴인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서는 2-(디플루오로메톡시)-5-(1H-인돌-2-일)-7-메틸퀴녹살린 (5)으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 포함된다.

[0107] 한 실시양태는 실시예 중 1개, 보다 바람직하게는, 실시예 1 내지 837, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[0108] 한 실시양태는 R_3 은 벤조푸라닐인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 하기로부터 선택된 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다:

[0109] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린 (1);

[0110] 2-(디플루오로메톡시)-5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린 (2);

- [0111] 2-(디플루오로메톡시)-5-(4,5-디메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린 (6);
- [0112] 5-(7-클로로벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린 (37);
- [0113] 2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트 (38);
- [0114] N-(2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (39);
- [0115] 2-(디플루오로메톡시)-5-(7-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린 (41);
- [0116] 2-(디플루오로메톡시)-5-(4-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린 (42);
- [0117] 5-(4-(벤질옥시)벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린 (43);
- [0118] 5-(5-(벤질옥시)벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린 (44);
- [0119] 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)에틸카르바메이트 (46);
- [0120] tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)아세테이트 (49);
- [0121] 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)-N-메틸에탄아민 (54);
- [0122] 2-메톡시-5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린 (56);
- [0123] 5-(6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린 (120);
- [0124] 5-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린 (121);
- [0125] 5-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린 (122);
- [0126] 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트 (123);
- [0127] (8-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올 (124);
- [0128] (8-(6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올 (125);
- [0129] 2-((6-플루오로-2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트 (126);
- [0130] 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸-2-비닐퀴녹살린 (131);
- [0131] 5-(벤조푸란-2-일)-2-에틸-7-메틸퀴녹살린 (132);
- [0132] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-8-메틸퀴녹살린 (133);
- [0133] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(푸란-3-일)-7-메틸퀴녹살린 (135);
- [0134] 5-(벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린 (175);
- [0135] 메틸 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트 (176);
- [0136] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(1-메톡시에틸)-7-메틸퀴녹살린 (184);
- [0137] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린 (195);
- [0138] 및 5-(벤조푸란-2-일)-2-에톡시-7-메틸퀴녹살린 (661).
- [0139] 한 실시양태는 R₃은 벤조[b]티오펜인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 5-(벤조[b]티오펜-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린 (40)으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0140] 한 실시양태는 R₃은 벤조[d]이미다졸인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 5-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린 (47); 및 2-(디플루오로메톡시)-5-(5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린 (50)으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

- [0141] 한 실시양태는 R₃은 벤조[d]옥사졸릴인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]옥사졸 (3)로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0142] 한 실시양태는 R₃은 벤조[d]티아졸릴인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 하기로부터 선택된 화학식 (I) 내지 (III)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다:
- [0143] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (4);
- [0144] 6-(벤질옥시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (7);
- [0145] 4-클로로-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (8);
- [0146] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (10);
- [0147] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (12);
- [0148] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,6-디플루오로-7-메톡시벤조[d]티아졸 (13);
- [0149] tert-부틸 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일) 카르바메이트 (14);
- [0150] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(티아졸-4-일메톡시)벤조[d]티아졸 (15);
- [0151] 테트라히드로푸란-3-일 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸)카르바메이트 (16);
- [0152] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(2-페녹시에톡시)벤조[d]티아졸 (17);
- [0153] 7-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸 (18);
- [0154] (테트라히드로푸란-2-일)메틸 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트 (19);
- [0155] 테트라히드로-2H-피란-4-일 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)카르바메이트 (20);
- [0156] 테트라히드로-2H-피란-4-일 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-7-일)카르바메이트 (21);
- [0157] (테트라히드로푸란-2-일) 메틸 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-7-일)카르바메이트 (22);
- [0158] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (26);
- [0159] N-(2-((4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (27);
- [0160] N-(2-((4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (28);
- [0161] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (29);
- [0162] N-(2-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조 [d]티아졸-6-일)옥시) 에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (30);
- [0163] N-(2-((2-(2-에틸-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (31);
- [0164] 메틸 5-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트 (32);
- [0165] N-(2-((2-(2-시클로프로폭시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (33);
- [0166] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)벤젠술폰

폰아미드 (34);

- [0167] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸-6-((2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메톡시)벤조[d]티아졸 (35);
- [0168] N-벤질-2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)아세트아미드 (36);
- [0169] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸 (48);
- [0170] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메톡시벤조[d]티아졸 (51);
- [0171] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (52);
- [0172] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸 (53);
- [0173] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,6-디메톡시벤조[d]티아졸 (55);
- [0174] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메톡시벤조[d]티아졸 (58);
- [0175] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸 (59);
- [0176] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸 (60);
- [0177] 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실레이트 (61);
- [0178] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (63);
- [0179] (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-7-일)메탄올 (64);
- [0180] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸 (65);
- [0181] N-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)메틸)벤젠술폰아미드 (66);
- [0182] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (67);
- [0183] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸 (68);
- [0184] 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트 (69);
- [0185] 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트 (70);
- [0186] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-(티아졸-4-일메톡시)벤조[d]티아졸 (71);
- [0187] N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (72);
- [0188] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (73);
- [0189] 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)에탄올 (74);
- [0190] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸 (75);
- [0191] 벤질 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일카르바메이트 (76);
- [0192] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸 (77);
- [0193] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸 (78);
- [0194] N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (79);
- [0195] 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-7-일카르바메이트 (80);
- [0196] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (81);
- [0197] 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-7-일옥시)-N-페닐아세트아미드 (82);
- [0198] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸) 벤젠술폰아미드 (83);

- [0199] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-2,4-디플루오로벤젠술폰아미드 (84);
- [0200] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-3,4-디플루오로벤젠술폰아미드 (85);
- [0201] 4-클로로-N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (86);
- [0202] N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드 (87);
- [0203] 4-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (89);
- [0204] 4-플루오로-N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (90);
- [0205] N-(2-(2-(2-시클로프로필-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (91);
- [0206] 벤질 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트 (92);
- [0207] 4-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (93);
- [0208] 5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린 (94);
- [0209] N-(2-(4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (95);
- [0210] 2-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (96);
- [0211] 3-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (97);
- [0212] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)메탄술폰아미드 (98);
- [0213] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (99);
- [0214] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-2-플루오로벤젠술폰아미드 (100);
- [0215] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (101);
- [0216] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-3-플루오로벤젠술폰아미드 (102);
- [0217] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르보니트릴 (103);
- [0218] N-(2-(4-시클로프로필-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (104);
- [0219] N-(2-(4-시클로프로필-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (105);
- [0220] N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (106);
- [0221] 4-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (107);
- [0222] 4-플루오로-N-(2-(2-(2-(1-플루오로에틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (108);
- [0223] N-(2-(4-시아노-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (109);

- [0224] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 페닐카르바메이트 (110);
- [0225] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d] 티아졸-6-일옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트 (111);
- [0226] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메톡시피리딘-3-일카르바메이트 (112);
- [0227] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트 (113);
- [0228] N-(2-(2-(2-((디플루오로메톡시)메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (114);
- [0229] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메톡시피리딘-3-일카르바메이트 (115);
- [0230] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 5-시아노피리딘-3-일카르바메이트 (116);
- [0231] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일) 카르바메이트 (117);
- [0232] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸 (3-시아노페닐)카르바메이트 (118);
- [0233] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-클로로피리미딘-5-일)카르바메이트 (119);
- [0234] 3-메톡시-8-(6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)퀴녹살린-6-일)메탄올 (127);
- [0235] 2-(2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메틸피리딘-3-일카르바메이트 (128);
- [0236] 2-(2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 2-메틸피리딘-4-일카르바메이트 (129);
- [0237] 메틸 6-메톡시-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트 (152);
- [0238] (6-메톡시-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (154);
- [0239] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 메탄올 (155);
- [0240] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-4-일) 에탄올 (156);
- [0241] 2-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 프로판-2-올 (157);
- [0242] 시클로프로필(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (158);
- [0243] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-N,N-디메틸메탄아민 (159);
- [0244] 시클로프로필(6-메톡시-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 메탄올 (160);
- [0245] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) (페닐)메탄올 (161);
- [0246] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르복실산 (162);
- [0247] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(페닐) 메탄올 (163);
- [0248] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (164);
- [0249] 시클로헥실(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (165);
- [0250] 시클로부틸(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (166);
- [0251] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조 [d]티아졸-4-일)(피리딘-2-일)메탄올 (167);
- [0252] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) (피리딘-3-일)메탄올 (168);
- [0253] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-1-d1 (169);
- [0254] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-d5 (170);

- [0255] 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올 (171);
- [0256] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-4-일)(피리딘-4-일)메탄올 (172);
- [0257] 3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)프로판-1-올 (173);
- [0258] 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 에탄올 (174);
- [0259] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (183);
- [0260] 2-(2-(디플루오로(메톡시)메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (186);
- [0261] 6-메톡시-4-메틸-2-(7-메틸-2-(페녹시메틸)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (187);
- [0262] 1-(5-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-일)-N,N-디메틸메탄아민 (188);
- [0263] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (189);
- [0264] N-(2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (199);
- [0265] N-(2-((2-(7-클로로-2-(메톡시메틸) 퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (200);
- [0266] 2-(7-클로로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸 (201);
- [0267] 2-(7-클로로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸 (202);
- [0268] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메톡시)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d] 티아졸 (203);
- [0269] 메틸 8-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸) 퀴녹살린-6-카르복실레이트 (204);
- [0270] 메틸 8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)메톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르복실레이트 (205);
- [0271] 2-(7-플루오로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (206);
- [0272] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-플루오로-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (207);
- [0273] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (208);
- [0274] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸)벤젠술폰아미드 (209);
- [0275] 4-클로로-2-(7-클로로-2-(메톡시메틸) 퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸 (210);
- [0276] 3-메톡시-8-(6-메톡시-4-메틸벤조[d] 티아졸-2-일)퀴녹살린-6-카르보니트릴 (211);
- [0277] 4-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸) 퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (212);
- [0278] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸) 퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (213);
- [0279] 2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4,5-디플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸 (214);
- [0280] 4-클로로-2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸 (215);
- [0281] 4-클로로-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-6,7-디메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸 (216);
- [0282] 8-(4,5-디플루오로-6-메톡시벤조[d] 티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-카르보니트릴 (217);
- [0283] (8-(4-클로로-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올 (218);
- [0284] (3-메톡시-8-(6-메톡시-4,5-디메틸벤조 [d]티아졸-2-일)퀴녹살린-6-일)메탄올 (219);
- [0285] (8-(4,5-디플루오로-6-메톡시벤조[d] 티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올 (220);

- [0286] 8-(5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-카르보니트릴 (221);
- [0287] (8-(5-플루오로-6-메톡시벤조 [d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올 (222);
- [0288] (8-(4-클로로-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-5-플루오로-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올 (224);
- [0289] 8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르복스아미드 (225);
- [0290] 8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도) 에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)-N,N-디메틸퀴녹살린-6-카르복스아미드 (226);
- [0291] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-(피페리딘-1-카르보닐)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (227);
- [0292] 8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르복스아미드 (228);
- [0293] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (229);
- [0294] N-(2-((2-(7-에티닐-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (230);
- [0295] N-(2-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (231);
- [0296] N-(2-((2-(7-시아노-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (232);
- [0297] 8-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르보니트릴 (233);
- [0298] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (234);
- [0299] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (235);
- [0300] N-(2-((2-(7-(1,2-디히드록시에틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (236);
- [0301] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(2-히드록시에틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (237);
- [0302] N-(2-((2-(7-(아미노메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드 (238);
- [0303] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(1-히드록시에틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (239);
- [0304] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(히드록시(페닐)메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (240);
- [0305] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-(프로프-1-엔-2-일)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조 [d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 벤젠술폰아미드 (241);
- [0306] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸)벤젠술폰아미드 (242);
- [0307] (8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일) 메탄올 (243);
- [0308] 1-(8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d] 티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일) 에탄올 (244);
- [0309] (8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d] 티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일) (페닐)메탄올 (245);

- [0310] 시클로프로필(8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴놀살린-6-일)메탄올 (246);
- [0311] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-플루오로-2-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (247);
- [0312] (8-(5-플루오로-6-이소프로폭시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴놀살린-6-일)메탄올 (248);
- [0313] N-(2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸)피리딘-3-술폰아미드 (249);
- [0314] 에틸 2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d] 티아졸-6-일)옥시) 아세테이트 (250);
- [0315] 2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세트산 (251);
- [0316] 2-((2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-메톡시피리딘-3-일) 카르바메이트 (252);
- [0317] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5yl)벤조[d] 티아졸 (253);
- [0318] 4-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일) 벤조[d]티아졸 (254);
- [0319] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조 [d]티아졸 (255);
- [0320] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (256);
- [0321] 4,6-디플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (257);
- [0322] 4,6-디메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (258);
- [0323] 4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (259);
- [0324] 4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (260);
- [0325] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (261);
- [0326] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸-6-(트리플루오로메톡시)벤조[d] 티아졸 (262);
- [0327] 6-(디플루오로메톡시)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (263);
- [0328] 메틸 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 (264);
- [0329] 4-클로로-7-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (265);
- [0330] 4-클로로-6-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (266);
- [0331] 4,5-디플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (267);
- [0332] 5-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (268);
- [0333] 5,6-디플루오로-4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조 [d]티아졸 (269);
- [0334] 6-플루오로-4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (270);
- [0335] 5-플루오로-4,6-디메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (271);
- [0336] 6-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (272);
- [0337] 4-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (273);
- [0338] 6-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (274);
- [0339] 4,6-디클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (275);
- [0340] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸 (276);
- [0341] 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (277);
- [0342] 4,5-디플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸 (278);
- [0343] 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸 (279);

- [0344] 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (280);
- [0345] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올 (281);
- [0346] 4-클로로-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (282);
- [0347] 4-클로로-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (283);
- [0348] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸 (284);
- [0349] 메틸 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트 (285);
- [0350] 메틸 2-((5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)아세테이트 (286);
- [0351] 메틸 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트 (287);
- [0352] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올 (288);
- [0353] 2-((5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올 (289);
- [0354] 5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d] 티아졸-6-올 (290);
- [0355] 4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-올 (291);
- [0356] 메틸 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트 (292);
- [0357] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올 (293);
- [0358] 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (294);
- [0359] 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (295);
- [0360] 메틸 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트 (296);
- [0361] 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올 (297);
- [0362] 4-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸 (298);
- [0363] 4-클로로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d] 티아졸 (299);
- [0364] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (300);
- [0365] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (301);
- [0366] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (302);
- [0367] 2-((5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일) 카르바메이트 (303);
- [0368] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (304);
- [0369] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸(6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (305);
- [0370] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올 (306);
- [0371] 6-(벤질옥시)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (307);
- [0372] (2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)메탄올 (308);
- [0373] 6-(메톡시메틸)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (309);
- [0374] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-5-올 (310);

- [0375] 5,6-디메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (311);
- [0376] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-5-일) 메탄올 (312);
- [0377] 6-클로로-5-플루오로-4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d] 티아졸 (313);
- [0378] 4-시클로프로필-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (314);
- [0379] 6-에톡시-4,5-디플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (315);N-(2-((4,5-디플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)-3-플루오로벤젠술폰아미드 (316);
- [0380] N-(2-((4,5-디플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)에틸)-3-플루오로벤젠술폰아미드 (317);
- [0381] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올 (318);
- [0382] 1-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올 (319);
- [0383] 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸 메틸 카르보네이트 (320);
- [0384] 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 프로판-1-올 (라세미체) (321);
- [0385] 1-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)프로판-2-올 (라세미체) (322);
- [0386] 3-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올 (부분입체이성질체) (323);
- [0387] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-1-모르폴리노에탄올 (324);
- [0388] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일) 메탄올 (비스-중수소화) (325);1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)에탄올 (326);
- [0389] 2-((4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올 (327);
- [0390] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (라세미체) (328);
- [0391] 5-플루오로-6-이소프로폭시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸 (329);
- [0392] N-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (330);
- [0393] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트 (331);
- [0394] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (332);
- [0395] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트 (333);
- [0396] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2,2,2-트리플루오로에틸)카르바메이트 (334);
- [0397] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트 (335);
- [0398] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트 (336);
- [0399] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-플루오로피리딘-

3-일)카르바메이트 (337);

- [0400] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (338);
- [0401] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트 (339);
- [0402] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (340);
- [0403] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (341);
- [0404] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트 (342);
- [0405] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트 (343);
- [0406] (R)-2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 피리딘-3-일카르바메이트 (344);
- [0407] (S)-2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 피리딘-3-일카르바메이트 (345);
- [0408] (S)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (346);
- [0409] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (347);
- [0410] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (348);
- [0411] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-4-일카르바메이트 (349);
- [0412] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트 (350);
- [0413] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 프로판-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (351);
- [0414] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (3-아미노-3-옥소프로필) 카르바메이트 (352);
- [0415] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리다진-4-일카르바메이트 (353);
- [0416] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일카르바메이트 (354);
- [0417] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 1H-인돌-5-일카르바메이트 (355);
- [0418] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (1-메틸-1H-인돌-5-일)카르바메이트 (356);
- [0419] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (357);
- [0420] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 에틸 카르바메이트

(358);

- [0421] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일카르바메이트 (359);
- [0422] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 1H-인돌-5-일카르바메이트 (360);
- [0423] 메틸 5-(((2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에톡시)카르보닐)아미노)피콜리네이트 (361);
- [0424] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (362);
- [0425] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-메톡시-1,2,4-티아디아졸-3-일)카르바메이트 (363);
- [0426] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 1H-피라졸-4-일카르바메이트 (364);
- [0427] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (1-메틸-1H-피라졸-4-일)카르바메이트 (365);
- [0428] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일) 카르바메이트 (366);
- [0429] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)에틸 (1,2-디메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)카르바메이트 (367);
- [0430] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (피리딘-3-일메틸) 카르바메이트 (368);
- [0431] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (피리딘-4-일메틸)카르바메이트 (369);
- [0432] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)카르바메이트 (370);
- [0433] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (371);
- [0434] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (372);
- [0435] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트 (373);
- [0436] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (374);
- [0437] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 3H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일카르바메이트 (375);
- [0438] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (4-메틸피리딘-3-일) 카르바메이트 (376);
- [0439] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (377);
- [0440] 메틸 4-(((2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에톡시)카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피콜-2-카르복실레이트 (378);
- [0441] 1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-이소부톡시프로판-2-일 피리딘-

3-일카르바메이트 (379);

- [0442] 1-(벤질옥시)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (380);
- [0443] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (라세미체) (381);
- [0444] (S)-2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (382);
- [0445] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-클로로티아졸-4-일)카르바메이트 (383);
- [0446] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 티아졸-5-일카르바메이트 (384);
- [0447] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (385);
- [0448] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조 [d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (386);
- [0449] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (387);
- [0450] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시) 피리딘-4-일)카르바메이트 (388);
- [0451] (2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (389);
- [0452] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸아미노)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (390);
- [0453] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트 (391);
- [0454] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((2-히드록시에틸) 카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (392);
- [0455] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸카르바모일)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (393);
- [0456] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 ((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)카르바메이트 (394);
- [0457] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (395);
- [0458] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (피리딘-2-일메틸)카르바메이트 (396);
- [0459] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 ((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)카르바메이트 (397);
- [0460] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 ((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트 (398);
- [0461] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 ((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 (399);
- [0462] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-시아

노피리미딘-5-일)카르바메이트 (400);

- [0463] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-클로로피리미딘-5-일)카르바메이트 (401);
- [0464] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (402);
- [0465] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-브로모피리딘-3-일)카르바메이트 (403);
- [0466] (2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (404);
- [0467] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (405);
- [0468] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트 (406);
- [0469] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트 (407);
- [0470] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트 (408);
- [0471] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리미딘-5-일카르바메이트 (409);
- [0472] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리미딘-5-일카르바메이트 (410);
- [0473] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 페닐카르바메이트 (411);
- [0474] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리딘-4-일)카르바메이트 (412);
- [0475] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리다진-4-일카르바메이트 (413);
- [0476] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-프로필피리미딘-5-일)카르바메이트 (414);
- [0477] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (415);
- [0478] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리다진-3-일)카르바메이트 (416);
- [0479] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메틸피라진-2-일)카르바메이트 (417);
- [0480] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리다진-4-일)카르바메이트 (418);
- [0481] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (419);
- [0482] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (420);
- [0483] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-시아노피리딘

-3-일)카르바메이트 (421);

[0484] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (422);

[0485] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (423);

[0486] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (424);

[0487] (2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (425);

[0488] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (426);

[0489] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-카르바모일피리딘-4-일)카르바메이트 (427);

[0490] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (428);

[0491] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-카르바모일피리미딘-5-일)카르바메이트 (429);

[0492] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (430);

[0493] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(디메틸카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (431);

[0494] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (432);

[0495] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트 (433);

[0496] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트 (434);

[0497] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (435);

[0498] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (436);

[0499] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(모르폴린-4-카르보닐)피리미딘-5-일)카르바메이트 (437);

[0500] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(디메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (438);

[0501] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (439);

[0502] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (440);

[0503] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (441);

[0504] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-((2-히드록시에

틸)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (442);

- [0505] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (443);
- [0506] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-카르바모일피리딘-4-일)카르바메이트 (444);
- [0507] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (445);
- [0508] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((3-히드록시-3-메틸부틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (446);
- [0509] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(디메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (447);
- [0510] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (448);
- [0511] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (449);
- [0512] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (450);
- [0513] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (451);
- [0514] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (452);
- [0515] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-카르바모일피리딘-4-일)카르바메이트 (453);
- [0516] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-카르바모일피리미딘-5-일)카르바메이트 (454);
- [0517] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (455);
- [0518] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (456);
- [0519] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (457);
- [0520] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((3-히드록시-3-메틸부틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (458);
- [0521] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((3-히드록시-3-메틸부틸)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (459);
- [0522] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (460);
- [0523] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (461);
- [0524] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (462);
- [0525] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((1-히드록

시시클로부틸)메틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (463);

- [0526] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((3-히드록시-3-메틸부틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (464);
- [0527] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (465);
- [0528] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (466);
- [0529] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(디메틸카르바모일)피리딘-4-일)카르바메이트 (467);
- [0530] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(디메틸카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (468);
- [0531] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (469);
- [0532] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (470);
- [0533] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시에틸)(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (471);
- [0534] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((3-히드록시-2,2-디메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (472);
- [0535] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((1-(히드록시메틸)시클로부틸)메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (473);
- [0536] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (474);
- [0537] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (475);
- [0538] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (476);
- [0539] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-2-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (477);
- [0540] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (478);
- [0541] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (479);
- [0542] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-2-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (480);
- [0543] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((S)-3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (481);
- [0544] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((S)-3-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (482);
- [0545] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((R)-3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (483);
- [0546] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-히드록

시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (484);

- [0547] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-히드록시시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (485);
- [0548] (2R,3S)-3-((2-(2,7-디메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((R)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (486);
- [0549] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((S)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (487);
- [0550] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (488);
- [0551] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (489);
- [0552] (2R,3S)-3-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (490);
- [0553] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-프로폭시퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (491);
- [0554] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-이소프로폭시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (492);
- [0555] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-(2-히드록시에톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (493);
- [0556] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (494);
- [0557] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (495);
- [0558] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (496);
- [0559] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (497);
- [0560] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (498);
- [0561] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (499);
- [0562] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (500);
- [0563] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시프로판-2-일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (501);
- [0564] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (502);
- [0565] 4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (503);
- [0566] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (504);
- [0567] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (505);
- [0568] 4-클로로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (506);

- [0569] 5-클로로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (507);
- [0570] 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (509);
- [0571] 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸 (510);
- [0572] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시메톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (512);
- [0573] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시메톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (513);
- [0574] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시메톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (514);
- [0575] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(디플루오로메톡시)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시메톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (515);
- [0576] 1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-메톡시프로판-2-일 피리딘-3-일 카르바메이트 (rac) (516);
- [0577] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일 카르바메이트 (517);
- [0578] 4-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-(피리딘-3-일)부탄아미드 (518);
- [0579] 1-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-3-(피리딘-3-일)우레아 (519);
- [0580] 1-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-1-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)우레아 (520);
- [0581] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (521);
- [0582] (2R,3S)-3-((2-(2-(디메틸아미노)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (522);
- [0583] 5-((((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜린산, TFA (523);
- [0584] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 카르바메이트 (524);
- [0585] 1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-이소부톡시프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (rac) (525);
- [0586] (2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (526);
- [0587] (2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (527);
- [0588] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (528);
- [0589] (2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (529);
- [0590] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 프로판-2-일 (6-((2-메틸-2-(포스포노옥시)프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트, TFA (530);

- [0591] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바메이트)피리딘-3-일)카르바메이트, TFA (531);
- [0592] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((포스포노옥시)메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (532);
- [0593] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-히드록시피리딘-3-일)카르바메이트 (533);
- [0594] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (5-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트 (534);
- [0595] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-1-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (535);
- [0596] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (2-((R)-1-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (536);
- [0597] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (537);
- [0598] (2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (538);
- [0599] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (539);
- [0600] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (540);
- [0601] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (541);
- [0602] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (542);
- [0603] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (543);
- [0604] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (5-(히드록시메틸)-6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (544);
- [0605] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (545);
- [0606] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (546);
- [0607] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (547);
- [0608] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리딘-4-일)카르바메이트 (549);
- [0609] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리딘-4-일)카르바메이트 (550);
- [0610] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (552);
- [0611] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (553);

- [0612] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (554);
- [0613] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (555);
- [0614] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (556);
- [0615] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트 (557);
- [0616] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (558);
- [0617] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트 (559);
- [0618] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (560);
- [0619] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-4-일)카르바메이트 (561);
- [0620] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-4-일)카르바메이트 (562);
- [0621] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (563);
- [0622] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (564);
- [0623] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (565);
- [0624] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (566);
- [0625] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (567);
- [0626] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (568);
- [0627] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (569);
- [0628] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (570);
- [0629] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트 (571);
- [0630] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트 (572);
- [0631] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)카르바메이트 (573);
- [0632] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)카르바메이트 (574);

- [0633] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (575);
- [0634] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (576);
- [0635] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리미딘-5-일)카르바메이트 (577);
- [0636] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (578);
- [0637] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (579);
- [0638] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (580);
- [0639] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (581);
- [0640] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (582);
- [0641] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (583);
- [0642] (2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (584);
- [0643] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (585);
- [0644] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (586);
- [0645] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (587);
- [0646] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (588);
- [0647] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (589);
- [0648] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (590);
- [0649] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리미딘-5-일카르바메이트 (591);
- [0650] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (592);
- [0651] 메틸 3-(5-((((2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-일)프로파노에이트 (593);
- [0652] (2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (594);
- [0653] (2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (595);

- [0654] (R)-(5-아미노피리딘-2-일)메틸 (1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일) 카르바메이트 (596);
- [0655] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)카르바메이트 (597);
- [0656] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일)카르바메이트 (598);
- [0657] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)카르바메이트 (599);
- [0658] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (600);
- [0659] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-아세트아미도피리딘-3-일)카르바메이트 (601);
- [0660] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-아미노피리딘-3-일)카르바메이트 (602);
- [0661] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-모르폴리노피리딘-3-일)카르바메이트 (603);
- [0662] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-클로로-4-플루오로벤즈아미도)피리미딘-5-일)카르바메이트 (604);
- [0663] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (605);
- [0664] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-5-일)카르바메이트 (606);
- [0665] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(N-메틸메틸술폰아미도)피리미딘-5-일)카르바메이트 (607);
- [0666] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-모르폴리노피리미딘-5-일)카르바메이트 (608);
- [0667] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-옥소옥사졸리딘-3-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (609);
- [0668] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-아세트아미도피리딘-3-일)카르바메이트 (610);
- [0669] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (5-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (611);
- [0670] (2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올 (612);
- [0671] (2R,3S)-3-((2-(2-카르바모일-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (613);
- [0672] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸카르바모일)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (614);
- [0673] (2R,3S)-3-((2-(2-(디메틸카르바모일)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (615);
- [0674] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-((2-히드록시에틸)카르바모일)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (616);
- [0675] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-(히드록시메

틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (617);

- [0676] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (618);
- [0677] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (619);
- [0678] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(1-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (620);
- [0679] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 이소티아졸-5-일카르바메이트 (621);
- [0680] (R)-5-(((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)메틸)옥사졸리딘-2-온 (622);
- [0681] 4-(((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)메틸)옥사졸-2-아민 (623);
- [0682] (2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-(포스포노옥시)에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (624);
- [0683] 2-(6-클로로-3-(메톡시메틸)퀴놀린-8-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (625);
- [0684] 2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (626);
- [0685] 2-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)프로판-2-올 (627);
- [0686] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (628);
- [0687] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) (페닐)메탄올 (629);
- [0688] 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (630);
- [0689] 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2-페닐에탄올 (631);
- [0690] 1-(5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (632);
- [0691] 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올 (633);
- [0692] 4-(1-플루오로-2,2-디메틸프로필)-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (634);
- [0693] 4-(벤질옥시)-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸 (635);
- [0694] 1-(2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (636);
- [0695] 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (637);
- [0696] 2-((4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (638);
- [0697] 8-(4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-카르보니트릴 (639);
- [0698] 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (640);
- [0699] 2-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올 (641);
- [0700] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (642);
- [0701] (2-이소프로필페닐)(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (643);
- [0702] 에틸 1-(히드록시(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메틸)시클로부탄카르복실레이트 (644);
- [0703] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (645);

- [0704] (1-(히드록시메틸)시클로부틸)(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (646);
- [0705] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-에틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (647);
- [0706] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (648);
- [0707] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-에톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (649);
- [0708] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(디플루오로메톡시)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (650);
- [0709] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(2,2-디플루오로에톡시)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (651);
- [0710] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(메틸아미노)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (652);
- [0711] (2R,3S)-3-((2-(6-(디플루오로메틸)-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (653);
- [0712] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(6-(플루오로메틸)-3-메톡시퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (654);
- [0713] (2R,3S)-3-((2-(6-시아노-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (655);
- [0714] (2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올 (656);
- [0715] (2R,3S)-3-((2-(3,6-디메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (657);
- [0716] 2-((4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트 (658);
- [0717] (2R,3S)-3-((2-(3-(디플루오로메톡시)-6-메틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (659);
- [0718] (2R,3S)-3-((2-(3-에톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (660);
- [0719] 5-(벤조푸란-2-일)-2-에톡시-7-메틸퀴녹살린 (661);
- [0720] 4-메톡시페닐 (2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)카르바메이트 (662);
- [0721] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (663);
- [0722] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (664);
- [0723] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-페닐시클로부틸)메탄올 (665);
- [0724] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)(1-메톡시시클로부틸)메탄올 (666);
- [0725] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄올 (667);
- [0726] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-페닐시클로프로필)메탄올 (668);
- [0727] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올 (669);

- [0728] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-메틸시클로프로필)메탄올 (671);
- [0729] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-메틸시클로헥실)메탄올 (672);
- [0730] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(티아졸-2-일)메탄올 (673);
- [0731] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올 (674);
- [0732] (3-플루오로-5-메톡시페닐)(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (675);
- [0733] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(1-메틸시클로헥실)메탄올 (676);
- [0734] 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄-1-올 (677);
- [0735] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (678);
- [0736] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트 (679);
- [0737] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-4-일카르바메이트 (680);
- [0738] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (681);
- [0739] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (682);
- [0740] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트 (683);
- [0741] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (684);
- [0742] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (685);
- [0743] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시프로필)피리미딘-5-일)카르바메이트 (686);
- [0744] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)카르바메이트 (687);
- [0745] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (688);
- [0746] 메틸 (R)-5-(((1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트 (689);
- [0747] 메틸 (R)-5-(((1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-일 (690);
- [0748] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (691);
- [0749] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (692);
- [0750] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (693);
- [0751] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(히드

록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (694);

- [0752] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (695);
- [0753] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (696);
- [0754] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시메톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (697);
- [0755] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리다진-4-일카르바메이트 (698);
- [0756] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (699);
- [0757] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(2-히드록시메톡시)피리딘-3-일)카르바메이트 (700);
- [0758] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (701);
- [0759] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (702);
- [0760] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(6-플루오로-3-메톡시퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (772);
- [0761] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(6-(히드록시메틸)-3-메톡시퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (773);
- [0762] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (782);
- [0763] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (783);
- [0764] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (784);
- [0765] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (785);
- [0766] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (786);
- [0767] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5,6-디메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (787);
- [0768] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (788);
- [0769] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (789);
- [0770] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-4-일카르바메이트 (790);
- [0771] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시메톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (795);
- [0772] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-

((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (796);

- [0773] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (797);
- [0774] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-4-일카르바메이트 (798);
- [0775] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (799);
- [0776] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5,6-디메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (800);
- [0777] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (801);
- [0778] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (802);
- [0779] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (803);
- [0780] (2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (804);
- [0781] 1-(6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (806);
- [0782] 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀린-5-일)-4-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸 (808);
- [0783] 1-(2-(2-에톡시-7-메틸퀴놀린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (817);
- [0784] (R)-1-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (818);
- [0785] (R)-1-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (819);
- [0786] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트 (820);
- [0787] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (821);
- [0788] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (822);
- [0789] (2R,3S)-3-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (823);
- [0790] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (824);
- [0791] (2R,3S)-3-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (825);
- [0792] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (826);
- [0793] (2R,3S)-3-((2-(2-(2,2-디플루오로에톡시)-7-메틸퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (827);
- [0794] (2R,3S)-3-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-시아노피리

딘-3-일)카르바메이트 (828);

- [0795] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (829);
- [0796] 메틸 5-((((2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트 (830);
- [0797] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (831);
- [0798] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (832);
- [0799] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트 (833);
- [0800] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(디메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (834);
- [0801] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트 (835);
- [0802] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (836);
- [0803] 및 2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (837).
- [0804] 한 실시양태는 R₃은 이미다졸[1,2-a]피리디닐인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 2-(디플루오로메톡시)-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-7-메틸퀴녹살린 (45)으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0805] 한 실시양태는 R₃은 티아졸로[4,5-b]피리디닐인 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[4,5-b]피리딘 (9); 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메톡시티아졸로[4,5-c]피리딘 (24); 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[4,5-c]피리딘 (146); 및 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[4,5-c]피리딘 (809)으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0806] 한 실시양태는 R₃은 티아졸로[5,4-b] 피리디닐인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 하기로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다:
- [0807] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘 (23);
- [0808] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메톡시-티아졸로[5,4-b]피리딘 (147);
- [0809] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘 (148);
- [0810] 7-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-c]피리딘 (149);
- [0811] 5-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘 (150);
- [0812] 7-클로로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-c]피리딘 (151);
- [0813] 5-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘 (179);
- [0814] 6-플루오로-5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b] 피리딘 (180);
- [0815] 5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘 (181);
- [0816] 6-플루오로-5-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘 (182);
- [0817] 5-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘 (191);
- [0818] (5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-7-일) 메탄올 (192);

- [0819] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (193);
- [0820] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드 (194);
- [0821] 2-((2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트 (196);
- [0822] 2-((2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (197);
- [0823] 2-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (198);
- [0824] (3-메톡시-8-(5-메톡시-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)퀴녹살린-6-일)메탄올 (223);
- [0825] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트 (708);
- [0826] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트 (709);
- [0827] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (710);
- [0828] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트 (711);
- [0829] 메틸 5-((((2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트 (712);
- [0830] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-4-일카르바메이트 (713);
- [0831] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (714);
- [0832] 메틸 5-((((2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트 (715);
- [0833] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 피리미딘-5-일카르바메이트 (716);
- [0834] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (717);
- [0835] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트 (718);
- [0836] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (719);
- [0837] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (720);
- [0838] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (721);
- [0839] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((R)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (722);
- [0840] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히

드록시메틸)피리딘-4-일)카르바메이트 (723);

- [0841] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 ((S)-1-히드록시프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (724);
- [0842] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트 (725);
- [0843] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2,2-디플루오로-3-히드록시프로폭시)피리딘-3-일)카르바메이트 (726);
- [0844] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (727);
- [0845] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 ((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (728);
- [0846] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 ((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (729);
- [0847] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (730);
- [0848] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (731);
- [0849] (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일 카르바메이트 (733);
- [0850] (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (734);
- [0851] (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트 (735);
- [0852] (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-클로로피리미딘-5-일)카르바메이트 (736);
- [0853] (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (737);
- [0854] (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트 (738);
- [0855] (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일 카르바메이트 (740);
- [0856] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 프로판-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (741);
- [0857] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((1-(히드록시메틸)시클로부틸)메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (742);
- [0858] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (743);
- [0859] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (744);
- [0860] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (745);
- [0861] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-(4-히

드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (746);

- [0862] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (747);
- [0863] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (6-((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (748);
- [0864] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-카르바모일피리미딘-5-일)카르바메이트 (749);
- [0865] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)부탄-2-일 (6-((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (750);
- [0866] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (751);
- [0867] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (752);
- [0868] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리미딘-5-일)카르바메이트 (753);
- [0869] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트 (754);
- [0870] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-카르바모일피리미딘-5-일)카르바메이트 (755);
- [0871] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(3-히드록시메틸)모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (756);
- [0872] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (757);
- [0873] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (758);
- [0874] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(4-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (759);
- [0875] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-((R)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트 (760);
- [0876] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((1-(히드록시메틸)시클로부틸)메틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트 (761);
- [0877] N-(2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드 (762);
- [0878] 6-플루오로-5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘 (763);
- [0879] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (764);
- [0880] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (765);
- [0881] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(1-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (766);
- [0882] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(1-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (767);

- [0883] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (768);
- [0884] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (769);
- [0885] (R)-1-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (770);
- [0886] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (771);
- [0887] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (774);
- [0888] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (775);
- [0889] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트 (776);
- [0890] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-6-일)카르바메이트 (777);
- [0891] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(3-히드록시-3-메틸부톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (778);
- [0892] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트 (779);
- [0893] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리딘-4-일)카르바메이트 (780);
- [0894] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트 (781);
- [0895] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (791);
- [0896] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (792);
- [0897] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (793);
- [0898] (R)-1-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (794);
- [0899] 1-(5-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-7-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (807);
- [0900] 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트 (810);
- [0901] 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 에틸 (6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (811);
- [0902] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 에틸 (6-(티오펜-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트 (812);
- [0903] (R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (813);
- [0904] (R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히

드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (814);

- [0905] (R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 프로판-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트 (815);
- [0906] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트 (816);
- [0907] 및 1-(2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (817).
- [0908] 한 실시양태는 R₃은 4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸릴인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 하기로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다:
- [0909] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올 (138);
- [0910] 7-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸 (139);
- [0911] 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸 (140);
- [0912] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸 (141);
- [0913] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올 (143);
- [0914] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸 (144);
- [0915] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올 (145);
- [0916] 및 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸 (178).
- [0917] 한 실시양태는 R₃은 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸라닐인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. tert-부틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-4-일) 카르바메이트 (25)로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0918] 한 실시양태는 R₃은 6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘릴인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. tert-부틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 (11) 및 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 (62)로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0919] 한 실시양태는 R₃은 5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헥타[d]티아졸릴인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헥타[d]티아졸 (137)로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0920] 한 실시양태는 R₃은 5,6-디히드로-4H-시클로헥타[d]티아졸릴인 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5,6-디히드로-4H-시클로헥타[d]티아졸 (136); 및 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5,6-디히드로-4H-시클로헥타[d]티아졸-5-일) 에탄올 (142)로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0921] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합하여, 추가의 실시양태를 기재하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.
- [0922] 정의
- [0923] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 더 용이하게 이해될 수 있다. 명확성 이유로 인해, 상기에 기재되고 하기에 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특색들은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성 이유로 인해, 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특색들은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수

있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적이도록 의도된 것이며 제한적이지도 록 의도된 것은 아니다.

[0924] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수 형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0925] 본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 및 화학식 (I)의 2종 이상의 화합물을 포함한다.

[0926] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0927] 본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함되는 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 제시된 정의 보다 우선한다.

[0928] 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의는 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 본 명세서 전반에 걸쳐 이들이 사용된 바와 같은 (달리 구체적 경우에 제한되지 않는 한) 용어에 적용된다.

[0929] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 안정한 모이어티 및 화합 물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0930] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,

[0931] 

[0932] 는, 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.

[0933] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br, 및 I를 지칭한다.

[0934] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.

[0935] 용어 "아미노"는 기 -NH₂를 지칭한다.

[0936] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₁₋₄ 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.

[0937] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CF₃ 및 -CH₂CF₃을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0938] 본원에 사용된 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아미노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 아미노알킬"은 1개 이상의 아미노 기로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 아미노알킬 기의 대표적인 예는 -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, 및 -CH₂CH(NH₂)CH₃을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0939] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, 및 C₁₋₄ 히드록시알킬을 포함한다.

[0940] 용어 "히드록시-듀테로알킬"은 1개 이상의 히드록실 기 및 1개 이상의 중소수 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포

화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 히드록시-듀테로알킬 기의 대표적인 예는 $-CD_2OH$ 및 $-CH(CD_3)_2OH$ 를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0941] 용어 "히드록시-플루오로알킬"은 1개 이상의 히드록실 기 및 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 히드록시-플루오로알킬 기의 대표적인 예는 $-CF_2OH$ 및 $-CF_2CH_2OH$ 를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0942] 본원에 사용된 "알킬렌"은, 화학식 $-(CH_2)_n-$ 을 가지며 여기서 n 은 1 내지 10인 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 비제한적 예는 메틸렌, 디메틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 및 헥사메틸렌을 포함한다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬렌 기를 나타낸다. 추가로, 예를 들어 " C_{0-4} 알킬렌"은 결합, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬렌 기를 나타낸다.
- [0943] 본원에 사용된 "듀테로알킬렌"은 1개 이상의 수소 원자가 중수소 원자로 대체된 알킬렌 기를 지칭한다. 예를 들어, " C_{1-6} 듀테로알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 듀테로알킬렌 기를 나타낸다.
- [0944] 본원에 사용된 "플루오로알킬렌"은 1개 이상의 플루오린 원자를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다. 예를 들어, " C_{1-6} 플루오로알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 플루오로알킬렌 기를 나타낸다.
- [0945] 용어 "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에테닐 또는 알릴을 포함한다. 예를 들어, " C_{2-6} 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기를 나타낸다.
- [0946] 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에티닐을 포함한다. 예를 들어, " C_{2-6} 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알키닐 기를 나타낸다.
- [0947] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " C_{3-6} 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.
- [0948] 용어 "플루오로시클로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 플루오로 기(들)에 의해 대체된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0949] 용어 "히드록시시클로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 히드록실 기에 의해 대체된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0950] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 ($-OCH_3$)를 지칭한다. 예를 들어, " C_{1-3} 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.
- [0951] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 ($-O-$)를 통해 부착된, 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-4} 플루오로알콕시"는 C_1 , C_2 , C_3 , 및 C_4 플루오로알콕시 기를 포함하도록 의도된다.
- [0952] 용어 "히드록시알콕시"는 산소 연결기 ($-O-$)를 통해 부착된, 상기 정의된 바와 같은 히드록시알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-4} 히드록시알콕시"는 C_1 , C_2 , C_3 , 및 C_4 히드록시알콕시 기를 포함하도록 의도된다.
- [0953] 용어 "히드록시-플루오로알콕시"는 산소 연결기 ($-O-$)를 통해 부착된, 상기 정의된 바와 같은 히드록시-플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-4} 히드록시-플루오로알콕시"는 C_1 , C_2 , C_3 , 및 C_4 히드록시-플루오로알콕시 기를 포함하도록 의도된다.
- [0954] 본원에 사용된 용어 "시클로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 시클로알킬 기, 예를 들어 시클로프로폭시 기 ($-O(\text{시클로프로필})$)를 지칭한다.
- [0955] 본원에 사용된 용어 "알콕시알콕시"는 알콕시 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알콕시 기를 지칭한다. 예

를 들어, "(C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₆ 알콕시)"는 C₁₋₆ 알콕시 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁₋₃ 알콕시 기를 나타낸다.

[0956] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬렌"은 알킬렌 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알콕시 기를 지칭한다. 예를 들어, "(C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₃ 알킬렌)"은 C₁₋₃ 알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁₋₃ 알콕시 기를 나타낸다.

[0957] 본원에 사용된 용어 "플루오로알콕시알킬렌"은 알킬렌 기를 통해 부착된 플루오로알콕시 기를 지칭한다. 예를 들어, "(C₁₋₂ 플루오로알콕시)-(C₁₋₂ 알킬렌)"은 C₁₋₂ 알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁₋₂ 플루오로알콕시 기를 나타낸다.

[0958] 본원에 사용된 용어 "알콕시-플루오로알킬렌"은 플루오로알킬렌 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알콕시 기를 지칭한다. 예를 들어, "(C₁₋₃ 알콕시)-(C₁₋₃ 플루오로알킬렌)"은 C₁₋₃ 플루오로알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁₋₃ 알콕시 기를 나타낸다.

[0959] 본원에 사용된 용어 "듀테로알콕시-듀테로알킬렌"은 듀테로알킬렌 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 듀테로알콕시 기를 지칭한다. 예를 들어, "(C₁₋₃ 듀테로알콕시)-(C₁₋₃ 듀테로알킬렌)"은 C₁₋₃ 듀테로알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 C₁₋₃ 듀테로알콕시 기를 나타낸다.

[0960] 본원에 사용된 용어 "알킬티오"는 황 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메틸티오 기 (-SCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₃ 알킬티오"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬티오 기를 나타낸다.

[0961] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬티오"는 황 원자, 예를 들어, 트리플루오로메틸티오 기 (-SCF₃)를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 플루오로알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₃ 플루오로알킬티오"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 플루오로알킬티오 기를 나타낸다.

[0962] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 고리(들)에 결합된 1개의 수소를 제거함으로써 방향족 고리(들)를 함유하는 분자로부터 유도된 원자단을 지칭한다. 아릴 기의 대표적인 예는 페닐, 나프틸, 인다닐, 인데닐, 및 1,2,3,4-테트라히드로나프트-5-일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아릴 고리는 비치환될 수 있거나, 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0963] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭한다. 페닐 고리는 비치환될 수 있거나, 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0964] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 산소 기를 통해 부착된 아릴 기를 지칭한다.

[0965] 본원에 사용된 용어 "페녹시"는 산소 기를 통해 부착된 페닐 기 (-O-페닐)를 지칭한다. 페닐 고리는 비치환될 수 있거나, 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0966] 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 황 (S), 및 질소 (N)를 지칭한다.

[0967] 용어 "헤테로시클로" 또는 "헤테로시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 고리들 중 적어도 1개가 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 가지며 상기 헤테로원자 함유 고리가 바람직하게는 O, S, 및/또는 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 것인 비-방향족 3- 내지 7-원 모노시클릭 기 및 6- 내지 11-원 비시클릭 기를 지칭한다. 헤테로원자를 함유하는 이러한 기의 각각의 고리는, 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총수는 4개 이하이고, 추가로 단 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 탄소 원자만을 함유할 수 있으며, 포화, 부분 포화, 또는 불포화될 수 있다. 헤테로시클로 기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 헤테로시클로 고리는 비치환될 수 있거나, 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0968] 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릴 기는 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리디닐, 이소사졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란, 및 테트라히드로-1,1-디옥

소티에닐을 포함한다. 예시적인 비시클릭 헥테로시클로 기는 퀴누클리디닐을 포함한다.

- [0969] 용어 "헥테로아릴"은, 고리들 중 적어도 1개 내에 적어도 1개의 헥테로원자 (O, S 또는 N)를 가지며 상기 헥테로원자-함유 고리가 바람직하게는 O, S, 및/또는 N으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헥테로원자를 갖는 것인 치환 및 비치환된 방향족 5- 또는 6-원 모노시클릭 기 및 9- 또는 10-원 비시클릭 기를 지칭한다. 헥테로원자를 함유하는 헥테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헥테로원자의 총수는 4개 이하이고, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 갖는다. 비시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 탄소 원자만을 함유할 수 있으며, 포화, 부분 포화, 또는 불포화일 수 있다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 또는 트리시클릭인 헥테로아릴 기는 적어도 1개의 완전 방향족 고리를 포함해야 하지만, 다른 융합된 고리 또는 고리들은 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 헥테로아릴 기는 임의의 고리의 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 헥테로아릴 고리계는 비치환될 수 있거나, 또는 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.
- [0970] 예시적인 모노시클릭 헥테로아릴 기는 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티오펜릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 및 트리아지닐을 포함한다.
- [0971] 예시적인 비시클릭 헥테로아릴 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐, 디히드로이소인돌릴, 및 테트라히드로퀴놀리닐을 포함한다.
- [0972] 본원에 사용된 용어 "헥테로아릴옥시"는 산소 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헥테로아릴 기를 지칭한다.
- [0973] 용어 "아릴알킬렌"은 알킬렌 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 지칭한다. 예를 들어, "아릴(C₁₋₂ 알킬렌)"은 C₁₋₂ 알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴 기를 지칭한다.
- [0974] 용어 "헥테로아릴알킬렌"은 알킬렌 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헥테로아릴 기를 지칭한다. 예를 들어, "헥테로아릴(C₁₋₂ 알킬렌)"은 C₁₋₂ 알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헥테로아릴 기를 지칭한다.
- [0975] 용어 "아릴옥시알킬렌"은 알킬렌 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴옥시 기를 지칭한다. 예를 들어, "아릴옥시-(C₁₋₂ 알킬렌)"은 C₁₋₂ 알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아릴옥시 기를 지칭한다.
- [0976] 용어 "헥테로아릴옥시알킬렌"은 알킬렌 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헥테로아릴옥시 기를 지칭한다. 예를 들어, "헥테로아릴옥시-(C₁₋₂ 알킬렌)"은 C₁₋₂ 알킬렌을 통해 모 분자 모이어티에 부착된 헥테로아릴옥시 기를 지칭한다.
- [0977] 본 발명의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 화합물을 무정형 고체로서 제공하기 위해, 동결건조가 사용될 수 있다.
- [0978] 추가로, 본 발명의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 화학식 (I) 내지 (VIII)의 화합물과, 유기이든지 무기이든지 간에 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액 상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세트니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0979] 추가로, 화학식 (I) 내지 (VIII)의 화합물을 그의 제조에 후속하여 단리하고 정제하여, 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I) 내지 (VIII)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있으며, 이어서 이를 본원에 기재된 바와 같이 사용 또는 제제화한다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I) 내지 (VIII)의 화합물이 또한 본 발명의 일부로서 고려된다.
- [0980] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 건디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내도록 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도

된다.

[0981] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 ($-\text{CH}_3$)은 중수소화 메틸 기 예컨대 $-\text{CD}_3$ 을 또한 포함한다.

[0982] 생물학

[0983] 용어 "PAR4 길항제"는, PAR4에 결합하며 PAR4 절단 및/또는 신호전달을 억제하는 혈소판 응집의 억제제를 나타낸다. 전형적으로, PAR4 활성화는 용량 의존성 방식으로 대조군 세포의 이러한 활성화와 비교하여 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소된다. 대조군 세포는 화합물로 처리된 바 없는 세포이다. PAR4 활성화는 본원에 기재된 방법을 포함한 관련 기술분야에서의 임의의 표준 방법 (예를 들어, PAR4 발현 세포에서의 칼슘 가동화, 혈소판 응집, 예를 들어 칼슘 가동화, P-셀렉틴 또는 CD40L 방출을 측정하는 혈소판 활성화 검정, 또는 혈전증 및 지혈 모델)에 의해 결정된다. 특정 실시양태에서, 혈소판 활성화는 혈소판 세포질에서의 변화, 혈소판 막의 변화, 혈소판에 의해 방출되는 분석물의 수준에서의 변화, 혈소판의 모르폴로지에서의 변화, 혈소판이 트롬빈을 형성하거나 또는 혈소판이 유동 또는 교반 전혈 중에서 응집하는 능력, 혈소판이 관련 리간드 (예를 들어, 폰 빌레브란트 인자, 콜라겐, 피브리노겐, 다른 세포의 매트릭스 단백질, 단백질 중 어느 하나의 합성 단편, 또는 그의 임의의 조합)로 유도체화된 정적 표면에 부착되는 능력, 혈소판의 형상에서의 변화, 또는 그의 임의의 조합에 의해 측정된다. 한 실시양태에서, 혈소판 활성화는 혈소판에 의해 방출되는 1종 이상의 분석물의 수준에서의 변화에 의해 측정된다. 예를 들어, 혈소판에 의해 방출되는 1종 이상의 분석물은 P-셀렉틴 (CD62p), CD63, ATP, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 혈소판 활성화는 혈소판에 대한 피브리노겐 또는 GPIIb/IIIa 항체의 결합의 수준에 의해 측정된다. 다른 실시양태에서, 혈소판 활성화는 혈소판 활성화 시의 혈관확장제-자극된 인단백질 (VASP)의 인산화도에 의해 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 혈소판 활성화는 혈소판-백혈구 응집체의 수준에 의해 측정된다. 특정 실시양태에서, 혈소판 활성화는 단백질체학 프로파일링에 의해 측정된다. 용어 "PAR4 길항제"는 PAR1 및 PAR4 둘 다를 억제하는 화합물을 또한 포함한다.

[0984] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 PAR4 FLIPR 검정 (하기에 기재됨)에서 약 10 μM , 바람직하게는 1 μM 이하, 보다 바람직하게는 100 nM 이하, 보다 더 바람직하게는 10 nM 이하의 IC_{50} 을 갖는다. 본 발명의 화합물에 대한 PAR4 FLIPR 검정 데이터는 표에 제시되어 있다.

[0985] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 화학식 (I) 내지 (VIII)의 화합물, 바람직하게는 실시예들, 보다 바람직하게는 실시예 1 내지 837 중 하나로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을, 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0986] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또 다른 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)가 항혈소판제 또는 그의 조합인 제약 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 항혈소판제(들)는 P2Y₁₂ 길항제 및/또는 아스피린이다. 바람직하게는, P2Y₁₂ 길항제는 클로피도그렐, 티카그렐로르, 또는 프라수그렐이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)가 항응고제 또는 그의 조합인 제약 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 항응고제(들)는 FXa 억제제, 트롬빈 억제제, 또는 FXIa 억제제이다. 바람직하게는, FXa 억제제는 아픽사반, 리바록사반, 에독사반 또는 베트릭사반이다. 바람직하게는, 트롬빈 억제제는 다비가트란이다.

[0987] 예로서 주어지며 제한적이지도록 의도된 것은 아닌 하기 카테고리: (a) 경구 생체이용률, 반감기, 및 클리어런스를 포함한 약동학적 특성; (b) 제약 특성; (c) 투여량 요건; (d) 혈액 농도 최고점-대-최저점 특징치를 감소시키는 인자; (e) 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자; (f) 임상 약물-약물 상호작용에 대한 문제를 감소시키는 인자; (g) 다른 생물학적 표적 대비 선택성을 포함한, 유해 부작용에 대한 잠재력을 감소시키는 인자; (h) 출혈 성향이 더 적은, 개선된 치료 지수; 및 (h) 제조 비용 또는 실현가능성을 개선시키는 인자 중 하나 이상에 있어서, 공지된 항혈소판제와 비교하여 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 찾는 것이 바람직하다.

- [0988] 본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포괄한다.
- [0989] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 PAR4 길항제로의 치료로부터 잠재적으로 이익을 얻을 수 있는 임의의 인간 또는 비인간 유기체를 지칭한다. 예시적인 대상체는 심혈관 질환에 대한 위험 인자를 갖는 임의의 연령의 인간, 또는 심혈관 질환의 한 에피소드를 이미 겪은 바 있는 환자를 포함한다. 공통 위험 인자는 연령, 남성 성별, 고혈압, 흡연 또는 흡연 경력, 트리글리세리드의 상승, 총 콜레스테롤 또는 LDL 콜레스테롤의 상승을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0990] 일부 실시양태에서, 대상체는 이중 PAR1/PAR4 혈소판 수용체 레퍼토리를 갖는 종이다. 본원에 사용된 용어 "이중 PAR1/PAR4 혈소판 수용체 레퍼토리"는 대상체가 혈소판에서 PAR1 및 PAR4 또는 그의 전구체를 발현함을 의미한다. 이중 PAR1/PAR4 혈소판 수용체 레퍼토리를 갖는 예시적인 대상체는 인간, 비-인간 영장류, 및 기니 피그를 포함한다.
- [0991] 다른 실시양태에서, 대상체는 이중 PAR3/PAR4 혈소판 수용체 레퍼토리를 갖는 종이다. 본원에 사용된 용어 "이중 PAR3/PAR4 혈소판 수용체 레퍼토리"는 대상체가 혈소판에서 PAR3 및 PAR4 또는 그의 전구체를 발현함을 의미한다. 이중 PAR3/PAR4 혈소판 수용체 레퍼토리를 갖는 예시적인 대상체는 설치류 및 토끼를 포함한다.
- [0992] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하며, (a) 질환-상태의 억제, 즉 그의 발생 정지; 및/또는 (b) 질환-상태의 완화, 즉 질환 상태의 퇴행 유발을 포함한다.
- [0993] 본원에 사용된 "예방" 또는 "방지"는 임상적 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유동물, 특히 인간에서의 준임상적 질환-상태의 예방적 치료를 포괄한다. 예방적 요법을 위한 환자는 일반 인구와 비교하여 임상적 질환 상태를 겪을 위험을 증가시키는 것으로 공지된 인자에 기초하여 선택된다. "예방" 요법은 (a) 1차 예방 및 (b) 2차 예방으로 나누어질 수 있다. 1차 예방은 아직 임상적 질환 상태가 나타난 바 없는 대상체에서의 치료로서 정의되는 반면에, 2차 예방은 동일 또는 유사한 임상적 질환 상태의 제2 발생을 방지하는 것으로서 정의된다.
- [0994] 본원에 사용된 "위험 감소"는 임상적 질환 상태의 발병률을 낮추는 요법을 포괄한다. 이와 같이, 1차 및 2차 예방 요법은 위험 감소의 예이다.
- [0995] "치료 유효량"은 PAR4를 억제 및/또는 길항하고/거나 본원에 열거된 장애를 예방 또는 치료하기 위해 단독으로 또는 조합되어 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다. 조합되어 적용되는 경우, 상기 용어는, 조합되어 연속적으로 투여되든지 동시에 투여되든지 간에, 예방 또는 치료 효과를 유발하는 활성 성분의 합한 양을 지칭한다.
- [0996] 본원에 사용된 용어 "혈전증"은 혈관에 의해 공급되는 조직의 허혈 또는 경색을 유발할 수 있는 혈관 내 혈전(혈전들)의 형성 또는 존재를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "색전증"은 혈류에 의해 그의 침적 부위로 보내진 응고 또는 이물질에 의한 동맥의 갑작스러운 차단을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "혈전색전증"은 원래 부위로부터 혈류에 의해 운반되어 또 다른 혈관을 막는 혈전성 물질로의 혈관의 폐쇄를 지칭한다. 용어 "혈전색전성 장애"는 "혈전성" 및 "색전성" 장애(상기 정의됨) 둘 다를 수반한다.
- [0997] 본원에 사용된 용어 "혈전색전성 장애"는 동맥 심혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심혈관 또는 뇌혈관 혈전색전성 장애, 및 심방실 또는 말초 순환에서의 혈전색전성 장애를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "혈전색전성 장애"는 불안정형 협심증 또는 다른 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 1차 또는 재발성 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치 또는 절차로 인한 혈전증으로부터 선택되나, 이에 제한되지는 않는 구체적 장애를 또한 포함한다. 의료용 이식물 또는 장치는 인공 판막, 인공 판막, 유지 카테터, 스텐트, 혈액 산소공급기, 선트, 혈관 접근 포트, 심실 보조 장치 및 인공 심장 또는 심방실 및 혈관 이식편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 절차는 심폐 우회술, 경피 관상동맥 개입, 및 혈액투석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "혈전색전성 장애"는 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 심부 정맥 혈전증, 및 폐 색전증을 포함한다.
- [0998] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공

표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치 또는 절차로 인한 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 정맥 혈전증, 심방 세동, 및 의료용 이식물 및 장치로 인한 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0999] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치 또는 절차로 인한 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애를 1차 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 정맥 혈전증, 및 의료용 이식물 및 장치로 인한 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애를 1차 예방하는 방법을 제공한다.

[1000] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 심방 세동, 재발성 심근경색, 일과성 허혈 발작, 졸중, 아테롬성동맥경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 뇌 동맥 혈전증, 뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 의료용 이식물, 장치 또는 절차로 인한 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애를 2차 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 급성 관상동맥 증후군, 졸중, 심방 세동 및 정맥 혈전증으로부터 선택된 혈전색전성 장애를 2차 예방하는 방법을 제공한다.

[1001] 본원에 사용된 용어 "졸중"은 총경동맥, 내경동맥 또는 뇌내 동맥에서의 폐쇄성 혈전증으로부터 유발된 색전성 졸중 또는 아테롬성혈전성 졸중을 지칭한다.

[1002] 혈전증은 혈관 폐쇄 (예를 들어, 우회술 후) 및 재폐쇄 (예를 들어, 경피 경관 관상 동맥성형술 도중 또는 그 후)를 포함한다는 것에 유의한다. 혈전색전성 장애는, 아테롬성동맥경화증, 수술 또는 수술 합병증, 장기간 부동상태, 심방 세동, 선천성 혈전성향증, 암, 당뇨병, 의약 또는 호르몬의 작용, 및 임신 합병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 상태에서부터 유발될 수 있다.

[1003] 혈전색전성 장애는 아테롬성동맥경화증을 갖는 환자와 빈번하게 연관되어 있다. 아테롬성동맥경화증에 대한 위험 인자는 남성 성별, 연령, 고혈압, 지질 장애, 및 당뇨병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아테롬성동맥경화증에 대한 위험 인자는 동시에 아테롬성동맥경화증의 합병증, 즉 혈전색전성 장애에 대한 위험 인자이다.

[1004] 유사하게, 심방 세동은 혈전색전성 장애와 빈번하게 연관되어 있다. 심방 세동 및 후속 혈전색전성 장애에 대한 위험 인자는 심혈관 질환, 류마티스성 심장 질환, 비류마티스성 승모판 질환, 고혈압 심혈관 질환, 만성 폐 질환, 및 다양한 기타 심장 이상 뿐만 아니라 갑상선중독증을 포함한다.

[1005] 당뇨병은 아테롬성동맥경화증 및 혈전색전성 장애와 빈번하게 연관되어 있다. 보다 흔한 제2형에 대한 위험 인자는 가족력, 비만, 신체적 비활동성, 인종/민족, 이전의 공복 글루코스 장애 또는 글루코스 내성 검사 장애, 임신성 당뇨병 또는 "거대아" 출산의 이력, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤, 및 다낭성 난소 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1006] 혈전증은 다양한 종양 유형, 예를 들어 췌장암, 유방암, 뇌 종양, 폐암, 난소암, 전립선암, 위장 악성종양, 및 호지킨 또는 비-호지킨 림프종과 연관된 바 있다. 최근의 연구는 혈전증을 갖는 환자에서의 암의 빈도가 일반 인구에서의 특정한 암 유형의 빈도를 반영함을 시사하고 있다. (Levitan, N. et al., Medicine (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., N. Engl. J. Med., 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., JAMA, 293(6):715-722 (2005)). 따라서, 혈전증과 연관된 가장 흔한 암은 남성에서는 전립선암, 결장직장암, 뇌암, 및 폐암이고, 여성에서는 유방암, 난소암, 및 폐암이다. 암 환자에서의 정맥 혈전색전증 (VTE) 관찰 비율은 유의하다. 상이한 종양 유형들 사이의 다양한 VTE 비율은 환자 집단의 선택과 관련되어 있을 가능성이 가장 높다. 혈전증의 위험이 있는 암 환자는 하기 위험 인자 중 어느 하나 또는 모두를 가질 수 있다: (i) 암의 병기 (즉, 전이의 존재), (ii) 중심 정맥 카테터의 존재, (iii) 수술 및 화학요법을 포함한 항암 요법, 및 (iv) 호르몬 및 항혈관생성 약물. 따라서, 혈전색전성 장애를 예방하기 위해 진행성 종양을 갖는 환자에게 해파린 또는 저분자량 해파린을 투여하는 것은 통상적인 임상 관리기준이다. 다수의 저분자량 해파린 제제가 이들 적응증에 대해 FDA에 의해 승인된 바 있다.

[1007] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 적어도 1종의 치료 또는 생물학적 활성제를 함유하며 환자에게 투여하기에 적합한 임의의 조성물을 의미한다. 이들 제제 중 어느 하나는 관련 기술분야의 널리 공지되고 허용되는 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Gennaro, A.R., ed., Remington: The Science and Practice of

Pharmacy, 20th Edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (2000)]을 참조한다.

- [1008] 본 발명은, 대상체에게 PAR4에 결합하며 PAR4 절단 및/또는 신호전달을 억제하는 화합물 (본원에서 "PAR4 길항제" 또는 "치료 화합물"로 지칭함)을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [1009] 제약 조성물은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 투여된다. 바람직하게는, 화합물은 경구로, 직장으로, 비강으로, 흡입에 의해, 국소로 또는 비경구로, 예를 들어 피하로, 복강내로, 근육내로, 및 정맥내로 투여된다. 화합물은 혈전색전성 장애를 치료하기 위한 치료 약물의 각테일 중 한 성분으로서 임의로 제제화된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 경구로 투여된다.
- [1010] 본원에 기재된 치료 화합물은 통상적인 방법을 이용하여 제약 조성물로 제제화된다. 예를 들어, PAR4 길항제는 경구 투여를 위해 캡슐 또는 정제로 제제화된다. 캡슐은 임의의 제약상 허용되는 표준 물질 예컨대 젤라틴 또는 셀룰로스를 함유할 수 있다. 정제는 치료 화합물과 고체 담체 및 유효제의 혼합물을 압축함으로써 통상적인 절차에 따라 제제화될 수 있다. 고체 담체의 예는 전분 및 당 벤토나이트를 포함한다. 화합물은 결합제, 예를 들어 락토스 또는 만니톨, 통상적인 충전제, 및 정제화제를 함유하는 경질 셀 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다. 다른 제제는 연고, 좌제, 페이스트, 스프레이, 패치, 크림, 젤, 재흡수성 스폰지, 또는 발포체를 포함한다. 이러한 제제는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 제조된다. 본 발명의 조성물은 비경구 투여, 예컨대 정맥내, 피하, 근육내, 및 복강내 투여에 또한 유용하다. 비경구 투여에 적합한 제제의 예는, 등장성 염수 용액, 5% 글루코스 용액, 또는 또 다른 제약상 허용되는 표준 부형제 중 활성제의 수용액을 포함한다. 표준 가용화제 예컨대 PVP 또는 시클로덱스트린이 또한 치료 화합물의 전달을 위한 제약 부형제로 사용된다.
- [1011] PAR4 길항제의 바람직한 용량은 생물학적 활성 용량이다. 생물학적 활성 용량은 PAR4의 절단 및/또는 신호전달을 억제하고 항혈전 효과를 갖는 용량이다. 바람직하게는, PAR4 길항제는 PAR4의 활성을 비처리 대조군 수준보다 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 100% 초과만큼 낮게 감소시키는 능력을 갖는다. 혈소판에서의 PAR4의 수준은, 예를 들어 수용체 결합 검정, 혈소판 응집, 혈소판 활성화 검정 (예를 들어, FACS에 의한 p-셀렉틴 발현), PAR4 절단 감수성 항체를 사용하는 웨스턴 블롯(Western blot) 또는 ELISA 분석을 포함한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 측정된다. 대안적으로, PAR4의 생물학적 활성은 PAR4에 의해 도출되는 세포 신호전달을 평가하는 것 (예를 들어, 칼슘 가동화 또는 다른 제2 메신저 검정)에 의해 측정된다.
- [1012] 일부 실시양태에서, PAR4 화합물의 치료 유효량은 바람직하게는 약 100 mg/kg 미만, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 1 mg/kg 미만이다. 보다 바람직한 실시양태에서, PAR4 화합물의 치료 유효량은 5 mg/kg 미만이다. 가장 바람직한 실시양태에서, PAR4 화합물의 치료 유효량은 1 mg/kg 미만이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 바와 같이, 유효 용량은 투여 경로 및 부형제 사용량에 따라 변경된다.
- [1013] 본 발명의 PAR4 길항제의 활성은 다양한 시험관내 검정으로 측정될 수 있다. 예시적인 검정은 하기에 제시되어 있다.
- [1014] 형광측정 영상화 플레이트 판독기 (FLIPR) 검정은 본 발명의 PAR4 길항제의 활성을 측정하기 위한 예시적인 시험관내 검정이다. 이러한 검정에서는, PAR4 효능제에 의해 PAR4 발현 세포에서 세포내 칼슘 가동화를 유발하고, 칼슘 가동화를 모니터링한다.
- [1015] AYPGKF는 공지된 PAR4 효능제이다. 대안적인 PAR4 효능제는 H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂이다. WO2013/163279의 실시예 B에 제시된 바와 같이, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂는 FLIPR 검정에서 PAR4 효능제로서 검증되었다. AYPGKF 대비 H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂를 사용하여 ~180종의 화합물의 IC₅₀ 값들의 병렬 비교를 수행하였다. 그 결과는 2종의 검정 사이의 강한 상관관계를 입증하였다. 추가로, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂는 FLIPR 검정에서 AYPGKF의 EC₅₀보다 10배 더 낮은 EC₅₀을 가져서, AYPGKF와 비교하여 개선된 효능제 활성을 갖는다. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 합성될 수 있다.
- [1016] FLIPR 검정이 또한 PAR1 및 PAR4 둘 다를 발현하는 세포주에서 효능제 활성 또는 PAR1 길항제 활성을 시험하기 위한 카운터스크린으로서 사용될 수 있다. PAR1 길항제 활성은, 화합물이 PAR1 효능제 펩티드 SFLLRN 또는 다

은 PAR1 효능제 펩티드에 의해 유발된 칼슘 가동화를 억제하는 능력에 의해 시험될 수 있다.

- [1017] 본 발명의 화합물은 하기 제시된 바와 같이 감마-트롬빈에 의해 유발된 혈소판 응집을 억제하는 그의 능력에 대해 시험관내 시험될 수 있다. 더 이상 PAR1과 상호작용하지 않는 알파-트롬빈의 단백질분해 산물인 감마-트롬빈은, PAR4를 선택적으로 절단하며 활성화시킨다 (Soslau, G. et al., "Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib", J. Biol. Chem., 276:21173-21183 (2001)). 혈소판 응집은 96-웰 마이크로플레이트 응집 검정 포맷으로 또는 표준 혈소판 응집측정기를 사용하여 모니터링될 수 있다. PAR4 효능제 펩티드, PAR1 효능제 펩티드, ADP, 또는 트롬복산 유사체 U46619에 의해 유발된 혈소판 응집을 억제하는 것에 대한 화합물의 선택성을 시험하기 위해, 응집 검정이 또한 사용될 수 있다.
- [1018] 본 발명의 화합물은 하기 제시된 바와 같이 알파-트롬빈에 의해 유발된 혈소판 응집을 억제하는 그의 능력에 대해 시험관내 시험될 수 있다. 알파-트롬빈은 PAR1 및 PAR4 둘 다를 활성화시킨다. 본 발명의 선택적 PAR4 길항제가 혈소판 응집을 억제하는 능력은 표준 광학 응집측정기를 사용하여 측정될 수 있다.
- [1019] 본 발명의 화합물은 하기 제시된 바와 같이 조직 인자에 의해 유발된 혈소판 응집을 억제하는 그의 능력에 대해 시험관내 시험될 수 있다. 이러한 검정의 조건은 혈전 형성 동안의 생리학적 사건을 모방한다. 이러한 검정에서는, 인간 혈소판 풍부 혈장 (PRP)에서의 혈소판 응집을 조직 인자 및 CaCl_2 의 첨가에 의해 개시한다. 외인성 응고 캐스케이드의 개시인자인 조직 인자는, 인간 아테롬성동맥경화판에서 고도로 상승된다. 아테롬성동맥경화성 부위에서 혈액이 조직 인자에 노출되면, 트롬빈의 강건한 생성이 촉발되어 폐쇄성 혈전의 형성이 유발된다.
- [1020] 본 발명의 PAR4 길항제의 활성은 또한 다양한 생체내 검정으로 측정될 수 있다. 항혈전제로서의 본 발명의 PAR4 길항제의 유효성을 시험하기 위한 혈전증 및 지혈의 모델을 제공할 수 있는 예시적인 포유동물은, 기니 피그 및 영장류를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상대 효능 모델은 전기-유발 경동맥 혈전증, FeCl_3 -유발 경동맥 혈전증 및 동맥맥-단락 혈전증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 기재된 항혈전제의 출혈 위험을 평가하기 위해, 신장 출혈 시간, 신출혈 시간 및 다른 출혈 시간 측정 모델이 사용될 수 있다.
- [1021] 검정
- [1022] 물질
- [1023] 1) PAR1 및 PAR4 효능제 펩티드
- [1024] SFFLR은 공지된 고친화도 PAR1 선택적 효능제 펩티드이다. (참고문헌: Seiler, S.M., "Thrombin receptor antagonists", Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 22(3):223-232 (1996)). PAR4 효능제 펩티드 AYPGKF 및 H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂를 합성하였다. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂는, FLIPR 검정 (EC₅₀ 값이 H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂의 경우에는 8 μM 이고, AYPGKF의 경우에는 60 μM 임) 및 세척된 혈소판 응집 검정 (EC₅₀ 값이 H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂의 경우에는 0.9 μM 이고, AYPGKF의 경우에는 12 μM 임)에서 AYPGKF에 비해 개선된 PAR4 효능제 활성을 나타내었다.
- [1025] 2) PAR4 발현 세포
- [1026] PAR4를 안정하게 발현하는 HEK293 세포를 인간 PAR4 (F2R23) cDNA 발현 벡터의 형질감염의 표준 방법에 의해 생성시키고, PAR4 단백질 발현 또는 mRNA 발현에 기초하여 선택하였다. 이들 세포는 FLIPR® (형광측정 영상화 플레이트 판독기(FLuorometric Imaging Plate Reader); 몰레큘라 디바이시스 코포레이션(Molecular Devices Corp.))을 사용하면 PAR4 효능제 펩티드-유발 세포내 칼슘 상승에 대한 기능적 반응을 나타내었다. 이들 세포는 내인성 PAR1을 또한 발현하며, PAR1 효능제 펩티드로 자극 시에 칼슘 신호를 도출할 수 있다. 따라서, 동일한 세포를 또한, PAR1에 대한 선택성 및 둘 다의 수용체에 대한 효능제 활성을 결정하기 위해 사용하였다. HEK293 PAR4 클론 1.2A (BMS Arctic ID 383940)로부터의 세포를 증식시키고, 칼슘 가동화 연구에 사용하였다.
- [1027] 3) 혈소판 풍부 혈장 (PRP)의 제조
- [1028] 인간 혈액을 3.8% 시트르산나트륨 중에 혈액 9 ml당 1 ml의 비로 수집하고, 소르발(Sorvall)® RT6000B 원심분리기에서 실온 (RT)에서 15분 동안 900 분당 회전수 (rpm)에서 원심분리하였다. PRP를 수집하고, 응집 검정에 사용하였다. 샘플에 1 유닛/ml의 최종 농도의 재조합 히루딘인 레플루단(Refludan) (뉴저지주 웨인 소재의 버렉스 랩스(Berlex Labs))를 첨가하여, 잔류 알파-트롬빈 오염에 의해 유발된 PAR1 활성화를 선택적으로 방지하

였다. 남아있는 혈액 샘플을 실온에서 5분 동안 2500 rpm에서 원심분리하여 혈소판-부족 혈장 (PPP)을 수집하였다.

[1029] 4) 세척된 혈소판 (WP)의 제조

[1030] 인간 혈액을 ACD (85 mM 시트르산삼나트륨, 78 mM 시트르산, 110 mM D-글루코스, pH 4.4) 중에 혈액 10 ml당 1.4 ml의 비로 수집하였다. PRP는 14분 동안 170 g에서의 원심분리에 의해 분리하고, 혈소판을 추가로 6분 동안 1300 g에서의 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 혈소판을 1 mg/ml 소 혈청 알부민 함유 10 ml ACD로 1회 세척하였다. 혈소판을 타이로드(Tyrode) 완충제 (137 mM NaCl, 2 mM KCl, 1.0 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5 mM 글루코스, 20 mM HEPES pH 7.4) 중에 $\sim 2.5 \times 10^8$ 개/ml로 재현탁시켰다.

[1031] PAR4-발현 HEK293 세포에서의 FLIPR 검증

[1032] HEK293 세포에서의 FLIPR-기반 칼슘 가동화 검정을, PAR4 길항작용, 효능작용, 및 PAR1에 대한 선택성을 측정하기 위해 사용하였다. 본 발명의 PAR4 길항제의 활성을 PAR4 발현 세포에서, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂-유발 세포내 칼슘 가동화를 모니터링함으로써 시험하였다. 효능제 활성 및 PAR1 길항제 활성에 대한 카운터 스크린을 또한 수행하였다. 요약하면, PAR1/PAR4-발현 HEK293 세포를 10% 열-불활성화 FBS, 1% 페니실린-스트렙토마이신, 10 µg/mL 블라스티시딘, 및 100 µg/mL 제오신(Zeocin) 함유 DMEM (뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재의 라이프 테크놀로지(Life Technology)) 중에서 5% CO₂ 하에 37°C에서 성장시켰다. 실험 전에, 세포를 흑색 384-웰 퓨어코트 아민(Purecoat Amine) 투명 바닥 플레이트 (캘리포니아주 산호세 소재의 벡톤 디킨슨 바이오사이언시스(Becton Dickinson Biosciences))에 30 µL 성장 배지 중 10,000개 세포/웰로 밤새 플레이팅하고, 가습 챔버 내에서 5% CO₂ 하에 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 화합물 첨가 전에, 세포 배지를 40 µL의 1X 칼슘 및 마그네슘-함유 행크(Hank) 평형 염수 용액 (HBSS) (20 mM HEPES 포함) 및 1:1000 희석된 형광 칼슘 지시약 (메릴랜드주 게이터스버그 소재의 코덱스 바이오솔루션즈(Codex Biosolutions))으로 대체하였다. 37°C에서의 30분 인큐베이션 기간 및 추가의 30분 인큐베이션 및 실온에서의 평형화 기간 후, 20 µL의 시험 화합물 (1X HBSS 완충제로 희석됨)을 다양한 농도로 0.17%의 디메틸 술폰(DMSO) 최종 농도로 첨가하였다. 기능적 약물 스크리닝 시스템(Functional Drug Screening System) (FDSS, 일본 소재의 하마마츠(Hamamatsu))를 사용하여 형광 강도에서의 변화를 측정하여, 효능제 활성을 결정하였다. 이어서, 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하고, 이어서 길항제 활성 측정을 위해 20 µL의 효능제 펩티드를 첨가하였다. PAR4 효능제 펩티드 (H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂) 및 PAR1 효능제 펩티드 (SFFLRR)를 상용적으로 시험하여 검증 시 EC₅₀ 값에서의 적당한 반응을 보장하였다 (PAR4 효능제 펩티드의 경우에는 ~ 5 µM 및 PAR1 효능제 펩티드의 경우에는 ~ 2 µM). 화합물 효력을 11-포인트 농도-반응 곡선으로부터 유도하였다.

[1033] 감마 트롬빈 유발 혈소판 응집 검증

[1034] 본 발명의 화합물이 감마-트롬빈에 의해 유발된 혈소판 응집을 억제하는 능력을 96-웰 마이크로플레이트 응집 검증 포맷으로 시험하였다. 요약하면, 90 µL의 PRP 또는 세척된 혈소판을 3-배 연속 희석된 시험 화합물과 함께 37°C에서 5분 동안 예비인큐베이션하였으며, 이를 디메틸 술폰(DMSO) 중 100-배 원액으로서 제조하였다. 응집을 10 µL의 감마-트롬빈 (버몬트주 에섹스 정션 소재의 헤마톨로지 테크놀로지스, 인크.(Haematologic Technologies, Inc.))을 50-100 nM 최종 농도로 첨가함으로써 개시하였으며, 이를 80% 혈소판 응집이 달성되도록 매일 적정하였다. 이어서, 플레이트를 37°C에서 스펙트럼맥스(SpectraMax)® 플러스 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스)에 넣었다. 혈소판 응집을 동적 분석 모드를 사용하여 파장 405 nm에서 모니터링하였다. 1차 데이터 수집 시점 전에, 플레이트를 10초 동안 진탕하여 철저히 혼합되도록 하였다. 후속적으로, 데이터를 최대 총 7분 동안 10초마다 수집하였다. 데이터를 소프트맥스(SoftMax)® 5.4.1 소프트웨어를 사용하여 수집하고, 분석을 위해 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel)로 내보냈다. 효능제 단독에 의해 75% 혈소판 활성화를 달성한 시점에서의 광학 밀도 (OD) 값들을 분석을 위해 사용하였다. 어떠한 처리도 없는 PRP 샘플로부터의 OD 값은 OD최대로서 기능하고, 혈소판을 함유하지 않는 PPP 샘플로부터의 OD 값은 OD최소로서 기능하였다. 혈소판 응집의 억제 (IPA)를 수학적: % IPA = $(100 - 100 \times [\text{OD화합물} - \text{OD최소}] / [\text{OD최대} - \text{OD최소}])$ 에 기초하여 계산하였다. 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 32 비트 엑셀(Excel)® 버전 2 빌드 30용 XLfit (아이디 비즈니스 솔루션즈 리미티드(ID Business Solutions Limited))을 사용하여 % IPA 값들을 1-부위 농도 반응 방정식: $Y = A + (B - A) / \{1 + (C/X)^D\}$ 에 피팅함으로써 계산하였다.

[1035] 또한 응집 검정을 사용하여, PAR1의 경우에는 SFFLRR, 콜라겐 수용체의 경우에는 콜라겐 (펜실베이니아주 하버타

운 소재의 크로노-로그(Chrono-Log)), P2Y1 및 P2Y12의 경우 ADP, 및 트롬복산 수용체의 경우에는 U46619 (미시간주 앤 아버 소재의 케이만 케미칼(Cayman Chemical))를 사용함으로써 다른 혈소판 수용체에 대한 화합물의 선택성을 시험하였다.

[1036] 알파-트롬빈 유발 혈소판 응집 검정

[1037] PAR4 길항제가 알파-트롬빈에 의해 유발된 혈소판 응집을 억제하는 능력을 인간의 세척된 혈소판을 사용하여 시험할 수 있었다. 길항제를 세척된 혈소판과 함께 20분 동안 예비인큐베이션하였다. 응집을, 교반 속도 1000 rpm에서 1.5 nM 알파-트롬빈 (버몬트주 에섹스 정선 소재의 헤마톨로직 테크놀로지스)을 세척된 혈소판 300 μ l에 첨가함으로써 개시하였다. 혈소판 응집을 광학 응집측정기 (펜실베이니아주 하버타운 소재의 크로노-로그)를 사용하여 모니터링하고, 6분에서의 곡선하 면적 (AUC)을 측정하였다. 비히클 대조군을 0% 억제로서 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[1038] 조직 인자-유발 혈소판 응집 검정

[1039] PAR1 또는 PAR4 길항제가 내인성 트롬빈에 의해 유발된 혈소판 응집을 억제하는 능력을 조직 인자 유발 응집 검정으로 시험할 수 있었다. 응집을 CaCl₂ 및 재조합 인간 조직 인자의 첨가에 의해 개시하였으며, 이는 혈장에서의 응고 경로의 활성화를 통해 트롬빈의 생성을 유발하였다. 항응고제 예컨대 옥수수 트립신 억제제 (버몬트주 에섹스 정선 소재의 헤마톨로직 테크놀로지스) 50 μ g/ml 및 페파블록(PEFABLOC)® FG (코네티컷주 노워크 소재의 센터캠(Centerchem))를 또한 연구 시간 도중에 피브린 응괴 형성을 방지하기 위해 샘플에 첨가하였다. 혈소판 응집을 광학 응집측정기 또는 임피던스 응집측정기를 포함한 표준 기기를 사용하여 모니터링하였다.

[1040] 하기 표는 PAR4 FLIPR 검정으로 시험된 본 발명의 다양한 화합물을 사용하여 수득된 결과를 제시한다.

[1041] 표

실시예 번호	PAR4 FLIPR 검정 (IC ₅₀ , nM)	실시예 번호	PAR4 FLIPR 검정 (IC ₅₀ , nM)	실시예 번호	PAR4 FLIPR 검정 (IC ₅₀ , nM)
1	29	268	0.9	550	0.4

[1042]

2	11		269	3.6		
3	240		270	17	552	0.7
4	17		271	1.5	553	1.2
5	880		272	3.2	554	0.7
6	130		273	4.3	555	1.1
7	800		274	5.7	556	0.7
8	8.1		275	0.9	557	0.7
9	220		276	1.2	558	1.5
10	2.2		277	9.0	559	0.9
11	1700		278	4.6	560	1.4
12	2.0		279	18	561	53
13	3.5		280	4.3	562	1.6
14	6.8		281	3.6	563	2.8
15	38		282	1.1	564	3.7
16	80		283	1.9	565	3.0
17	13		284	5.9	566	1.8
18	98		285	16	567	5.9
19	41		286	0.5	568	2.4
20	30		287	8.5	569	8.2
21	3.3		288	8.6	570	6.6
22	1.8		289	1.3	571	1.0
23	5.3		290	6.0	572	0.9
24	2.0		291	11	573	1.6
25	130		292	0.8	574	2.0
26	3.3		293	1.0	575	0.6
27	5.4		294	5.2	576	1.2
28	3.0		295	0.7	577	1.0
29	1.4		296	1.2	578	5.8
30	4.7		297	5.7	579	3.3
31	240		298	2.1	580	1.1
32	3.0		299	10	581	4.1

[1043]

33	120		300	0.9		582	5.3
34	1.6		301	15		589	0.8
35	54		302	3.2		590	25
36	7.7		303	0.9		591	7.0
37	22		304	2.3		592	0.7
38	2.1		305	1.0		596	130
39	10		306	1.0		597	15
40	36		307	0.9		598	3.7
41	400		308	3.6		599	5.6
42	5.2		309	3.3		600	2.4
43	170		310	9.1		601	3.5
44	220		311	93		602	6.4
45	99		312	6.7		603	2.1
46	17		313	2.9		604	17
47	34		314	10		605	0.7
48	2.1		315	3.3		606	0.4
49	9.7		316	4.9		607	0.2
50	92		317	4.5		608	0.5
51	180		318	7.8		609	1.9
52	4.7		319	7.3		610	4.3
53	9.8		320	3.4		611	2.1
54	94		321	3.1		613	65
55	14		322	5.1		614	30
56	4.7		323	15		615	870
			324	42		616	4200
58	3.0		325	0.7		618	3.8
59	5.0		326	1.1		621	8.0
60	19		327	5.2		622	350
61	43		328	1.4		623	320
62	100		329	1.1		624	0.7
63	2.9		330	57		625	1.8

[1044]

64	7.4		331	9.2		626	7.2
65	31		332	2.4		627	1400
66	28		333	1.7		628	1.4
67	2.9		334	29		629	2.2
68	120		335	2.5		630	1.4
69	36		336	5.5		631	5.3
70	34		337	0.7		632	10
71	160		338	2.0		633	2.6
72	1.0		339	1.6		634	44
73	2.3		340	1.5		635	10
74	9.3		341	15		636	3.0
75	14		342	11		637	2.1
76	2.1		343	0.7		638	2.7
77	130		344	11		639	1.4
78	39		345	0.6		640	8.0
79	2.2		346	3.7		641	250
80	21		347	0.8		642	4.6
81	1.5		348	4.4		643	5.3
82	280		349	2.7		644	21
83	11		350	2.8		645	4.9
84	2.5		351	2.7		646	3.8
85	8.5		352	390		647	19
86	7.2		353	22		648	3.0
87	2.0		354	1.2		649	7.4
			355	17		650	5.6
89	1.4		356	2.1		651	4.3
90	84		357	6.7		652	11
91	62		358	270		653	0.83
92	2.0		359	170		654	1.0
93	0.3		360	160		655	1.1
94	1.4		361	5.5		656	2.4

[1045]

95	0.8		362	4.1		657	1.1
96	1.1		363	1700		658	3.0
97	1.7		364	19		659	2.1
98	0.3		365	2.5		660	2.0
99	0.6		366	550		661	55
100	0.5		367	12		662	77
101	0.2		369	13		663	7.0
102	0.9		370	5.8		664	0.9
103	2.5		371	1.8		665	1.7
104	1.7		372	1.3		666	1.1
105	8.1		373	0.9		667	5.6
106	1.6		374	110		668	7.3
107	2.8		375	1.7		669	2.3
108	1100		376	72		671	1.9
109	8.3		377	4.3		672	1.9
110	12		378	8.7		673	39
111	1.1		379	1.7		674	20
112	2.0		380	2.3		675	10
113	3.0		381	1.4		676	3.2
114	1600		382	1.3		677	3.8
115	1.3		383	590		678	1.0
116	1.4		384	18		679	2.5
117	0.5		385	2.3		680	0.8
118	2.2		386	7.8		681	0.4
119	16		387	1.5		682	0.9
120	28		388	0.7		683	0.7
121	0.7		389	0.4		684	0.7
122	3.9		390	3.6		685	1.7
123	1.5		391	2.0		686	9.9
124	1.8		392	3.1		687	0.9
125	2.0		393	30		688	4.5

[1046]

126	1.2		394	130		689	0.3
127	8.3		395	5.8		690	0.3
128	2.2		396	4.6		691	0.9
129	3.2		397	210		692	1.8
130	460		398	8.6		693	1.3
131	890		399	3.9		694	2.1
132	59		400	2.0		695	1.0
133	570		401	2.7		696	2.6
134	120		402	3.7		697	2.9
135	2200		403	1.7		698	17
136	29		404	2.2		699	1.1
137	29		405	1.9		700	0.9
138	33		406	3.5		701	2.7
139	3.9		407	0.9		702	4.3
140	21		408	3.2		708	2.6
141	80		409	0.4		709	0.4
142	5.6		410	0.3		710	1.8
143	36		411	4.4		711	2.4
144	0.3		412	0.3		712	3.2
145	4.5		413	3.4		713	1.8
146	7.0		414	7.0		714	1.2
147	1.7		415	3.1		715	0.9
148	48		416	32		716	2.0
149	4.2		417	11		717	1.6
150	94		418	1.3		718	1.7
151	2000		419	2.0		719	1.7
152	38		420	2.2		720	3.2
153	16		421	1.8		721	2.6
154	3.8		422	2.2		722	1.4
155	0.8		423	4.2		723	2.4
156	1.4		426	5.4		724	2.1

[1047]

157	31		427	7.6		725	0.8
158	0.7		428	5.9		726	1.2
159	25		429	0.5		727	1.7
160	1.2		430	0.9		728	2.4
161	0.7		431	1.1		729	2.8
162	270		432	0.4		730	13
163	0.5		433	0.6		731	0.9
164	0.5		434	1.4		733	1.1
165	1.2		435	0.9		734	1.0
166	2.8		436	1.5		735	1.1
167	4.5		437	4.9		736	5.3
168	2.0		438	1.9		737	8.1
169	0.4		439	0.9		738	10
170	0.3		440	0.8		740	0.9
171	0.6		441	0.9		741	2.1
172	1.7		442	0.8		747	2.4
173	2.7		443	0.6		748	2.9
174	3.0		444	0.8		749	4.3
175	23		445	3.2		750	1.1
176	980		446	2.3		751	4.7
177	190		447	21		752	14
178	13		448	2.1		753	12
179	18		449	0.3		754	0.3
180	2.7		450	0.5		755	0.3
181	1.2		451	0.7		762	1.4
182	22		452	0.4		763	4.0
183	0.6		453	0.6		764	1.7
184	2300		454	1.3		765	0.8
185	6.5		455	0.8		766	2.9
186	17		456	0.7		767	3.4
187	390		457	0.4		768	10

[1048]

188	580		458	0.5		769	3.2
189	140		459	0.9		770	1.9
190	1700		460	0.9		771	6.3
191	6.4		461	0.4		772	1.5
192	2.8		462	0.2		773	11
193	1.2		463	0.7		774	1.2
194	2.5		464	1.5		775	0.8
195	32		465	1.4		776	2.5
196	2.3		466	0.7		777	8.6
197	1.3		467	1.9		778	3.4
198	0.6		468	0.8		779	3.3
199	2.5		470	2.2		780	5.0
200	1.6		471	5.2		781	6.0
201	1.3		472	4.6		782	2.7
202	0.9		473	3.4		783	4.2
203	4.1		474	11		784	2.8
204	3.1		475	4.8		785	3.5
205	51		476	10		786	2.2
206	0.7		477	3.0		787	2.9
207	0.9		478	9.1		788	3.1
208	1.1		479	1.4		789	2.4
209	1.1		480	3.4		790	4.4
210	0.3		481	0.6		791	2.3
211	21		482	0.6		792	11
212	2.4		483	0.8		793	24
213	5.8		484	1.0		794	10
214	4.3		485	1.6		795	0.8
215	2.9		486	1.5		796	1.3
216	160		487	1.3		797	3.1
217	18		488	14		798	2.5
218	2.5		489	9.1		799	2.9

[1049]

219	5.5		490	5.1		800	2.5
220	2.6		491	0.4		801	2.6
221	21		492	7.4		802	2.0
222	1.0		493	21		803	3.5
223	10		494	1.8		804	2.8
224	15		495	15		806	6.6
225	54		496	1.9		807	2.6
226	140		497	1.3		808	2.0
227	160		498	1.3		809	54
228	890		499	4.4		810	6.9
229	3.9		500	3.8		811	1.5
230	2.2		501	4.0		812	7.0
231	1.0		502	1.7		813	1.0
232	0.7		512	1.2		814	7.2
233	0.4		513	1.1		815	6.4
234	1.4		514	1.9		816	10
235	2.2		515	2.6		817	3.6
236	140		516	2.0		818	1.8
237	170		517	1.1		819	1.2
238	1300		518	13		820	1.7
239	7.9		519	16		821	4.6
240	72		520	77		822	1.6
241	5.4		521	24		823	5.1
242	120		522	20		824	1.5
243	1.2		523	2.6		825	8.0
244	2.0		524	84		826	1.9
245	92		525	2.3		827	6.2
246	140		526	2.0		828	0.7
247	19		527	1.4		829	0.6
248	19		528	5.0		830	1.6
249	6.9		529	0.9		831	2.2

[1050]

250	31		530	1.8		832	2.5
251	17		531	0.7		833	1.6
252	0.5		532	1.7		834	3.0
253	0.6		533	0.7		835	0.5
254	1.5		534	0.9		836	1.2
255	0.8		535	5.2		837	17
256	1.2		536	4.9			
257	2.1		539	6.5			
258	2.8		540	3.0			
259	14		541	3.4			
260	4.8		542	1.6			
261	1.2		543	1.3			
262	0.8		544	34			
263	0.8		545	1.5			
264	8.3		546	14			
265	6.8		547	5.2			
266	2.2						
267	0.8		549	1.0			

[1051]

[1052]

제조 방법

[1053]

본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하여, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하는 바와 같은 그의 변경에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응 혼합물은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는, 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 부합해야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다.

[1054]

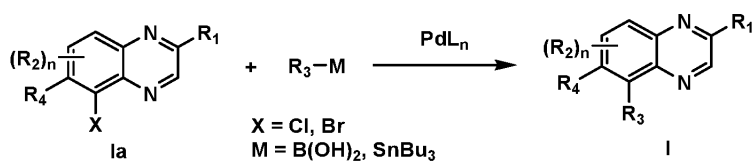
또한, 본 분야의 임의의 합성 경로의 계획 시의 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택인 것으로 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 다수의 대안을 설명하고 있는 권위있는 저술서는 문헌 [Wuts et al. (Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006))]이다.

[1055]

본 발명의 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 제시된 바와 같이 화학식 Ia의 아릴 할라이드와 유기금속 종 R₃-M의 팔라듐 촉매된 교차 커플링에 의해 수득될 수 있다.

[1056]

반응식 1

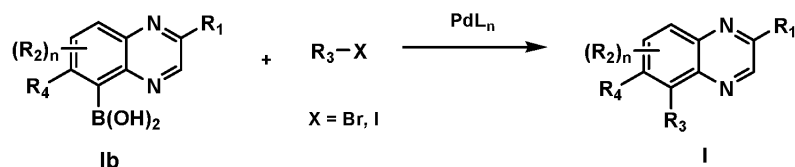


[1057]

[1058]

대안적으로, 화학식 I의 화합물은 또한 반응식 2에 제시된 바와 같이 화학식 Ib의 아릴보론산과 할라이드 R₃-X의 팔라듐 촉매된 교차 커플링으로부터 제조될 수 있다.

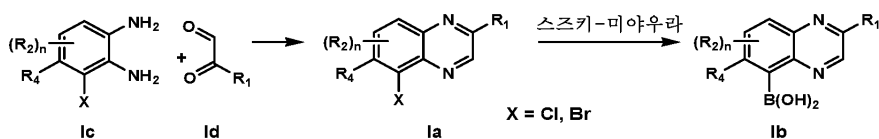
[1059] 반응식 2



[1060]

[1061] 화학식 Ia 및 Ib의 퀴놀살린을 제조하는 한 방법은 반응식 3에 제시된 바와 같이, 디아민 Ic와 케토알데하이드 Id의 축합 반응을 통하는 것이다. 일반적으로, 축합은 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 2종의 위치이성 질체를 제공할 것이다. 화학식 Ia의 구조는 스즈키-미야우라 반응을 통해 보론산 Ib로 전환될 수 있다.

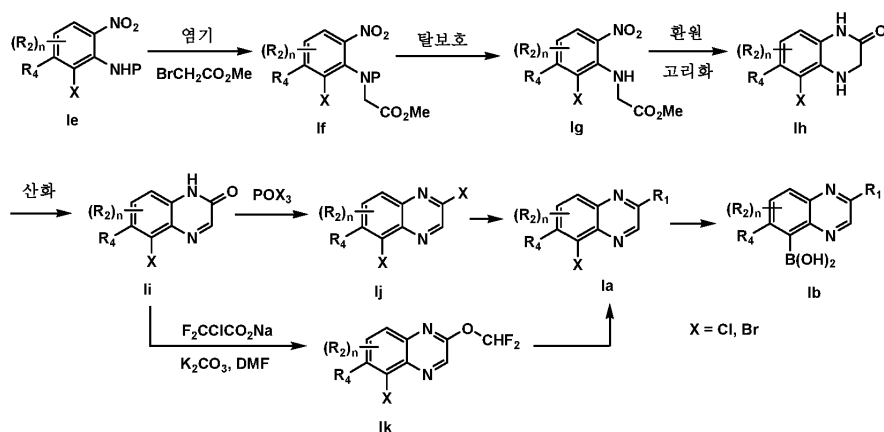
[1062] 반응식 3



[1063]

[1064] 화학식 Ia 및 Ib의 퀴놀살린의 위치 특이적 합성은 반응식 4에 제시되어 있다. 적절히 보호된 오르토-니트로 아닐린 Ie를 메틸 브로모아세테이트와 알킬화시켜 화합물 If를 수득한다. 화합물 If의 탈보호 및 화합물 Ig의 환원은 고리화를 개시하여 화합물 Ih를 생성시킨다. 화합물 Ih를 화학식 Ii의 퀴놀살린-2-온으로 산화시킬 수 있고, 이는 옥소인 할라이드를 사용하여 중간체 Ij로 전환될 수 있다. 화합물 Ij 내의 할라이드를 R₁ 기를 함유하는 친핵체로 대체하여 화합물 Ia를 생성시킬 수 있고, 화학식 Ia의 화합물은 스즈키-미야우라 반응을 통해 화학식 Ib의 상응하는 보론산으로 전환시킬 수 있다. 중간체 Ii를 또한 염기 예컨대 K₂CO₃의 존재 하에 소듐 클로로디플루오로아세테이트와의 축합 반응에 의해 Ik로 전환시킬 수 있다. 디플루오로알콕시를 R₁ 기를 함유하는 친핵체로 대체하여 화합물 Ia를 생성시킬 수 있다.

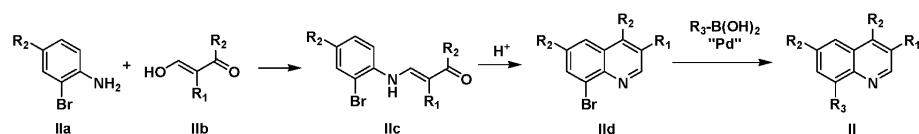
[1065] 반응식 4



[1066]

[1067] 본 발명의 화학식 II의 화합물은 반응식 5에 제시된 바와 같이 수득할 수 있다. 화합물 IIa를 디카르보닐 IIb와 축합시켜 화합물 IIc를 수득할 수 있다. 산 촉매 고리화는 주요 브로마이드 IID를 제공한다. 적절한 보론 산과의 팔라듐 촉매된 교차 커플링 반응은 화합물 II를 제공한다.

[1068] 반응식 5

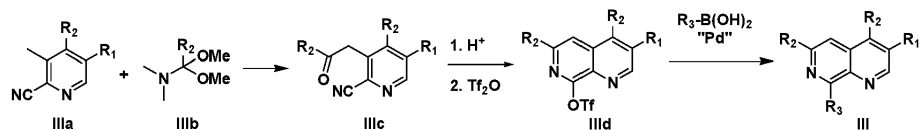


[1069]

[1070] 본 발명의 화학식 III의 화합물은 반응식 6에 제시된 바와 같이 수득될 수 있다. 화합물 IIIa를 디메틸아세트알

IIIb와 축합시켜 화합물 IIIc를 수득할 수 있다. 산 촉매 고리화 및 트리플레이트 형성은 주요 커플링 파트너 IIId를 제공한다. 적절한 보론산과의 팔라듐 촉매된 교차 커플링 반응은 화학식 III의 화합물을 제공한다.

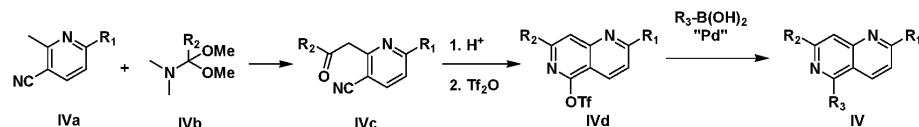
[1071] 반응식 6



[1072]

[1073] 본 발명의 화학식 IV의 화합물은 반응식 7에 제시된 바와 같이 수득할 수 있다. 화합물 IVa를 디메틸아세탈 IVb와 축합시켜 화합물 IVc를 수득할 수 있다. 산 촉매 고리화 및 트리플레이트 형성은 주요 커플링 파트너 IVd를 제공한다. 적절한 보론산과의 팔라듐 촉매된 교차 커플링 반응은 화학식 IV의 화합물을 제공한다.

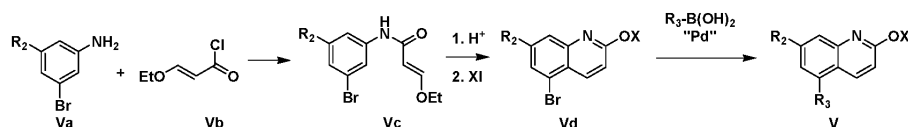
[1074] 반응식 7



[1075]

[1076] 본 발명의 화학식 V의 화합물은 반응식 8에 제시된 바와 같이 수득할 수 있다. 화합물 Va를 산 클로라이드 Vb와 축합시켜 화합물 Vc를 수득할 수 있다. 산 촉매 고리화 및 카르보닐 알킬화는 주요 브로마이드 Vd를 제공한다. 적절한 보론산과의 팔라듐 촉매된 교차 커플링 반응은 화학식 V의 화합물을 제공한다.

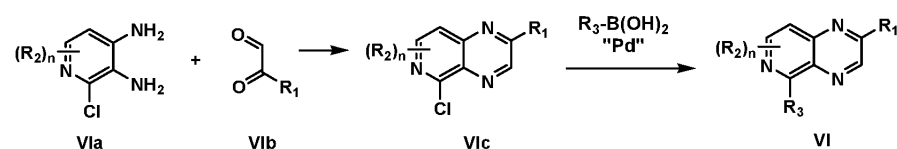
[1077] 반응식 8



[1078]

[1079] 본 발명의 화학식 VI의 화합물은 반응식 9에 제시된 바와 같이 수득될 수 있다. 화합물 VIa를 디카르보닐 화합물 VIb와 축합시켜 화합물 VIc를 수득할 수 있다. 적절한 보론산과의 팔라듐 촉매된 교차 커플링 반응은 화학식 VI의 화합물을 제공한다.

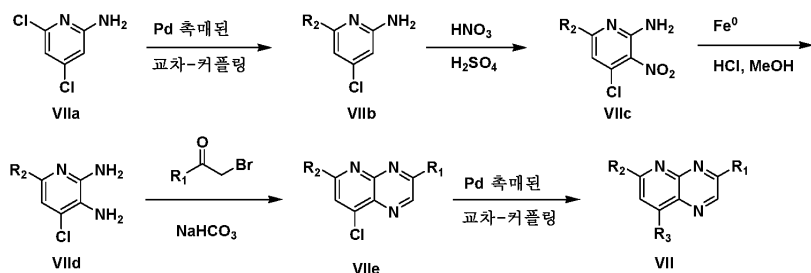
[1080] 반응식 9



[1081]

[1082] 본 발명에서, 화학식 VII의 화합물은 반응식 10에 제시된 합성 경로를 통해 수득될 수 있다. 아릴 클로라이드 VIIa로 시작하여, 다양한 보론산 또는 스타난의 팔라듐 촉매된 교차 커플링은 구조 VIIb의 치환된 아닐린을 수득한다. 화합물 VIIb의 니트로화 및 화합물 VIIc의 환원은 화학식 VIId의 화합물에 대한 접근을 허용한다. 치환된 브로모-케톤과 디아닐린 VIId의 염기 매개 축합은 화학식 VIIe의 헤테로사이클을 제공한다. 아릴 보론산 또는 스타난과의 최종 팔라듐-촉매된 교차 커플링은 이어서 화학식 VII의 화합물을 제공한다.

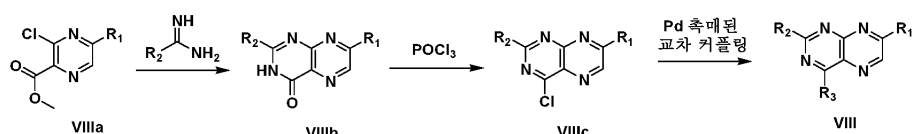
[1083] 반응식 10



[1084]

[1085] 본 발명의 화학식 VIII의 화합물은 반응식 11에 제시된 바와 같이 아릴 클로라이드 VIIIc와의 아릴 보론산 또는 스타난의 팔라듐 촉매된 교차 커플링에 의해 수득할 수 있다. 화합물 VIIIa를 아미딘과 축합하여 화합물 VIIIb를 수득할 수 있다. 화합물 VIIIb의 아릴 클로라이드 VIIIc로의 옥시염화인 전환에 이어서 아릴 보론산 또는 스타난과의 팔라듐-촉매된 교차 커플링은 화학식 VIII의 화합물을 제공한다.

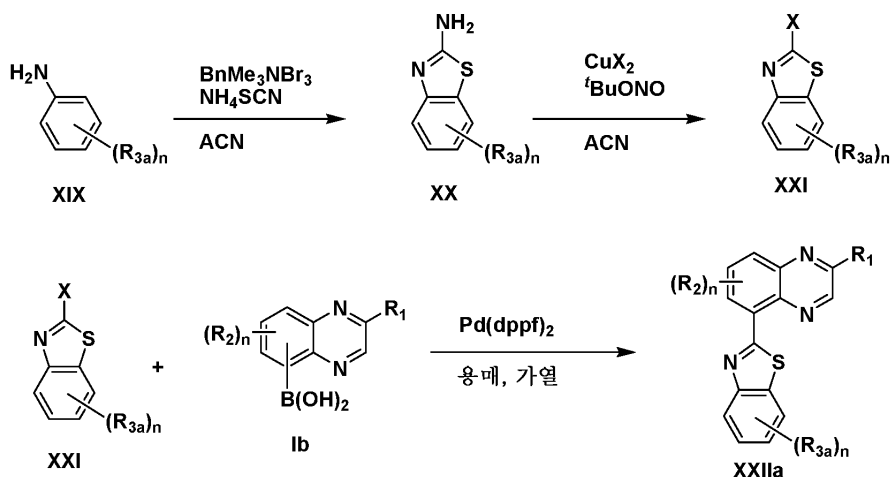
[1086] 반응식 11



[1087]

[1088] 2-할로 벤조티아졸 XXI의 합성은 반응식 12에 제시된다. 적절하게 치환된 아닐린 XIX로 시작하여, 2-아미노 벤조티아졸 XX를 티오시아네이트의 첨가 및 산화 고리화를 통해 형성한다. 후속 샌드마이어 화학을 사용하여 목적하는 2-할로 벤조티아졸 XXI을 생성한다. 수증의 XXI에 의해, 구조 XXIIa를 갖는 화학식 I의 다양한 화합물은 스즈키 교차-커플링을 통해 보론산 Ib에 의해 제조된다. 벤조티아졸 외에 비시클릭 R3 기를 함유하는 화학식 I-VIII의 화합물의 제조를 위한 중간체는 상업적으로 입수가가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 제조될 수 있고, 반응식 12에 제시된 바와 같이 교차 커플링 화학을 통해 화학식 I-VIII의 화합물에 도입될 수 있다.

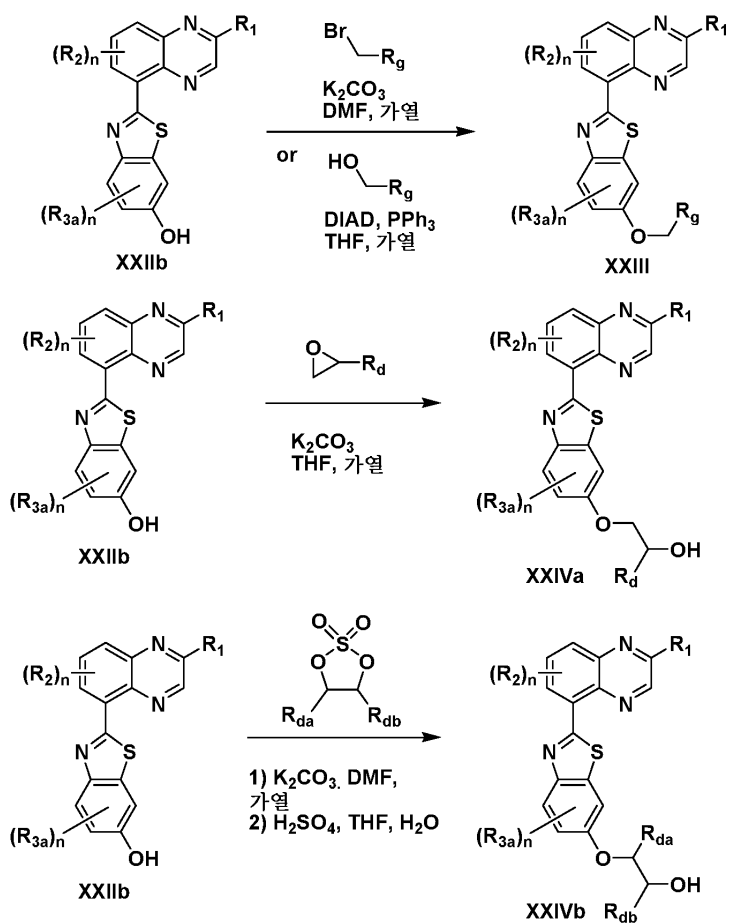
[1089] 반응식 12



[1090]

[1091] 구조 XXIIb의 화합물을 출발 물질로서 사용하는 경우, 구조 XXIII를 갖는 여러 화학식 I의 화합물은 반응식 13에 제시된 바와 같이 알킬화 또는 미즈노부 화학을 통해 제조된다. 화합물 XXIVa는 다양한 일-치환된 에폭시드의 에폭시드 개환을 통해 접근되고, 화합물 XXIVb는 이-치환된 시클릭 술페이트의 개환을 통해 접근된다.

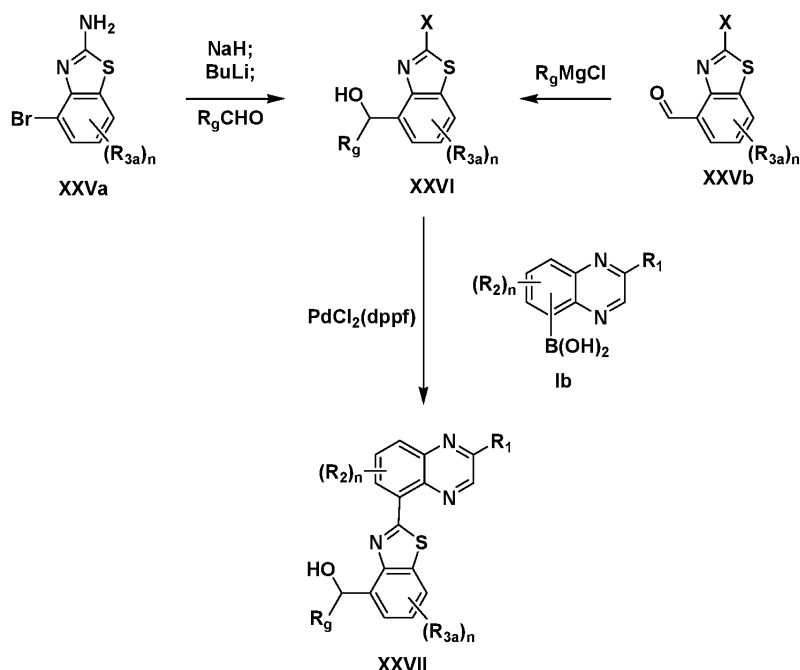
[1092] 반응식 13



[1093]

[1094] 벤조티아졸 R₃ 기의 4-위치에서의 치환은 반응식 14에 제시된 바와 같이 중간체 XXVa 및 XXVb로부터 달성될 수 있다. XXVa의 리튬화에 이어서 다양한 알데히드로의 그의 첨가는, 벤즈알데히드 XXVb로의 그리냐르를 첨가에서와 마찬가지로, XXVI를 제공한다. 이어서, XXVI는 상기 기재된 바와 같이 Ib에 커플링되어, 구조 XXVII를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

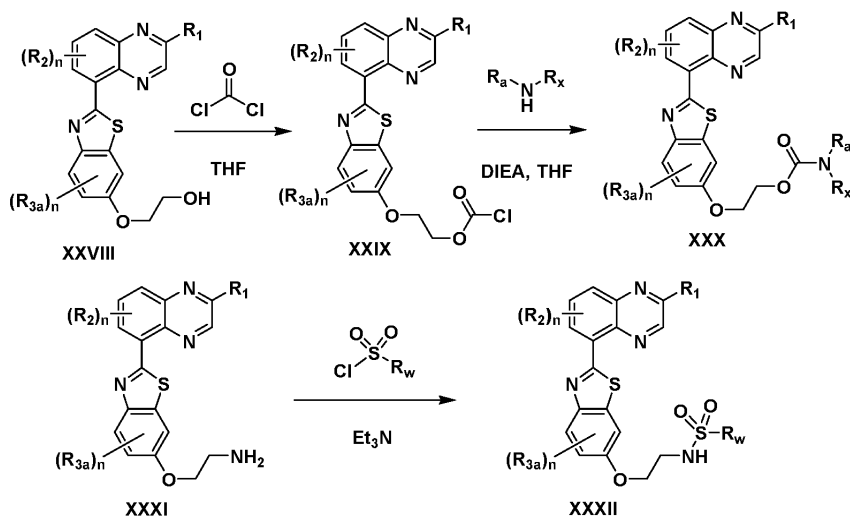
[1095] 반응식 14



[1096]

[1097] 상기 도시된 코어 구조로부터 유도된 많은 화합물은 반응식 15에 제시된 전략을 사용하여 아실화 또는 술폰화 될 수 있다. 따라서, 클로로포르메이트 XXIX는 포스겐을 사용하여 XXVIII와 유사한 화학식을 갖는 화합물에서 부터 합성된다. 이어서, 이들 클로로포르메이트를 다양한 친핵체와 반응시켜 구조 XXX의 화합물을 생성한다. 구조 XXXII의 화합물은 술폰일 클로라이드 시약을 사용하여 아민 예컨대 XXXI로부터 합성된다.

[1098] 반응식 15



[1099]

[1100] 일반적 방법

[1101] 달리 나타낸 경우를 제외하고는, 하기 방법이 예시된 실시예에 사용되었다.

[1102] 생성물은, 하기 방법 중 하나를 사용하여 디스커버리(Discovery) VP 소프트웨어 구동 시마즈(Shimadzu) 분석용 HPLC 시스템 상에서 수행된 역상 분석용 HPLC에 의해 분석되었다:

[1103] 방법 A: 페노메넥스(PHENOMENEX)® 루나(Luna) C18 칼럼 (4.6 x 50 mm 또는 4.6 x 75 mm), 4 mL/분으로 100% A에서 100% B까지의 2, 4 또는 8분 구배로 용리시킴 (A: 10% 메탄올, 89.9% 물, 0.1% TFA; B: 10% 물, 89.9% 메탄올, 0.1% TFA, UV 220 nm).

- [1104] 방법 B: 페노메덱스® 루나 C18 칼럼 (4.6 x 50 mm), 4 mL/분으로 100% A에서 100% B까지의 4분 구배로 용리시킴 (A: 10% 아세트니트릴, 89.9% 물, 0.1% TFA; B: 10% 물, 89.9% 아세트니트릴, 0.1% TFA, UV 220 nm).
- [1105] 방법 C: 페노메덱스® 루나 C18 칼럼 (4.6 x 50 mm 또는 4.6 x 75 mm), 4 mL/분으로 100% A에서 100% B까지의 2, 4 또는 8분 구배로 용리시킴 (A: 10% 메탄올, 89.9% 물, 0.1% H₃PO₄; B: 10% 물, 89.9% 메탄올, 0.1% H₃PO₄, UV 220 nm).
- [1106] 방법 D: 페노메덱스® 루나 C18 칼럼 (4.6 x 50 mm 또는 4.6 x 75 mm), 4 mL/분으로 100% A에서 100% B까지의 2, 4 또는 8분 구배로 용리시킴 (A: 10% 메탄올, 89.9% 물, 0.1% NH₄OAc; B: 10% 물, 89.9% 메탄올, 0.1% NH₄OAc, UV 220 nm).
- [1107] 방법 E: BEH C18 2.1x50mm; A: 물 + 0.05% TFA; B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 파장 220 nm; 유량 0.8 mL/분; 1분에 0% B에서 100% B까지, 구배 시간 1.5분.
- [1108] 방법 F: BEH C18 2.1x50mm; A: 물 + 0.05% TFA; B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 파장 220 nm; 유량 0.8 mL/분; 1분에 0% B에서 50% B까지, 구배 시간 1.5분.
- [1109] 방법 G: BEH C18 2.1x50mm; A: 물 + 0.05% TFA; B: 아세트니트릴 + 0.05% TFA; 파장 220 nm; 유량 0.8 mL/분; 1분에 50% B에서 100% B까지, 구배 시간 1.5분.
- [1110] 역상 정제용 HPLC는, 하기 방법 중 하나를 사용하여 디스커버리 VP 소프트웨어 구동 시마즈 정제용 HPLC 시스템을 사용하여 수행되었다.
- [1111] 방법 A: 페노메덱스® 악시아(Axia) 루나 5 μ M C18 30 x 75 mm 칼럼과, 40 mL/분으로 100% A에서 100% B까지의 10분 구배 (A: 10% 아세트니트릴, 89.9% 물, 0.1% TFA; B: 10% 물, 89.9% 아세트니트릴, 0.1% TFA, UV 220 nm).
- [1112] 방법 B: YMC 선파이어(Sunfire) 5 μ M C18 30 x 100 mm 칼럼과, 40 mL/분으로 100% A에서 100% B까지의 10분 구배 (A: 10% 메탄올, 89.9% 물, 0.1% TFA; B: 10% 물, 89.9% 메탄올, 0.1% TFA, UV 220 nm).
- [1113] 방법 C: 엑스브리지(XBridge) C18, 19 x 200 mm 칼럼, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 유량: 20 mL/분.
- [1114] 방법 D: 워터스(Waters) 엑스브리지 C18, 19 x 100 mm 칼럼, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 유량: 20 mL/분.
- [1115] 방법 E: 페노메덱스® 루나 5 μ M C18 30 x 100 mm 칼럼과, 40 mL/분으로 100% A에서 100% B까지의 10분 구배 (A: 10% 아세트니트릴, 89.9% 물, 0.1% TFA; B: 10% 물, 89.9% 아세트니트릴, 0.1% TFA, UV 220 nm).
- [1116] 방법 F: 페노메덱스® 루나 5 μ M C18 30 x 100 mm 칼럼과, 40 mL/분으로 100% A에서 100% B까지의 10분 구배 (A: 10% 메탄올, 89.9% 물, 0.1% TFA; B: 10% 물, 89.9% 메탄올, 0.1% TFA, UV 220 nm).
- [1117] 방법 G: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 포름산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 포름산 포함; 유량: 20 mL/분.
- [1118] LCMS 크로마토그램은, 하기를 사용하여 매스링스(MassLynx) 버전 3.5 소프트웨어 구동 워터스 ZQ 질량 분광계와 커플링된 디스커버리 VP 소프트웨어 구동 시마즈 HPLC 시스템 상에서 획득되었다:
- [1119] 방법 A: 용매 A (10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1%의 TFA) 및 용매 B (90% 아세트니트릴, 10% 물, 0.1%의 TFA)를 사용하는 선형 구배; 2분에 걸쳐 0-100%의 용매 B, 이어서 1분에 걸쳐 100%의 용매 B. 칼럼: 페노메덱스® 루나 3u C18(2) (2.0 x 30 mm). 유량은 5 ml/분이었다. 또한, UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다.
- [1120] 방법 B: 용매 A (10% 메탄올, 90% 물, 0.1%의 TFA) 및 용매 B (90% 메탄올, 10% 물, 0.1%의 TFA)를 사용하는 선형 구배; 4분에 걸쳐 0-100%의 용매 B, 이어서 1분에 걸쳐 100%의 용매 B. 칼럼: 페노메덱스® 루나 5u C18 (4.5 x 30 mm). 유량은 4 ml/분이었다. 또한, UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다.
- [1121] 방법 C: 용매 A (10% 메탄올, 90% 물, 0.1%의 TFA) 및 용매 B (90% 메탄올, 10% 물, 0.1%의 TFA)를 사용하는 선형 구배; 2분에 걸쳐 0-100%의 용매 B, 이어서 1분에 걸쳐 100%의 용매 B. 칼럼: 페노메덱스® 루나 3u

C18(2) (2.0 x 30 mm). 유량은 1 ml/분이었다. 또한, UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다.

[1122] 방법 D: 용매 A (10% 메탄올, 90% 물, 0.1%의 TFA) 및 용매 B (90% 메탄올, 10% 물, 0.1%의 TFA)를 사용하는 선형 구배; 2분에 걸쳐 0-100%의 용매 B, 이어서 1분에 걸쳐 100%의 용매 B. 칼럼: 페노메넥스® 루나 3u C18(2) (4.5 x 30 mm). 유량은 5 ml/분이었다. 또한, UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다.

[1123] 방법 E: 8분 실행에서 물 중 30-95% 아세토니트릴, 0.1% TFA 포함, 워터스 엑스브리지 4.6x50mm 5 um C18, 유량은 1.2 mL/분이고, UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다.

[1124] 방법 F: 10분 실행에서 물 중 10-95% 메탄올, 0.1% TFA, 페노메넥스® 오닉스 모노리식 4.6x100mm 5 um C18, 유량 2.0 mL/mL 및 UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다.

[1125] 방법 G: 6분 실행에서 물 중 5-95% 아세토니트릴, 10mM의 개질제, 워터스 엑스브리지 2.1x50mm 5 um C18, 유량 1.0 mL/분 및 UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다.

[1126] 방법 H: BEH C18 2.1x50mm; A: 물 + 0.05% TFA; B: 아세토니트릴 + 0.05% TFA; 파장 220 nm; 유량 0.8 mL/분; 구배 시간 1.5분; 2에서 98% B.

[1127] 방법 I: BEH C18 2.1x50mm; A: 물 + 0.05% TFA; B: 아세토니트릴 + 0.05% TFA; 파장 220 nm; 유량 0.8 mL/분; 구배 시간 1.5분; 2에서 52% B.

[1128] 방법 J: BEH C18 2.1x50mm; A: 물 + 0.05% TFA; B: 아세토니트릴 + 0.05% TFA; 파장 220 nm; 유량 0.8 mL/분; 구배 시간 1.5분; 48에서 98% B.

[1129] 방법 K: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1130] 방법 L: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1131] 추가로, 하기 직교성(orthogonal) HPLC 조건이 화합물의 순도를 확인하기 위해 사용되었다:

[1132] 방법 A: 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 용매 A (5% 아세토니트릴, 95% 물, 0.05% TFA) 및 용매 B (95% 아세토니트릴, 5% 물, 0.05% TFA)를 사용하는 선형 구배; 10분에 걸쳐 10-100%의 용매 B, 이어서 5분에 걸쳐 100%의 용매 B. 칼럼: 선파이어 C18 3.5um (4.6 x 150 mm). 유량은 2 ml/분이었다. 또한, UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다. 주입 2 조건: 용매 A (5% 아세토니트릴, 95% 물, 0.05% TFA) 및 용매 B (95% 아세토니트릴, 5% 물, 0.05% TFA)를 사용하는 선형 구배; 10분에 걸쳐 10-100%의 용매 B, 이어서 5분에 걸쳐 100%의 용매 B. 칼럼: 엑스브리지 페닐 3.5um (4.6 x 150 mm). 유량은 2 ml/분이었다. 또한, UV 검출은 220 nm로 설정되었다. LC 칼럼은 실온으로 유지되었다.

[1133] 방법 B: 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1134] 일반적 절차

[1135] 하기 절차는 하기 지시된 실시예 및 중간체의 합성 동안 사용되었다.

[1136] 절차 A: 5-브로모-2-클로로피리미딘 (1.0 당량)을 적절한 디올 (2.0 당량)과 함께 DMF (0.2 M)에 용매화시켰다. 미네랄 오일 중 60% 수소화나트륨 (3.0 당량)을 0℃에서 조금씩 반응 혼합물에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실

온으로 가온되게 하고 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하고, EtOAc로 회석하였다. 유기 층을 10% 수성 LiCl 용액 (3x), 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨에 의해 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 물질을 제공하였다.

[1137] 절차 B: 적절한 5-브로모피리미딘 (1.0 당량), 팔라듐(II) 아세테이트 (0.1 당량), BINAP (0.2 당량), 탄산세슘 (1.2 당량) 및 디페닐메탄이민 (1.1 당량)을 함유하는 바이알에 톨루엔 (0.5 M)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 배기하고, Ar 3x로 재충전하고, 반응 혼합물을 105℃로 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 1M 수성 NaOH (1x) 및 염수 (1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨에 의해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 목적 물질을 제공하였다.

[1138] 절차 C: 4-((디페닐메틸렌)아미노)피리미딘 중간체 (1.0 당량)를 1:1 MeOH/THF (0.06M) 중에 용해시켰다. 1M 수성 HCl (2.5 당량)을 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되게 하고, 물로 회석하고, 5:1 EtOAc/헥산 (3x)으로 추출하였다. 수성 상을 농축하고, 톨루엔 3x와 공비혼합하여 바람직한 4-아미노피리미딘을 수득하고, 이를 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1139] 절차 D: 4-브로모-2-플루오로피리딘 (1.0 당량)을 적절한 디올 (1.5 당량)과 함께 DMF (1.1 M)에 용해시켰다. 미네랄 오일 (2.0 당량) 중 60% 수소화나트륨을 0℃에서 조금씩 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액에 의해 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨에 의해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 물질을 제공하였다.

[1140] 절차 E: N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 (1.0 당량), 2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (2.0 당량), 구리(I) 아이오다이드 (0.2 당량), 탄산칼륨 (2.0 당량) 및 4-브로모-2-알콕시피리딘 중간체 (1.0 당량)를 밀봉된 바이알 내에서 디옥산 (0.6 M) 중에 용해시켰다. 바이알을 배기하고, Ar 3x로 재충전한 다음, 반응 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 교반하였다. 1:1 MeOH/H₂O 3 mL를 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에 2시간 동안에 이어서, 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 회석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨에 의해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 물질을 제공한다.

[1141] 절차 F: 에스테르 (1.0 당량)를 THF (0.2 M)에 용해시키고, 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 톨루엔 (3.0 당량) 중 1M DIBAL-H를 혼합물에 첨가하고, 이를 실온으로 가온되게 하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 로셀 염으로 켄칭하고, 실온에서 18시간 동안 교반되게 하였다. 이어서, 혼합물을 물로 회석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨에 의해 건조하고, 여과하고, 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[1142] 절차 G: 에스테르 (1.0 당량)를 THF (0.2 M)에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 냉각된 반응 혼합물에 톨루엔 (3.0 당량) 중 1M DIBAL-H를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반되게 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 로셀 염으로 켄칭하고, 실온에서 2시간 동안 교반되게 하였다. 이어서, 혼합물을 물로 회석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨에 의해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 생성된 알데히드 중간체를 상기 기재된 조건에 재적용하여 궁극적으로 바람직한 알콜 생성물을 수득하였다.

[1143] 절차 H: -78℃에서 THF (0.06 M)에 용해된 에스테르 (1.0 당량)에 메틸마그네슘 브로마이드 (10.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되게 하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄에 의해 켄칭하고, 물로 회석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨에 의해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

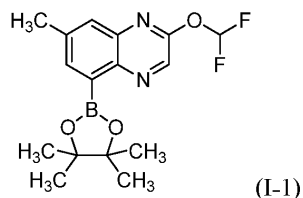
[1144] 절차 I: 알콜 (1.0 당량), 이미다졸 (2.2 당량) 및 TBS-Cl (2.0 당량)는 THF 또는 DCM (0.1 M)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되게 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1.5 M 인산이칼륨 용액으로 회석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨에 의해 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정

제하여 목적 생성물을 수득하였다.

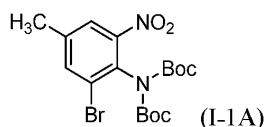
- [1145] 절차 J: 실릴 보호된 중간체 (1.0 당량)를 20:1 MeOH/진한 수성 HCl (0.01 M)의 혼합물에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응을 LCMS에 의해 모니터링하고, 반응의 완료 후 (10분-12시간), 반응 혼합물은 농축시키고, DMF에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 바람직한 실시예를 수득하였다.
- [1146] 절차 K: 아세토니드 중간체 (1.0 당량)를 4:3:2 THF/MeOH/진한 수성 HCl (0.01 M)의 혼합물에 용해시키고, 용액을 실온에 교반하였다. 생성된 혼합물을 LCMS에 의해 모니터링하고, 반응의 완료 후 (10분-12시간) 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.5 M K_2HPO_4 로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, DMF에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 바람직한 실시예를 수득하였다.
- [1147] 실시예
- [1148] 본 발명은 추가로 하기 실시예에 규정된다. 실시예는 예시로만 주어진다 것을 이해할 것이다. 상기 논의 및 실시예로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특성을 확인할 수 있고, 그의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서, 다양한 용도 및 조건에 본 발명을 적응시키기 위해 다양한 변화 및 변형을 만들 수 있다. 그 결과, 본 발명은 하기 본 발명에 기재된 예시적인 예에 의해 제한되지 않지만, 본원에 첨부된 청구범위에 의해 규정된다.
- [1149] 약어
- [1150] AcOH 아세트산
- [1151] ACN 아세토니트릴
- [1152] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'(비나프틸렌
- [1153] Boc tert-부톡시카르보닐
- [1154] BOC_2O 디(tert-부톡시카르보닐) 에테르
- [1155] BuLi 부틸 리튬
- [1156] DCE 디클로로에탄
- [1157] DCM 디클로로메탄
- [1158] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트
- [1159] DIBAL-H 디이소부틸알루미늄 히드라이드
- [1160] DIEA 디이소프로필에틸아민
- [1161] DMAP 디메틸아미노피리딘
- [1162] DMF 디메틸포름아미드
- [1163] DMSO 디메틸설폭사이드
- [1164] EtOAc 에틸 아세테이트
- [1165] EtOH 에탄올
- [1166] HOBt 히드록시벤조트리아졸
- [1167] mCPBA 3-클로로퍼벤조산
- [1168] MeCN 아세토니트릴
- [1169] MeOH 메탄올
- [1170] NH_4OAc 아세트산암모늄
- [1171] NMP N-메틸피롤리딘
- [1172] $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄 부가

물

- [1173] Pd(OAc)₂ 아세트산팔라듐
- [1174] Pd(Ph₃P)₄ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐
- [1175] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [1176] TBDMS-Cl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [1177] TEA 트리에틸아민
- [1178] TFA 트리플루오로아세트레이트
- [1179] THF 테트라히드로푸란
- [1180] HPLC 고압 액체 크로마토그래피
- [1181] MS 질량 분광측정법
- [1182] g 그램
- [1183] h 또는 hr 시간
- [1184] min. 분
- [1185] mL 밀리리터
- [1186] mmol 밀리몰
- [1187] RT 체류 시간
- [1188] 중간체 I-1
- [1189] 2-(디플루오로메톡시)-7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 퀴놀살린

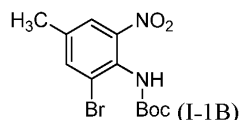


- [1190]
- [1191] 중간체 I-1A: tert-부틸 N-(2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)-N-[(tert-부톡시) 카르보닐]카르바메이트



- [1192]
- [1193] THF (60 mL) 중 2-브로모-4-메틸-6-니트로아닐린 (9.6 g, 41.6 mmol)의 용액에 DMAP (0.508 g, 4.16 mmol)에 이어서 고체로서의 BOC₂O (22.67 g, 104 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에 의해 제거하였다. 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 120 g 실리카 겔 카트리지 (2종의 개별 칼럼)에 충전하고, 이를 헥산 중 5% EtOAc로 4분 동안에 이어서, 헥산 중 5%에서 30% EtOAc의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-1A (17.12 g, 39.7 mmol, 96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [1194] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.80-7.79 (m, 1H), 7.73 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.42 (s, 18H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.90분, MS (ESI) m/z: 230.0 및 232.0 (M-2 Boc)⁺.

[1195] 중간체 I-1B: tert-부틸 (2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)카르바메이트

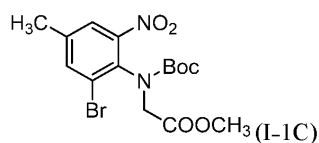


[1196]

[1197] 디클로로메탄 (60 mL) 중 중간체 I-1A (17.1 g, 39.6 mmol)의 용액에 TFA (6.11 mL, 79 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨의 첨가에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄 (3X)으로 추출하, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 I-1B를 황색 고체 (12.88 g, 88% 수율)로서 수득하였다:

[1198] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.71 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.53분, MS (ESI) m/z: 231.0 및 233.0 (M-Boc) $^+$.

[1199] 중간체 I-1C: 메틸 2-((2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)(tert-부톡시카르보닐) 아미노)아세테이트

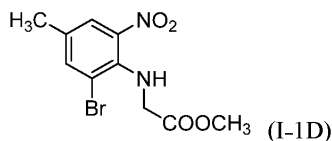


[1200]

[1201] 중간체 I-1B (12 g, 26.3 mmol)를 수조에 의해 냉각된 DMF (80 mL) 중에 용해시켰다. Cs₂CO₃ (25.8 g, 79 mmol)을 첨가하였다. 암갈색 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 메틸 2-브로모아세테이트 (4.37 mL, 47.6 mmol)를 적가하였다. 메틸 브로모아세테이트를 첨가한 후, 갈색은 황색으로 흐려졌다. 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 330 g 실리카겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 5% EtOAc로 5분 동안에 이어서 헥산 중 5%에서 50% EtOAc의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-1C (15.2 g, 37.7 mmol, 95% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1202] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d)은 회전이성질체의 혼합물을 나타냈다: δ 7.75-7.67 (m, 2H), 4.61-3.97 (m, 2H), 3.76 및 3.69 (s, 3H), 2.48 및 2.43 (s, 3H), 1.55 및 1.37 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.70분, MS (ESI) m/z: 303.0 및 305.0 (M-Boc) $^+$.

[1203] 중간체 I-1D: 메틸 2-((2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)아미노)아세테이트

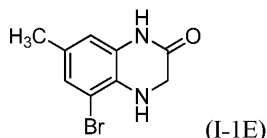


[1204]

[1205] 중간체 I-1C (15.2 g, 37.7 mmol)에 4.0 디옥산 중 N HCl (47.1 ml, 188 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, EtOAc (2X)로 체이싱하여 중간체 I-1D (13.6 g, 40.1 mmol, 106% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1206] ^1H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.88 (dd, J=1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.9, 0.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.94분, MS (ESI) m/z: 303.1 및 305.1 (M+H) $^+$.

[1207] 중간체 I-1E: 5-브로모-7-메틸-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온

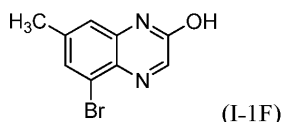


[1208]

[1209] 1L 플라스크에 들은 MeOH (100 mL) 중 중간체 I-1D (13.6 g, 40.1 mmol)의 용액에 수조에 의해 냉각시키고, 진한 HCl (13.35 mL, 160 mmol)에 이어서 염화주석 (II) 2수화물 (36.1 g, 160 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 68℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. MeOH을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 물 (100 mL)/EtOAc (200 mL)에 분배하고, 4.0 N NaOH (약 90 mL)을 사용하여 pH를 중성으로 조정하였다. 형성된 백색 침전물은 매우 미세한 입자이고, 이는 매우 경질이어서 여과에 의해 제거하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮겼다. 유기 층을 수집하였다. 수층을 EtOAc (2 X 200 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2X) 및 염수 (2X)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 I-1E (8.36 g, 34.7 mmol, 87% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1210] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 6.87 (dd, J=1.8, 0.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.1, 0.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.76 (d, J=2.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.66분, MS (ESI) m/z: 241.0 및 243.0 (M+H) $^+$.

[1211] 중간체 I-1F: 5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-올

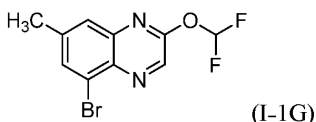


[1212]

[1213] 1L 플라스크에 들은 MeOH 중 중간체 I-1E (6.7 g, 27.8 mmol)의 현탁액 (50 mL)에 30% 과산화수소 (28.4 mL, 278 mmol)에 이어서 4.0 N NaOH (20.84 mL, 83 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 서서히 60℃에서 가열하였다. 15분 가열 후, 반응 혼합물은 강한 발열이 되어, 반응 혼합물의 개시를 암시하였다. 가열 조를 제거하고, 혼합물이 완전히 투명해질 때까지 교반을 30분 동안 계속하였다. 실온으로 수조로 냉각시킨 후, MeOH을 진공에 의해 제거하였다. 이어서, 혼합물을 2.0 N HCl (pH 2 ~3까지) 및 빙냉으로 중화시켰다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 1.0시간 동안 공기 중에서 진공 하에, 이어서 진공 하에 60℃에서 2.0시간 동안, 및 고진공 하에 건조시켜 중간체 I-1F (6.55 g, 27.4 mmol, 99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1214] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (br. s., 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.40 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.62분, MS (ESI) m/z: 239.0 및 241.0 (M+H) $^+$.

[1215] 중간체 I-1G: 5-브로모-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린



[1216]

[1217] DMF (120 mL) 중 중간체 I-1F (7.4 g, 26.9 mmol) 및 탄산칼륨 (18.56 g, 134 mmol)의 혼합물을 100℃에서 5분 동안 가열하였다. 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트 (16.40 g, 107.6 mmol)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물은 황색 슬러리로부터 갈색으로 변화하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3 X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름/톨루엔 중에 용해시키고, 330 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 5% 디클로로메탄으로 3분 동안에 이어서 5-70% DCM/헥산으로 40분 동안 (12분 구배 시간) 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고 농축시켜 중간체 I-1G (6.0 g, 20.76 mmol, 77% 수율)를 미황색 고체로서 수득하였다.

[1218] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.64 (s, 1H), 7.89 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (t, JHF = 71.80 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.82 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, RT = 2.09분, MS (ESI) m/z: 289.0 및 291.0 (M+H)⁺.

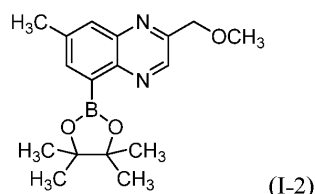
[1219] 중간체 I-1:

[1220] 디옥산 (14 mL) 중 중간체 I-1G (1.04 g, 3.60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.370 g, 5.40 mmol), 아세트산칼륨 (0.883 g, 8.99 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (0.147 g, 0.180 mmol)의 혼합물을 버블링 아르곤에 의해 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 135℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석시키고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 톨루엔 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 hexan 중 5% EtOAc로 2분 동안에 이어서 hexan 중 5%에서 75% EtOAc의 18분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 I-1 (0.93 g, 72% 수율)을 얻은 한색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR은 2개의 세트의 신호의 존재에 의해 완료되었다. ^{19}F NMR은 단일 화합물을 나타내었다.

[1221] ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.64 (s., 2F). LC-MS: 방법 A, RT = 2.01분, MS (ESI) m/z: 225.0 (보론산)⁺.

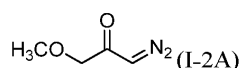
[1222] 중간체 I-2

[1223] 2-(메톡시메틸)-7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린



[1224]

[1225] 중간체 I-2A: 1-디아조-3-메톡시프로판-2-온

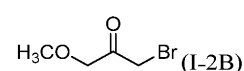


[1226]

[1227] 빙조에 의해 냉각된 MeCN (40 mL) 중 2-메톡시아세틸 클로라이드 (2.4 g, 22.12 mmol)에 디에틸 에테르 중 (디아조메틸)트리메틸실란 2.0 M (19.35 mL, 38.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 18분에 걸쳐 hexan 중 0% 내지 50% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 (조 온도 35℃ 미만) 중간체 I-2A (1.82 g, 15.95 mmol, 72.1% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다.

[1228] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 5.73 (br. s., 1H), 3.97 (br. s., 2H), 3.43 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 0.43분, MS (ESI) m/z: 137.0 (M+Na)⁺.

[1229] 중간체 I-2B: 1-브로모-3-메톡시프로판-2-온



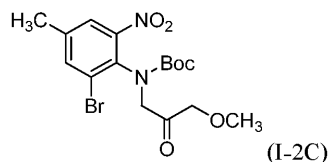
[1230]

[1231] 0℃에서 디에틸 에테르 (20 mL) 중 중간체 I-2A (1.6 g, 14.02 mmol)에 수성 HBr 48% (2.380 mL, 21.03 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 5분 동안, 그리고 실온에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 (2X) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨, 농축 (조 온도 30℃ 미만으로

유지) 상에서 건조시켜 중간체 I-2B (1.5 g, 8.98 mmol, 64.1% 수율)을 미황색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR은 > 92% 순도를 나타내었다. 화합물을 즉시 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1232] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 문헌 보고서 (J. Org. Chem. 1981, 217)와 일치함.

[1233] 중간체 I-2C: tert-부틸 (2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)(3-메톡시-2-옥소프로필)카르바메이트

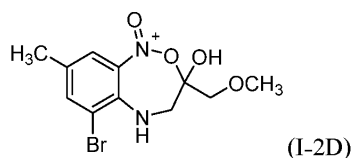


[1234]

[1235] 0°C에서 DMF (20 mL) 중 중간체 I-1B (1.98 g, 5.98 mmol)에 Cs_2CO_3 (3.41 g, 10.46 mmol)을 첨가하였다. 갈색 용액을 0°C에서 10분 동안 교반하고, 이어서 아세트니트릴 (5.0 mL) 중 중간체 I-2B (1.498 g, 8.97 mmol)를 첨가하였다. 갈색 용액은 황색으로 변화하였다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 80 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 18분에 걸쳐 헥산 중 0%에서 60% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-2C (2.4 g, 5.75 mmol, 96% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR은 2종의 회전 이성질체의 존재를 나타내었다.

[1236] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.70-7.65 (m, 2H), 4.55 (d, J=17.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J=17.9 Hz, 1H), 4.32 및 4.14 (d, J=1.4 Hz, 2H), 3.44 및 3.40 (s, 3H), 2.45 및 2.40 (s, 3H), 1.49 및 1.35 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.89분, MS (ESI) m/z: 317 및 319 (M-Boc) $^+$.

[1237] 중간체 I-2D: 6-브로모-3-히드록시-3-(메톡시메틸)-8-메틸-1-옥소-1,3,4,5-테트라히드로벤조[c][1,2,5]옥사디아제핀-1-움

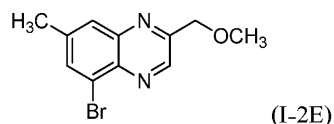


[1238]

[1239] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 중간체 I-2C (1.67 g, 4.00 mmol)에 4.0 디옥산 중 N HCl (10.01 mL, 40.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, EtOAc로 1회 체이싱하여 중간체 I-2D (1.25 g, 99%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1240] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.75-7.66 (m, 2H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.50 및 3.44 (m, 3H), 2.39 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.47분, MS (ESI) m/z: 317.0 및 319.0 (M+H) $^+$.

[1241] 중간체 I-2E: 5-브로모-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린



[1242]

[1243] 중간체 I-2D (1.25 g, 3.9 mmol)를 THF (30 mL) 중에 용해시켰다. 진한 HCl (0.986 mL, 12.01 mmol)을 첨가하고, 이어서 염화주석 (II) 2수화물 (3.61 g, 16.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 4.0시간 동안 사전-가열된 오일조에 넣고 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 유기 상을 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 실온에서 15분 동안 교반하고, 침전물을 습윤 셀라이트의 패드에 의한 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 수집하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 120 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 20분에 걸쳐 헥산 중 0%

내지 60% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-2D (0.57 g, 1.920 mmol, 48.0% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[1244] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.03 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=1.8, 1.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); 중간체 I-2D은 약 10%의 부산물 5-브로모-2,7-디메틸퀴녹살린으로 오염되었다.

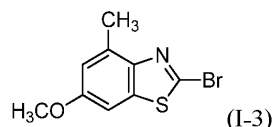
[1245] 중간체 I-2:

[1246] 디옥산 (15 mL) 중 중간체 I-2E (900 mg, 3.37 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1369 mg, 5.39 mmol), 아세트산칼륨 (661 mg, 6.74 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (110 mg, 0.135 mmol)의 혼합물을 버블링 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨, 농축 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 MeOH 중 0% 내지 20% 디클로로메탄)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축하고, 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 10-80% B; 40 mL/분의 유량)에 의해 추가로 정제하였다. 목적 분획을 밤새 스피드백에 넣어 용매를 제거하였다. 물질을 EtOAc 중에 용해시키고, 희석된 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고 (TFA를 제거하기 위함), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 동결 건조시켜 중간체 I-2 (360 mg, 1.550 mmol, 46% 수율)를 약간 유색의 고체로서 수득하였다.

[1247] LC-MS: 방법 A, RT = 1.73분, MS (ESI) m/z: 233.1 보론산 (M+H)⁺.

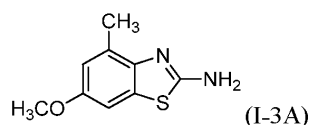
[1248] 중간체 I-3

[1249] 2-브로모-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[1250]

[1251] 중간체 I-3A: 6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-아민



[1252]

[1253] 아세트니트릴 (8 mL) 중 4-메톡시-2-메틸아닐린 (209 mg, 1.524 mmol)에 티오시안산암모늄 (174 mg, 2.285 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 수돗물로 냉각시키고, 아세트니트릴 (3.0 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (594 mg, 1.524 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름/MeOH 중에 용해시키고, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 hexan 중 5% EtOAc로 3분 동안에 이어서 hexan 중 5%에서 50% EtOAc의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-3A (240 mg, 1.235 mmol, 81% 수율)를 연한색 고체로서 수득하였다.

[1254] ^1H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.03 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 195.0 (M+H)⁺.

[1255] 중간체 I-3:

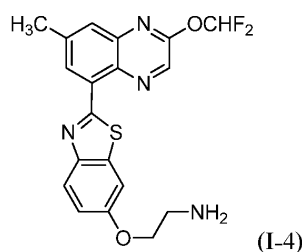
[1256] t-부틸 니트라이트 (0.969 mL, 8.15 mmol)를 건조 아세트니트릴 (20mL) 중 브로민화구리 (II) (1820 mg, 8.15 mmol)에 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 중 중간체 I-3A (931 mg, 4.79 mmol)의 현탁액 (30 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 아세트니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL) 및 0.5M

HCl (수성) 20 mL로 희석하였다. 분리한 후, 유기 층을 0.5 N HCl (20 mL x 2), 포화 중탄산나트륨 (15 mL), 염수 (15 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 이스코 (80 g 실리카 겔 칼럼 (20% EtOAc/헥산))에 의해 정제하였다. 용매를 제거하여 중간체 I-3을 백색 고체 (1.13g, 91%)로 수득하였다.

[1257] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.29 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); LC-MS: (BEH C18 2.1x50mm; A: 10% MeCN-90% H_2O -0.1% TFA; B: 90% MeCN-10% H_2O -0.1% TFA; 파장 220/254 nm; 유량 5 mL/분; 구배 시간 2분; 2에서 98% B) 1.11분, $[\text{M}+1]^+ = 258.0, 260.0$;

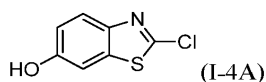
[1258] 중간체 I-4

[1259] 2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄아민



[1260]

[1261] 중간체 I-4A: 2-클로로벤조[d]티아졸-6-올

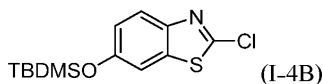


[1262]

[1263] 염화알루미늄 (3.07 g, 22.99 mmol)을 톨루엔 (50 mL) 중 2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸 (1.53 g, 7.66 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (50 mL)로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (3X), 포화 중탄산나트륨 (3X), 물 (3X)로 세척하고, 진공 하에 1.0시간 동안 공기-건조시켰다. 이를 추가로 고진공 하에 밤새 건조시켜 중간체 I-4A (1.18 g, 6.36 mmol, 83% 수율)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

[1264] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.62분, MS (ESI) m/z : 186.0 및 188.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1265] 중간체 I-4B: 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-클로로벤조[d]티아졸

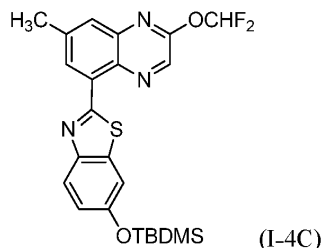


[1266]

[1267] DMF (20 mL) 중 중간체 I-4A (1.15 g, 6.20 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (1.307 g, 8.67 mmol) 및 이미다졸 (0.738 g, 10.84 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1.0시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 15% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-4B (1.78 g, 5.94 mmol, 96% 수율)를 투명한 갈색빛 오일로서 수득하였다.

[1268] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.26 (s, 6H); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.34분, MS (ESI) m/z : 300.0 및 302.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1269] 중간체 I-4C: 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[1270]

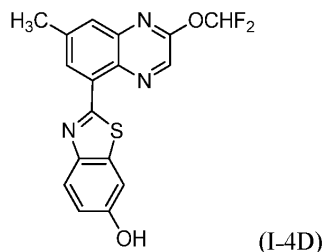
[1271] 중간체 I-1 (1.45 g, 4.31 mmol), 중간체 I-4B (1.488 g, 4.96 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (0.176 g, 0.216 mmol)에 톨루엔 (9 mL) 및 EtOH (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플라싱하고. 여기에 탄산나트륨, 2M (4.53 mL, 9.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130℃에서 80분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 톨루엔/클로로포름 중에 용해시키고, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 5% 디클로로메탄으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 5%에서 75% 디클로로메탄 (유량 50 mL/분)의 18분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-4C (1.65 g, 3.48 mmol, 81% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[1272]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.07-1.05 (m, 9H), 0.30-0.28 (m, 6H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.74 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, RT = 2.89분, MS (ESI) m/z: 474.1 (M+H) $^+$.

[1273]

중간체 I-4D: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-올



[1274]

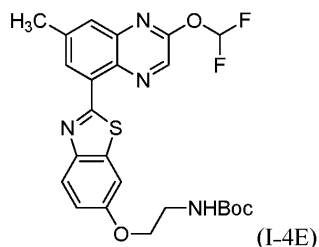
[1275] 실온에서 THF (15 mL) 중 중간체 I-4C (1.65 g, 3.48 mmol)의 용액에 아세트산 (0.439 mL, 7.66 mmol)을 첨가하고, 이어서 THF 중 1.0 N TBAF (4.53 mL, 4.53 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 (2X), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 EtOAc/헥산 (1:4)로 연화처리하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 목적 생성물 중간체 I-4D (1.13g)를 수득하였다.

[1276]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.58 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.50 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.75 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, RT = 2.24분, MS (ESI) m/z: 360.0 (M+H) $^+$.

[1277]

중간체 I-4E: tert-부틸 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트



[1278]

[1279]

THF (6 mL) 중 *tert*-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (1.252 g, 7.76 mmol) 및 DIAD (1.510 mL, 7.76 mmol)의 용액을 중간체 I-4D의 혼합물 (0.93 g, 2.59 mmol) 및 70°C에서 가열된 THF (10 mL) 중 트리페닐포스핀 (1.358 g, 5.18 mmol)에 시린지 펌프에 의해 적가방식으로 3시간 동안 첨가하였다. 첨가의 종료 시, HPLC 및 LCMS는 생성물로의 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (2X), 염수로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 디클로로메탄으로 5분 동안에 이어서, 디클로로메탄 중 0%에서 25% EtOAc의 18분 구배, 유량 60 mL/분으로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 제2 이스코 (80g) 칼럼에 의해 정제하여 중간체 I-4E (1.0 g, 1.990 mmol, 77% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1280]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.80 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J*_HF = 71.68 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.63 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.53-1.48 (s, 9H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-*d*) δ -89.75 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.20분, MS (ESI) *m/z*: 503.0 (M+H)⁺.

[1281]

중간체 I-4:

[1282]

중간체 I-4E (1.2 g, 2.388 mmol)에 디옥산 중 4.0 N HCl (41.8 mL, 167 mmol)을 첨가한 다음, EtOAc (10 mL)를 첨가하여 플라스크 벽의 고체 잔류물을 세정하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 용매를 제거하고, EtOAc로 2회, MeOH로 1회 체이싱한 다음, 고진공 하에 주말 동안 건조시켜 중간체 I-4 (1.0 g, 2.279 mmol, 95% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[1283]

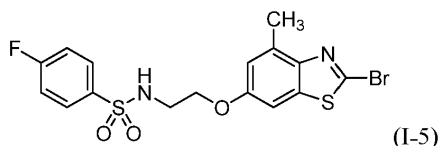
^1H NMR (500MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.75 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.69 (t, *J*_HF = 71.53 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=8.9, 2.3 Hz, 1H), 4.38 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.42 (t, *J*=4.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.90분, MS (ESI) *m/z*: 403.0 (M+H)⁺.

[1284]

중간체 I-5

[1285]

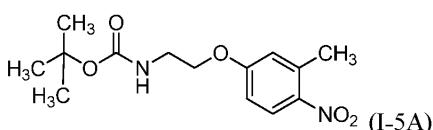
N-(2-((2-브로모-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤zen술폰아미드



[1286]

[1287]

중간체 I-5A: *tert*-부틸 (2-(3-메틸-4-니트로페녹시)에틸)카르바메이트



[1288]

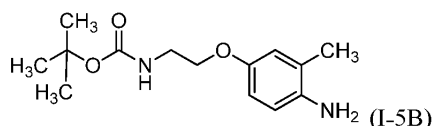
[1289]

둥근 바닥 플라스크에서, *tert*-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (3.0 g, 18.61 mmol)를 DMF (20 mL) 중에 용해시키고, 4-플루오로-2-메틸-1-니트로벤젠 (2.89 g, 18.61 mmol)과 혼합하였다. K₂CO₃ (7.72 g, 55.8 mmol)

1)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 다음 날에, 반응 혼합물을 빙수 (50 mL)에 붓고, EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (80 g 실리카 겔 칼럼에 의해 0-100% EtOAc/헥산 구배)로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 용매를 제거하여 목적 생성물을 황색 오일 (2.44g, 8.2 mmol, 44.2%)로서 수득하였다.

[1290] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.19-7.94 (m, 1H), 6.91-6.70 (m, 2H), 4.95 (br s, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.56 (q, J=5.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 241.1 ([M+H-(CH₃)₃C]⁺).

[1291] 중간체 I-5B: tert-부틸 (2-(4-아미노-3-메틸페녹시)에틸)카르바메이트

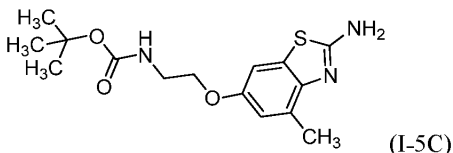


[1292]

[1293] 중간체 I-5A (3.94 g, 13.30 mmol)를 MeOH (50 mL) 중에 용해시키고, 습윤 Pd-C (0.708 g, 0.665 mmol)와 혼합하였다. 진공을 적용하고 H₂ 3x로 재충전한 후, 혼합물을 1분위기 H₂로 4시간 동안 처리하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 소량의 MeOH로 여러 번 세척하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 중간체 I-5B를 황색 오일 (3.28 g, 93%)로서 수득하였다.

[1294] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.67 (s, 1H), 6.62 (d, J=1.7 Hz, 2H), 5.00 (br. s., 1H), 3.95 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.37 (br. s., 2H), 2.16 (d, J=0.6 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).; LC-MS: 방법 H, RT = 0.79분, MS (ESI) m/z: 267.3).

[1295] 중간체 I-5C: tert-부틸 (2-((2-아미노-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 카르바메이트

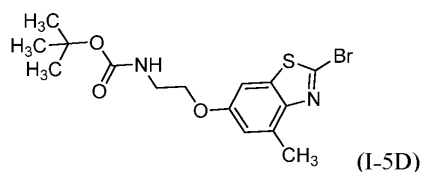


[1296]

[1297] 아세트니트릴 (30 mL) 중 중간체 I-5B (3.28 g, 12.3 mmol)에 티오시안산암모늄 (1.406 g, 18.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙수조에서 실온에서 10분 동안 교반하고, 냉각시키고, 아세트니트릴 (20 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (4.80 g, 12.3 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc/포화 중탄산나트륨 (100 mL/30 mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (30 mL x2)로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 합하고, 포화 NaHCO₃ (수성, 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 중간체 I-5C (3.972 g, 12.3 mmol, 100%)를 갈색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1298] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 6.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 5.00 (br s, 1H), 4.02 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.53 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J=0.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 324.2.

[1299] 중간체 I-5D: tert-부틸 (2-((2-브로모-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 카르바메이트



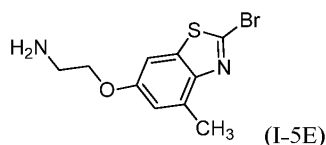
[1300]

[1301] 교반용 막대, 브로민화구리 (II) (441 mg, 1.976 mmol), 및 아르곤 하의 건조 아세트니트릴 (5 mL)가 충전된 등

근 바닥 플라스크에, tert-부틸 니트라이트 (204 mg, 1.976 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 건조 아세토니트릴 중 중간체 I-5C (376 mg, 1.163 mmol)의 현탁액 (5 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하고, 아세토니트릴을 진공 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 0.5M HCl (수성) 40 mL로 희석하였다. 분리한 후, 유기 층을 0.5 N HCl (수성, 30 mL x 2), 포화 중탄산나트륨 (수성, 30mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔 칼럼, 0-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 무색 오일 (340mg, 1.50 mmol, 76%)로서 수득하였다.

[1302] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.06 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.56 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 387.0, 389.0.

[1303] 중간체 I-5E: tert 2-((2-브로모-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄아민



[1304]

[1305] 교반용 막대가 충전된 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 I-5D (940 mg, 2.43 mmol)를 DCM (4 mL)에 용해시키고, 실온에서 TFA (2 mL, 26.0 mmol)로 1시간 동안 처리하였다. 용매 및 여분의 TFA를 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 DCM 30 mL 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 20 mL, 염수 20 mL로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 생성물 (657mg, 2.28 mmol, 94%)을 수득하였으며, 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[1306] LC-MS: 방법 H, RT = 0.85분, MS (ESI) m/z: 87.0, 289.0.

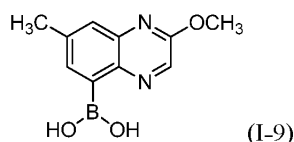
[1307] 중간체 I-5:

[1308] 중간체 I-5E (534 mg, 1.86 mmol)를 THF (5 mL) 및 DIEA (1.30 mL, 7.45 mmol)의 혼합물 중에 용해시켰다. THF (5 mL) 중 4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (362 mg, 1.862 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40g 실리카 겔 칼럼, 0-100% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (666 mg, 1.49 mmol, 80%)로서 수득하였다.

[1309] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.96-7.87 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.05 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 444.9 및 446.9.

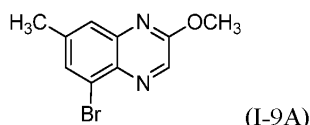
[1310] 중간체 I-9

[1311] (2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)보론산



[1312]

[1313] 중간체 I-9A: 5-브로모-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린



[1314]

[1315] 실온에서 THF (20 mL) 및 MeOH (15 mL) 중에 용해시킨 중간체 I-1G (3.13 g, 10.83 mmol)에 MeOH 중 4.3 M 소듐 메톡사이드 (7.55 mL, 32.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 진공 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl (30.0 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 포화 중탄

산나트륨, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 중간체 I-9A (2.7 g, 10.67 mmol, 99% 수율)를 미황색 고체로서 수득하였다.

[1316] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 8.48 (s, 1H), 7.72 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=1.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, 30에서 100% B. RT = 1.71분, MS (ESI) m/z : 253.0 및 255.0 ($M+H$) $^+$.

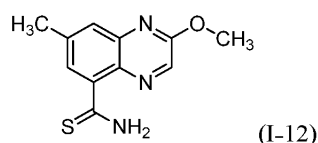
[1317] 중간체 I-9:

[1318] 디옥산 (14 mL) 중 중간체 I-9A (700 mg, 2.77 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1053 mg, 4.15 mmol), 아세트산칼륨 (679 mg, 6.91 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (113 mg, 0.138 mmol)의 혼합물을 버블링 아르곤에 의해 5분 동안 탈기시켰다. 이어서, 이를 130°C에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물과 혼합하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 불용성 물질을 습윤 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 80 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 헥산 중 5% 내지 100% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 I-9 (362 mg, 1.659 mmol, 60% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[1319] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 4.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z : 219.1 ($M+H$) $^+$.

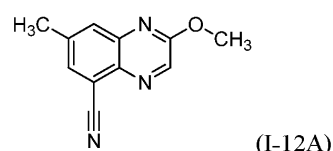
[1320] 중간체 I-12

[1321] 2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-카르보티오아미드



[1322]

[1323] 중간체 I-12A: 2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-카르보니트릴



[1324]

[1325] 중간체 I-9A (0.458 g, 1.810 mmol) 및 시안화구리 (I) (0.600 g, 6.70 mmol)을 DMF (18.10 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 추가로 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-12A (247 mg, 1.24 mmol, 68.5%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[1326] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.55 (s, 1H), 7.86 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.92분, MS (ESI) m/z : 200.1 ($M+H$) $^+$.

[1327] 중간체 I-12:

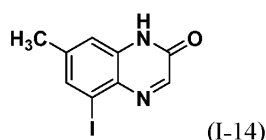
[1328] 중간체 I-12A (0.247 g, 1.240 mmol), 황화수소나트륨 (1.043 g, 18.60 mmol), 및 염화마그네슘 (1.771 g, 18.60 mmol)를 DMF (12.40 mL) 중에 용해시키고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 이는 엄청난 양의 침전물을 형성하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 고체를 DCM에 의해 초음파처리하고, 이어서

여과하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 중간체 I-12 (111 mg, 0.476 mmol, 38.4%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[1329] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 11.86 (br. s., 1H), 9.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 7.82 (dd, $J=1.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z : 234.0 (M+H) $^+$.

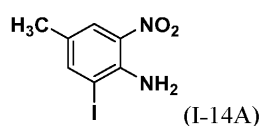
[1330] 중간체 I-14

[1331] 5-아이오도-7-메틸퀴놀살린-2(1H)-온



[1332]

[1333] 중간체 I-14A: 2-아이오도-4-메틸-6-니트로아닐린

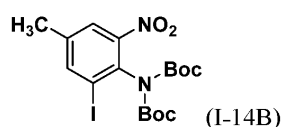


[1334]

[1335] 아이오딘 (4.59 g, 18.07 mmol)을 EtOH (65.7 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 4-메틸-2-니트로아닐린 (2.5 g, 16.43 mmol)에 이어서 황산 (5.64 g, 18.07 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc 중에 재용해시키고, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-14A (4.65 g, 16.72 mmol, 100%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[1336] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.97 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.49 (br. s., 2H), 2.26 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z : 279.0 (M+H) $^+$.

[1337] 중간체 I-14B: 비스-tert-부틸 (2-아이오도-4-메틸-6-니트로아닐린)비스 카르바메이트

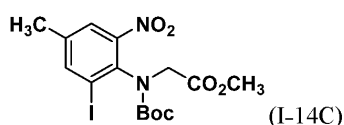


[1338]

[1339] 중간체 I-14A (4.65 g, 16.72 mmol), DMAP (0.204 g, 1.672 mmol), 및 Boc_2O (9.71 mL, 41.8 mmol)를 THF (27.9 mL) 중에 용해시키고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 220 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 50분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-14B (5.4 g, 11.29 mmol, 67.5%)를 담황색 고체로서 수득하였다:

[1340] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.40 (s, 18H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z : (비스-탈boc 질량이 관찰됨) 278.9 (M+H) $^+$.

[1341] 중간체 I-14C: 메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)(2-아이오도-4-메틸-6-니트로페닐)아미노)아세테이트



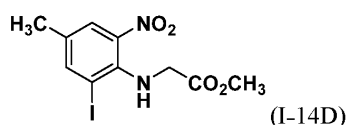
[1342]

[1343] 중간체 I-14B (5.4 g, 11.29 mmol)를 DCM (18.82 mL) 및 TFA (1.740 mL, 22.58 mmol) 중에 용해시키고, 30분

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM로 희석하고, 포화 NaHCO_3 로 켄칭하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF (18.82 mL) 중에 용해시켰다. Cs_2CO_3 (9.20 g, 28.2 mmol)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 진적색으로 변화하였다. 메틸 브로모아세테이트 (1.249 mL, 13.55 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물은 진적색으로부터 황색으로 변화하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 220 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 50분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-14C (3.51 g, 7.80 mmol, 69.1%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[1344] LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z: (탈boc 질량이 관찰됨) 350.9 (M+H)⁺.

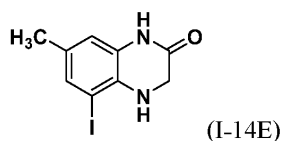
[1345] 중간체 I-14D: 메틸 2-((2-아이오도-4-메틸-6-니트로페닐)아미노)아세테이트



[1347] 중간체 I-14C (3.51 g, 7.80 mmol)를 디옥산 중 HCl (4 M, 9.75 mL, 39.0 mmol) 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 I-14D를 수득하였으며, 이를 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다:

[1348] LC-MS: 방법 H, RT = 0.79분, MS (ESI) m/z: 350.9 (M+H)⁺.

[1349] 중간체 I-14E: 5-아이오도-7-메틸-3,4-디히드로퀴놀살린-2(1H)-온



[1351] 중간체 I-14D (2.73 g, 7.80 mmol)를 MeOH (28.4 mL) 중에 용해시켰다.

[1352] HCl (2.60 mL, 31.2 mmol)에 이어서 염화주석 (II) 2수화물 (7.04 g, 31.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C로 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 10 N NaOH로 중화시키고, 염수에 이어서 EtOAc로 희석하였다. 15분 동안 격렬히 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-14E (1.77 g, 6.14 mmol, 79.0%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[1353] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 (br. s., 1H), 7.17 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 4.02 (d, J=1.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.82분, MS (ESI) m/z: 289.0 (M+H)⁺.

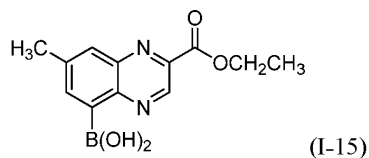
[1354] 중간체 I-14:

[1355] 중간체 I-14E (1.7696 g, 6.14 mmol)를 MeOH (17.86 mL) 중에 현탁시켰다. 1 N NaOH (18.43 mL, 18.43 mmol)에 이어서 H₂O₂ (30%)(3.23 mL, 36.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 추가의 H₂O₂ (3.23 mL, 36.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 추가의 H₂O₂ (3.23 mL, 36.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 50 mL의 물에 이어서 약 50 mL의 염수로 희석하였다. 혼합물을 질소 스트림 하에 증발시켜 MeOH이 제거하였다. 수성 물질을 EtOAc로 3회 추출하였다. 추출 동안, 회백색 고체가 침전하였다. 이 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하여 중간체 I-14 (1.35 g, 4.72 mmol, 77.0%)를 수득하였다:

[1356] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (br. s., 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.80분, MS (ESI) m/z: 287.0 (M+H)⁺.

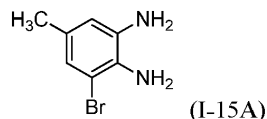
[1357] 중간체 I-15

[1358] (2-(에톡시카르보닐)-7-메틸퀴녹살린-5-일)보론산



[1359]

[1360] 중간체 I-15A: 3-브로모-5-메틸벤젠-1,2-디아민

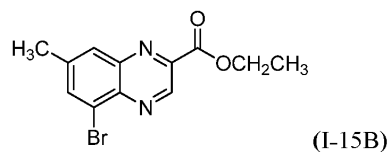


[1361]

[1362] 2-브로모-4-메틸-6-니트로아닐린 (5.00 g, 21.64 mmol)을 MeOH (148 mL) 및 THF (18.50 mL) 중에 용해시켰다. 염화암모늄 (23.15 g, 433 mmol)에 이어서 아연 (14.15 g, 216 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, EtOAc 및 포화 Na₂CO₃에 재용해시키고, 10분 동안 격렬히 교반하였다. 혼합물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하고, 추가의 EtOAc로 세척하였다. 유기 층을 추가로 물, 염수로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-15A (4.35 g, 21.63 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

[1363] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.81 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 3.46 (br. s., 2H), 2.19 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 201.0 (M+H)⁺.

[1364] 중간체 I-15B: 에틸 5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트



[1365]

[1366] 중간체 I-15A (4.35 g, 21.63 mmol) 및 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트 (3.63 mL, 26.0 mmol)를 NMP (72.1 mL) 중에 용해시키고, 공기에 개방하여 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (x3)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코 칼럼에 의해 220 g 칼럼 상에 헥산 중 0-40% EtOAc을 사용하여 정제하여 위치이성질체의 혼합물을 수득하였다. 반응 혼합물을 SFC에 의해 키랄셀 OD-H, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터 칼럼 상에서 85 mL/분, 100 Bar, 40℃에 의해 20% IPA/80% CO₂을 사용하여 정제하여 중간체 I-15B (0.936 g, 3.17 mmol, 14.66% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1367] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 295.1 (M+H)⁺.

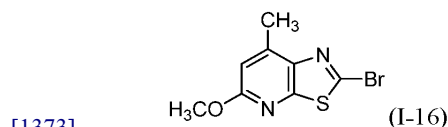
[1368] 중간체 I-15:

[1369] 디옥산 중 중간체 I-15B (0.100 g, 0.339 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.129 g, 0.508 mmol), 아세트산칼륨 (0.083 g, 0.847 mmol)의 혼합물 (3.39 mL)를 버블링 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl 부가물 (0.014 g, 0.017 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 방법 A를 사용하여 정제하여 중간체 I-15 (0.027 g, 0.104 mmol, 30.6% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

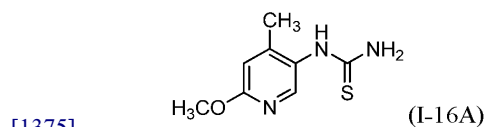
[1370] LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 261.2 (M+H)⁺.

[1371] 중간체 I-16

[1372] (2-브로모-5-메톡시-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘



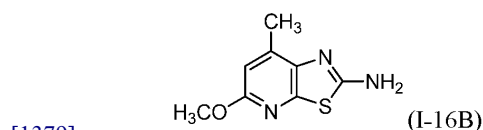
[1374] 중간체 I-16A: 1-(6-메톡시-4-메틸피리딘-3-일)티오우레아



[1376] 아세톤 (1 mL) 중 6-메톡시-4-메틸피리딘-3-아민 (0.150 g, 1.086 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (0.161 mL, 1.194 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 테트라히드로푸란 (1 mL)에 재용해시켰다. 이 용액에 소듐 메톡사이드 (MeOH 중 0.5 M) (3.26 mL, 1.628 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 Et₂O로 연화처리하고, 여과하였다. 고체를 수집하여 중간체 I-16A (0.148 g, 0.750 mmol, 69.1% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1377] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (s, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 6.69 (s, 1H), 6.51-5.18 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 198.1 (M+H)⁺.

[1378] 중간체 I-16B: 5-메톡시-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민



[1380] 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 중간체 I-16A (0.146 g, 0.740 mmol)의 용액에 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (0.289 g, 0.740 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코 상에서 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배를 사용하여 24g 칼럼 상에서 정제하여 중간체 I-16B (0.035 g, 0.179 mmol, 24.22% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1381] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.53 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.00 (br. s., 2H), 3.91 (s, 3H), 2.49 (d, J=0.9 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 196.1 (M+H)⁺.

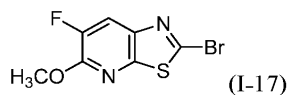
[1382] 중간체 I-16:

[1383] 브로민화구리 (II) (0.068 g, 0.305 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.036 mL, 0.305 mmol)를 MeCN (0.717 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 I-16B (0.035 g, 0.179 mmol)를 MeCN (1.076 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-16 (0.030 g, 0.116 mmol, 64.6% 수율)를 수득하였다.

[1384] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.64 (d, J=1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.62 (d, J=0.9 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 359.1 (M+H)⁺.

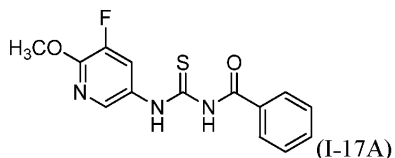
[1385] 중간체 I-17

[1386] 2-브로모-6-플루오로-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘



[1387]

[1388] 중간체 I-17A: N-((5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)카르바모티오일)벤즈아미드

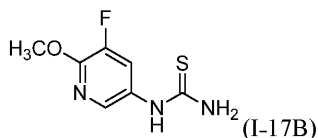


[1389]

[1390] 아세톤 (1 mL) 중 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민 (0.100 g, 0.704 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (0.104 mL, 0.774 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 I-17A (0.215 g, 0.704 mmol, 100% 수율)를 수득하였다:

[1391] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 12.48 (br. s., 1H), 9.12 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 4.06 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 306.1 (M+H) $^+$.

[1392] 중간체 I-17B: 1-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)티오우레아

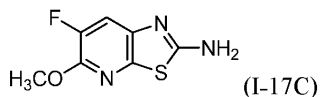


[1393]

[1394] 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 중간체 I-17A (0.215 g, 0.704 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (MeOH) (2.112 mL 중 0.5 M, 1.056 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 Et₂O로 연화처리하고, 고체를 수집하여 중간체 I-17B (0.09 g, 0.447 mmol, 63.5% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1395] LC-MS: 방법 H, RT = 0.81분, MS (ESI) m/z: 202.1 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.63 (br. s., 2H), 7.32 (s, 1H), 4.03 (s, 3H).

[1396] 중간체 I-17C: 6-플루오로-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민



[1397]

[1398] 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 중간체 I-17B (0.078 g, 0.338 mmol)의 용액에 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (0.151 g, 0.388 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 방법 A를 사용하여 정제하여 중간체 I-17C (0.028 g, 0.141 mmol, 36.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1399] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.87 (br. s., 2H), 7.59 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H) LC-MS: 방법 H, RT = 0.84분, MS (ESI) m/z: 200.1 (M+H) $^+$.

[1400] 중간체 I-17:

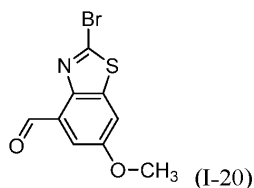
[1401] 브로민화구리 (II) (0.055 g, 0.247 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.029 mL, 0.247 mmol)를 MeCN (0.582 mL)

중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 I-17C (0.029 g, 0.146 mmol)를 MeCN (0.873 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 수성 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-17 (0.035 g, 0.133 mmol, 91% 수율)를 수득하였다.

[1402] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 263.0 (M+H)⁺.

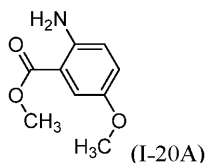
[1403] 중간체 I-20

[1404] 2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르브알데히드



[1405]

[1406] 중간체 I-20A: 메틸 2-아미노-5-메톡시벤조에이트

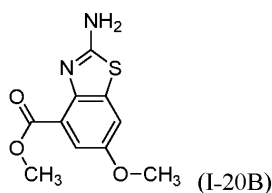


[1407]

[1408] 2-아미노-5-메톡시벤조산 (250 mg, 1.496 mmol)을 MeOH (7478 μL) 중에 용해시켰다. 티오닐 클로라이드 (327 μL, 4.49 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc 중에 용해시키고, 1 N NaOH, 이어서 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-20A (190 mg, 1.049 mmol, 70.1%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[1409] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.38 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.43 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.89분, MS (ESI) m/z: 182.1 (M+H)⁺.

[1410] 중간체 I-20B: 메틸 2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트

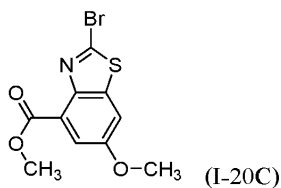


[1411]

[1412] 중간체 I-20A (190 mg, 1.049 mmol)를 MeCN (5243 μL) 중에 용해시켰다. 티오시아나산암모늄 (120 mg, 1.573 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (409 mg, 1.049 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-20B (100 mg, 0.42 mmol, 40%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[1413] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.82분, MS (ESI) m/z: 239.1 (M+H)⁺.

[1414] 중간체 I-20C: 메틸 2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카복실레이트

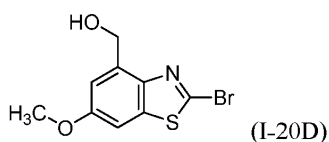


[1415]

[1416] 브로민화구리 (II) (159 mg, 0.713 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (85 μ L, 0.713 mmol)를 MeCN (1679 μ L) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 I-20B (100 mg, 0.420 mmol)를 MeCN (2518 μ L) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-20C (100.6 mg, 0.333 mmol, 79%)를 적색 고체로서 수득하였다:

[1417] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.68 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[1418] 중간체 I-20D: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)메탄올



[1419]

[1420] 중간체 I-20C (93.5 mg, 0.309 mmol)를 톨루엔 (2063 μ L) 및 THF (1032 μ L) 중에 용해시키고, -78 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. DIBAL-H (681 μ L, 0.681 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 1시간 동안 가온하였다. 반응물을 1 N HCl (1 mL)로 쉐킹하고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-20D (28.1 mg, 0.103 mmol, 33%)를 회백색 고체로서 수득하였다:

[1421] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.17 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (t, J=6.5 Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 274/276 (M+H)⁺.

[1422] 중간체 I-20:

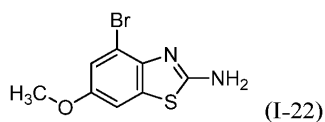
[1423] 중간체 I-20D (188.8 mg, 0.689 mmol)를 CHCl₃ (4591 μ L) 중에 용해시켰다.

[1424] 이산화망가니즈 (359 mg, 4.13 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반되도록 하였다. 추가의 이산화망가니즈 (359 mg, 4.13 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3일 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-20 (136.3 mg, 0.501 mmol, 72.7%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[1425] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.90-10.84 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 3.93 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 272/274 (M+H)⁺.

[1426] 중간체 I-22

[1427] 4-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



[1428]

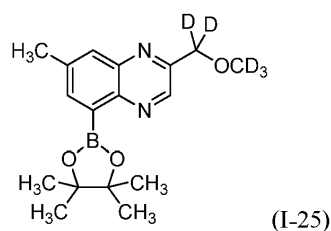
[1429] 2-브로모-4-메톡시아닐린 (10 g, 49.5 mmol)을 MeCN (247 mL) 중에 용해시켰다. 티오시아나산암모늄 (5.65 g,

74.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (19.3 g, 49.5 mmol)를 첨가하였다. 2일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 으로 희석하고, 생성된 고체를 흡인 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물로 세척하여 중간체 I-22 (10.75 g, 41.5 mmol, 84% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다:

[1430] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.19 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.70분, MS (ESI) m/z : 259/261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

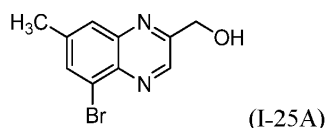
[1431] 중간체 I-25

[1432] 2-(메톡시메틸)-7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 퀴녹살린, D5



[1433]

[1434] 중간체 I-25A: (5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-일)메탄올

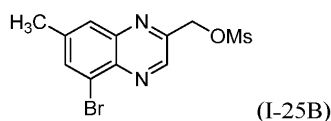


[1435]

[1436] NaBH_4 (135 mg, 3.56 mmol) 및 염화칼슘 (197 mg, 1.779 mmol)을 THF (5270 μl) 중에 용해시켰다. THF (1318 μl) 중 중간체 I-15B (500 mg, 1.779 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-25A (0.263 g, 1.04 mmol, 58%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1437] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.85 (s, 1H), 7.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=1.7, 1.1$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.73 (br. s., 1H), 2.58 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z : 253.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1438] 중간체 I-25B: (5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-일)메틸 메탄술포네이트

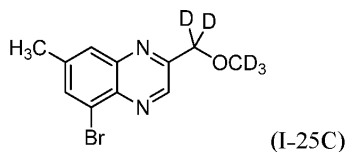


[1439]

[1440] 중간체 I-25A (262.5 mg, 1.037 mmol) 및 TEA (0.434 mL, 3.11 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 용해시키고, 메탄술포닉산 무수물 (217 mg, 1.245 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-25B (0.343 g, 1.04 mmol, 100%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 조 물질로서 사용할 것이다.

[1441] LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z : 331.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1442] 중간체 I-25C: 5-브로모-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린, d5



[1443]

[1444] CD_3ONa 을 CD_3OD (0.405 mL, 10 mmol)중 나트륨 금속 (60 mg, 2.500 mmol)을 30분 동안 용해시킴으로써 제조하였다. 중간체 I-25B (207 mg, 0.625 mmol)를 THF (12 mL) 중에 용해시켰다. CD_3ONa (71.3 mg, 1.250 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 부분적으로 농축시켜 THF를 제거하고, EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-25C (0.118 g, 0.432 mmol, 69% 수율)를 수득하였다.

[1445] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.01 (s, 1H), 7.93 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=1.8, 0.9$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.90분, MS (ESI) m/z : 272.1 (M+H) $^+$.

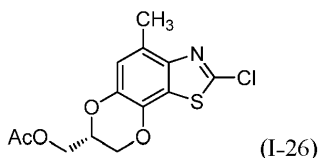
[1446] 중간체 I-25:

[1447] 중간체 I-25C (117.6 mg, 0.432 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (165 mg, 0.648 mmol), 및 아세트산칼륨 (106 mg, 1.080 mmol)을 디옥산 (4321 μl) 중에 용해시키고, 아르곤으로 버블링하여 5분 동안 탈기하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (28.2 mg, 0.035 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130 $^\circ\text{C}$ 로 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 여과하였다. 반응 혼합물을 추가로 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-25 (0.097 g, 0.302 mmol, 70% 수율)를 수득하였다.

[1448] LC-MS: 방법 H, RT = 0.75분, MS (ESI) m/z : 238.2 (M+H) $^+$. LC/MS에서 보론산의 관찰된 질량.

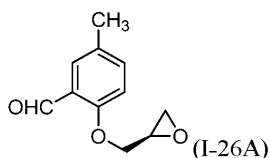
[1449] 중간체 I-26

[1450] (R)-(2-클로로-4-메틸-7,8-디히드로-[1,4]디옥시노[2',3':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)메틸 아세테이트



[1451]

[1452] 중간체 I-26A: (R)-5-메틸-2-(옥시란-2-일메톡시)벤즈알데히드



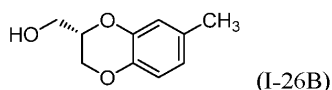
[1453]

[1454] DMF (80 mL) 중 2-히드록시-5-메틸벤즈알데히드 (5 g, 36.7 mmol)의 용액에 (R)-옥시란-2-일메틸 3-니트로벤젠 술포네이트 (10.47 g, 40.4 mmol) 및 Cs_2CO_3 (35.9 g, 110 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응 혼합물의 완결을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 120g 이스코 칼럼에 의해 0-100% EtOAc/헥산으로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-26A (7 g, 36.4 mmol, 99% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1455] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.50 (s, 1H), 7.65 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J=8.6, 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=11.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=11.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.40 (ddt, $J=5.6, 4.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=4.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=4.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); LC-

MS: 방법 C, RT = 1.59분, MS (ESI) m/z: 193.0 (M+H)⁺.

[1456] 중간체 I-26B: (S)-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)메탄올

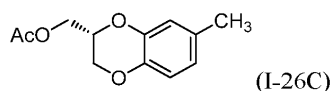


[1457]

[1458] 빙조로 냉각된 디클로로메탄 (100 mL) 중 중간체 I-26A (7 g, 36.4 mmol)의 교반 용액에 mCPBA (12.36 g, 53.7 mmol)를 첨가하였다. 다음에, 디클로로메탄 (10 mL) 중 트리플루오로아세트산 (2.81 mL, 36.4 mmol)을 적가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 남아있는 출발 물질이 전혀 없음을 나타냈다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨에 이어서 10% 티오아황산나트륨 (20.0 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 MeOH (100 mL) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (15.10 g, 109 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 120g 이스코 칼럼에 의해 0-100% EtOAc/헥산으로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-26B (4.65 g, 25.8 mmol, 70.9% 수율)를 수득하였다.

[1459] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 2.26 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.55분, MS (ESI) m/z: 209.0 (M+H)⁺.

[1460] 중간체 I-26C: (R)-(7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)메틸 아세테이트

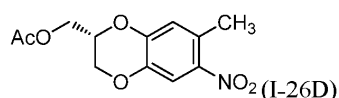


[1461]

[1462] 0°C에서 THF (100 mL) 중 중간체 I-26B (4.6 g, 25.5 mmol)의 용액에 DCM 중 TEA (8.89 mL, 63.8 mmol)에 이어서 아세틸 클로라이드 (31.9 mL, 31.9 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하고, 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 0.5 N HCl, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 I-26C (5.3 g, 23.85 mmol, 93% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1463] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.30 (dd, J=5.1, 4.4 Hz, 2H), 4.25 (dd, J=11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.92분, MS (ESI) m/z: 245.0 (M+H)⁺.

[1464] 중간체 I-26D: (R)-(7-메틸-6-니트로-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)메틸 아세테이트

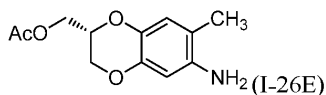


[1465]

[1466] 빙조에 의해 0°C로 냉각된 아세트산 (40 mL) 중 중간체 I-26C (4.15 g, 18.67 mmol)의 용액에 발연 질산 (4.36 mL, 93 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. TLC (PMA 얼룩)은 반응의 완료를 나타내었다. 이를 빙수로 켄칭하였다. 수층을 제거하고, 유기 층을 포화 중탄산나트륨 (3X), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 I-26D (4.6 g, 17.21 mmol, 92% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1467] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.71 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 3H), 4.09 (dd, J=11.9, 7.0 Hz, 1H), 2.55 (d, J=0.4 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.90분, MS (ESI) m/z: 290.0 (M+H)⁺.

[1468] 중간체 I-26E: (R)-(6-아미노-7-메틸-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-2-일)메틸 아세테이트

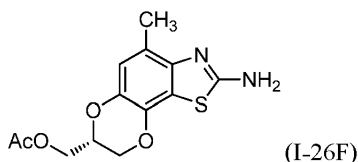


[1469]

[1470] 빙조에 의해 냉각된 MeOH (80 mL) 및 THF (80 mL) 중 중간체 I-26D (5.3 g, 19.83 mmol)의 용액에 염화암모늄 (16.97 g, 317 mmol) 및 아연 분진 (10.37 g, 159 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. MeOH 및 THF를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하고, 실온에서 3분 동안 교반하였다. 혼합물을 습윤 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과물을 수집하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 I-26E (4.7 g, 19.81 mmol, 100% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1471] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.63 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.38-4.20 (m, 4H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.35 (br. s., 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 238.0 (M+H)⁺.

[1472] 중간체 I-26F: (R)-(2-아미노-4-메틸-7,8-디히드로-[1,4]디옥시노[2',3':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)메틸 아세테이트



[1473]

[1474] 아세트니트릴 (120 mL) 중에 용해시킨 중간체 I-26E (4.7 g, 19.81 mmol)에 티오시안산암모늄 (2.262 g, 29.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (20 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (8.11 g, 20.80 mmol)를 적가하였다 (5분). 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc/THF/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물의 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 I-26F (5.8 g, 19.71 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1475] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.73 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.47-4.28 (m, 4H), 4.14 (dd, J=11.3, 6.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J=0.7 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.46분, MS (ESI) m/z: 295.0 (M+H)⁺.

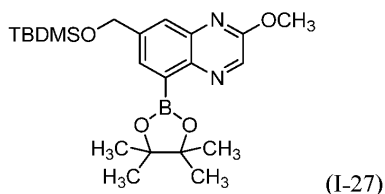
[1476] 중간체 I-26:

[1477] 건조 아세트니트릴 중 중간체 I-26F (5.8 g, 19.71 mmol)의 현탁액 (80 mL)에 구리 (II) 클로라이드 (4.5 g, 33.5 mmol)에 이어서 tert-부틸 니트라이트 (4.56 mL, 34.5 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 아세트니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 220 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0% 내지 70% EtOAc로 60분에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-26 (3.9 g, 12.43 mmol, 63.1% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1478] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.89 (d, J=0.7 Hz, 1H), 4.55-4.28 (m, 4H), 4.18 (dd, J=11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.18분, MS (ESI) m/z: 314.0 (M+H)⁺.

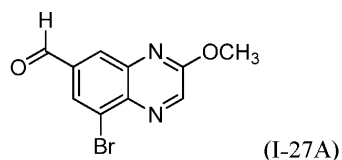
[1479] 중간체 I-27

[1480] 7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린



[1481]

[1482] 중간체 I-27A: 8-브로모-3-메톡시퀴놀살린-6-카르보알데히드

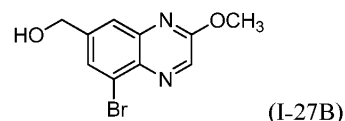


[1483]

[1484] CCl_4 (20 mL) 중 중간체 I-9A (1 g, 3.95 mmol)의 용액에 NBS (1.547 g, 8.69 mmol) 및 벤조산 퍼옥사이드 (0.115 g, 0.474 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 (95°C 오일 조) 하에 3시간 동안 가열하였다. TLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 황색 고체로 농축시켰다. 조 샘플을 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL) 중 질산은 (6.71 g, 39.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 60 mL의 물에 부었다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 CHCl_3 로 3회 세척하였다. 합한 여과물을 CHCl_3 으로 추출하고, 유기 층을 합하고, NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 중간체 I-27A (1g, 3.74 mmol, 95% 수율)로 농축시켰다. 조 샘플을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1485] LC-MS: 방법 C, RT = 1.84분, MS (ESI) m/z: 267 및 269 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1486] 중간체 I-27B: (8-브로모-3-메톡시퀴놀살린-6-일)메탄올



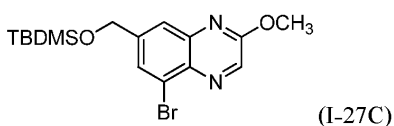
[1487]

[1488] 중간체 I-27A (1.055 g, 3.95 mmol)를 THF (10 mL) 중에 현탁시키고, MeOH (10 mL)를 NaBH_4 (0.149 g, 3.95 mmol)로 실온에서 15분 동안 처리하였다. 반응 혼합물은 투명한 용액으로 변화하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 포화 NH_4Cl 을 첨가하여 반응물을 키펡하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 이를 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 120g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-27B (380 mg, 1.412 mmol, 35.7% 수율)를 수득하였다.

[1489] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (s, 1H), 8.01-7.77 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.13 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.64분,

[1490] MS (ESI) (m/z) 269 및 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1491] 중간체 I-27C: 5-브로모-7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시퀴놀살린



[1492]

[1493] DMF (5 mL) 중 중간체 I-27B (380 mg, 1.412 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (319 mg, 2.118 mmol) 및 이미다졸 (173 mg, 2.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 깨끗한

반응을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 15% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-27C (480 mg, 1.252 mmol, 89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1494] LC-MS: 방법 C, RT = 2.74분, MS (ESI) (m/z) 383 및 385 (M+H)⁺.

[1495] 중간체 I-27:

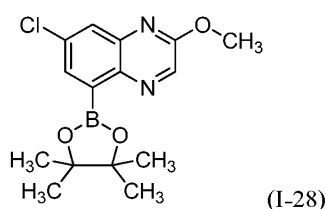
[1496] 디옥산 중 중간체 I-27C (100 mg, 0.261 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (99 mg, 0.391 mmol), 아세트산칼륨 (64.0 mg, 0.652 mmol)의 혼합물 (2 mL)를 아르곤으로 5분 동안 탈기하고, 이어서디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (10.65 mg, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 톨루엔 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 5% EtOAc로 2분 동안에 이어서 헥산 중 5%에서 75% EtOAc의 18분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 I-27 (105 mg, 0.244 mmol, 94% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[1497] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.39 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.96 (dt, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.45 (s, 12H), 1.00 (s, 9H), 0.16 (s, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.73분,

[1498] MS (ESI) (m/z) 349 (M+H)⁺ (보론산).

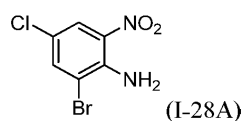
[1499] 중간체 I-28

[1500] 7-클로로-2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린



[1501]

[1502] 중간체 I-28A: 2-브로모-4-클로로-6-니트로아닐린

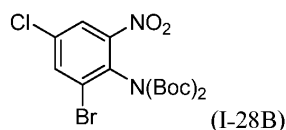


[1503]

[1504] 빙조에 의해 0℃로 냉각된 아세트산 (50 mL) 중 4-클로로-2-니트로아닐린 (10 g, 57.9 mmol)의 용액에 브로민 (3.28 mL, 63.7 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 빙수에 부었다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 여러 번 세척하였다. 필터 케이크를 EtOAc에 재용해시키고, 황산나트륨 상에 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축하여 표제 화합물 (14.66g, 100%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1505] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 250.9 및 252.9 (M+H)⁺.

[1506] 중간체 I-28B: tert-부틸 N-(2-브로모-4-클로로-6-니트로페닐)-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트

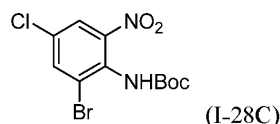


[1507]

[1508] 교반용 막대가 충전된 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 I-28A (5 g, 19.88 mmol)를 THF (30 mL) 중에 용해시켰다. DMAP (0.243 g, 1.988 mmol)를 첨가하고, 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (11.54 mL, 49.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산으로 용리된 120g 실리카 겔 칼럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (8.2g, 18.1 mmol, 91%)로서 수득하였다.

[1509] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): 7.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 18H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 250.9 및 252.9 (M+H-2Boc)⁺.

[1510] 중간체 I-28C: tert-부틸 (2-브로모-4-클로로-6-니트로페닐)카르바메이트

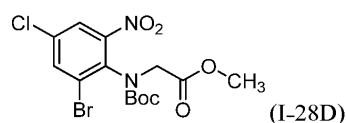


[1511]

[1512] DCM (50 mL) 중 중간체 I-28B (8.2 g, 18.15 mmol)의 용액에 TFA (2.80 mL, 36.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 (수정 30 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (30mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체 (6.32g, 18.0 mmol, 99%)로서 수득하였다.

[1513] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (br s, 1H), 8.24 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 1.43 (br s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.82분, MS (ESI) m/z: 250.9 및 252.9 (M+H-Boc)⁺.

[1514] 중간체 I-28D: 메틸 2-((2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)아미노)아세테이트

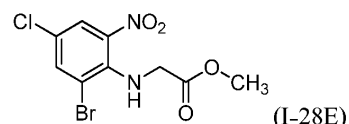


[1515]

[1516] DMF (30 mL) 중 중간체 I-28C (6.32 g, 18.0 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (14.64 g, 44.9 mmol)를 첨가하였다. 메틸 2-브로모아세테이트 (5.50 g, 36.0 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물의 EtOAc 및 50 mL 100 mL로 희석하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (120g 실리카 겔 칼럼, 0-50% EtOAc/Hex)을 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.55 g, 17.8 mmol, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1517] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.92-7.81 (m, 2H), 4.58 (d, J=17.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 366.9 및 368.9 (M+H-56)⁺.

[1518] 중간체 I-28E: 메틸 2-((2-브로모-4-클로로-6-니트로페닐)아미노)아세테이트, TFA 염

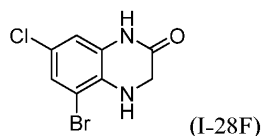


[1519]

[1520] 중간체 I-28D (5.6 g, 13.22 mmol)를 DCM (30 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 TFA (10.18 mL, 132 mmol)로 밤새 처리하였다. 다음 날에, 용매를 제거하고, 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1521] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 323.0 및 324.9 (M+H)⁺.

[1522] 중간체 I-28F: 5-브로모-7-클로로-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온

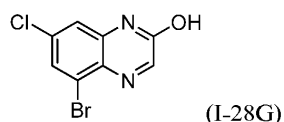


[1523]

[1524] 교반용 막대가 충전된 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 I-28E (6.0 g, 18.55 mmol)를 MeOH (60 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (4.64 mL, 55.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 SnCl₂ (14.07 g, 74.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 다음 날에, 실온으로 냉각시킨 후, 추가로 2 당량의 SnCl₂을 반응 혼합물에 첨가하였다. 60℃에서 2시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고; 침전물을 여과하고, 소량의 MeOH로 세척하고, 건조시켜 백색 고체를 목적 생성물로서 수득하였다. 여과물을 회전 증발기로 농축시킨 다음, EtOAc 150 mL와 물 30 mL사이에 분배하였다. 다음에, 4M NaOH (수성)을 첨가하여 pH를 12로 조정하였다. 고체를 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 NaHCO₃ (수성), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 추가의 생성물을 수득하였다. 물질을 합하여 5-브로모-7-클로로-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온 (3.55 g, 13.58 mmol, 73.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1525] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.85-6.66 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.82 (d, J=2.0 Hz, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, MS (ESI) m/z: 261.0 및 263.0 (M+H)⁺.

[1526] 중간체 I-28G: 5-브로모-7-클로로퀴녹살린-2-올

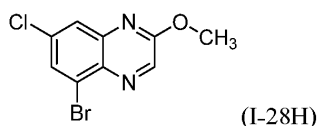


[1527]

[1528] 교반용 막대가 충전된 1 L 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 I-28F (3.84 g, 14.7 mmol)를 MeOH (50 mL) 중에 현탁시키고, H₂O₂ (15.00 mL, 147 mmol, 물 중 30%)를 첨가하고, 이어서 4N NaOH (11.01 mL, 44.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 60℃에서 15분 동안 가열하였다. 가열을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 추가의 H₂O₂ 5 mL를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 6 N HCl을 첨가하여 pH 값을 2-3로 조정한 다음, EtOAc 200 mL를 첨가하였다. 진탕 및 분리 후, 수성 층을 EtOAc (50 mL x2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 진공 하에 용매를 제거하여 표제 화합물을 갈색 고체 (2.51g, 9.70 mmol, 66%)로서 수득하였다.

[1529] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.63 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z: 258.9 및 260.9 (M+H)⁺.

[1530] 중간체 I-28H: 5-브로모-7-클로로-2-메톡시퀴녹살린



[1531]

[1532] 교반용 막대가 충전된 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 I-28G (1.60 g, 6.17 mmol)를 POCl₃ (10 mL, 107 mmol) 중에 현탁시키고, 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 과량의 POCl₃을 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 진공 하에 30분 동안 건조시켜 갈색 고체를 수득하였다. 이 갈색 고체를 MeOH (30 mL) 중에 현탁시키고, 무수 K₂CO₃ (1.704 g, 12.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 2시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 100 mL 중에 용해시키고, 물, 염수로

세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (80 g 실리카 겔 칼럼, 0-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 I-28H (1.02 g, 3.73 mmol, 60.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1533] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.53 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 4.12 (s, 3H); LC-MS: 방법 J, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 273.0 및 275.0 (M+H)⁺.

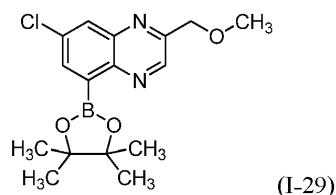
[1534] 중간체 I-28:

[1535] 교반용 막대가 충전된 마이크로웨이브 바이알에, 중간체 I-28H (330 mg, 1.207 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (460 mg, 1.810 mmol), 아세트산칼륨 (296 mg, 3.02 mmol)을 1,4-디옥산 (10 mL)과 혼합하였다. 버블링 N₂로 10분 동안 탈기한 후, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (49.3 mg, 0.060 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에 의해 120℃로 60분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 40 mL 및 물 30 mL로 희석하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40g 실리카 겔 칼럼, 10분에 0-100% EtOAc/헥산 구배, 10분 동안 100% EtOAc)에 의해 정제하여 중간체 I-28을 황색 고체 (293 mg, 76%)로서 수득하였다.

[1536] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): 8.53 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.45 (s, 12H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 239.1 (M+H-82)⁺.

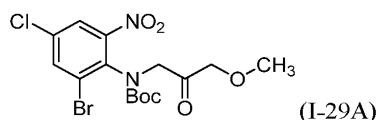
[1537] 중간체 I-29

[1538] 7-클로로-2-(메톡시메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린



[1539]

[1540] 중간체 I-29A: tert-부틸 (2-브로모-4-클로로-6-니트로페닐)(3-메톡시-2-옥소프로필)카르바메이트

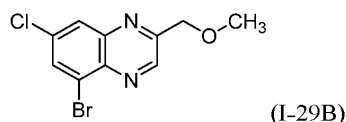


[1541]

[1542] 0℃에서 DMF (20 mL) 중 중간체 I-28C (2.0 g, 5.69 mmol)에 탄산세슘 (3.24 g, 9.96 mmol)를 첨가하였다. 갈색 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 DMF (5.0 mL) 중 중간체 I-2B (1.140 g, 6.83 mmol)를 첨가하였다. 갈색 용액은 황색으로 변화하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (80g 실리카 겔 칼럼, 0%에서 60% EtOAc/헥산, 18분에 걸침)에 의해 정제하여 목적 생성물 (2.01 g, 81%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1543] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 7.95-7.80 (m, 2H), 4.65 (d, J=18.3 Hz, 1H), 4.22 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 383.0 (M+H-54)⁺.

[1544] 중간체 I-29B: 5-브로모-7-클로로-2-(메톡시메틸)퀴놀살린



[1545]

- [1546] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 중간체 I-29A (2.0 g, 4.57 mmol)에 1,4-디옥산 중 HCl (11.42 mL, 45.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하고, EtOAc로 1회 체이싱하여 탈보호된 중간체를 황색 오일로서 수득하였다. 탈보호된 중간체를 THF (40 mL) 중에 용해시켰다. 진한 HCl (수성) (1.142 mL, 13.71 mmol)을 첨가하고, 이어서 SnCl₂ (3.47 g, 18.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 오일 조 중에서 40℃에서 4.0시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)/물 (50 mL)로 희석하였다. 유기 상을 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 15분 동안 실온에서 교반하고, 침전물을 습윤 셀라이트의 패드에 의해 여과하여 제거하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 80 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 20분 동안 헥산 중 0%에서 40% EtOAc)에 의해 정제하여 갈색 고체 (0.48 g, 36.5%)를 수득하였다.
- [1547] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.07 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.56 (s, 3H); LC-MS: 방법 J, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 287.1, 289.0 (M+H)⁺.
- [1548] 중간체 I-29:
- [1549] 교반용 막대가 충전된 마이크로웨이브 바이알에, 중간체 I-29B (475 mg, 1.652 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (629 mg, 2.478 mmol) 및 아세트산칼륨 (405 mg, 4.13 mmol)을 1,4-디옥산 (10 mL) 중에서 혼합하였다. 버블링 N₂로 10분 동안 탈기한 후, Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (67.5 mg, 0.083 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브로 120℃에서 60분 동안 조사하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (24g 실리카 겔 칼럼, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 중간체 I-29 (432 mg, 76%)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [1550] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.07 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.24 (s, 12H); LC-MS: 방법 J, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 253.0 (M+H-82)⁺.
- [1551] 중간체 I-30 내지 중간체 I-34

[1552] 중간체 I-30 내지 중간체 I-34를 중간체 I-28 및 I-29에 기재된 일반적 절차를 수행함으로써 합성하였다.

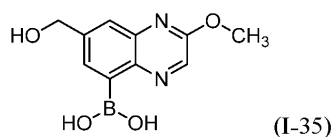
중간체	구조	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT(분) /방법	NMR
I-30		237.1*	1.00/H	
I-31		287.2*	0.61/J	
I-32		303.2*	0.73/J	
I-33		277.1*	0.92/J	
I-34		219.1*	0.86/H	

[1553]

[1554] 보론산의 (M+H)⁺

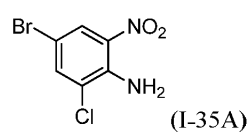
[1555] 중간체 I-35

[1556] (7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)보론산



[1557]

[1558] 중간체 I-35A: 4-브로모-2-클로로-6-니트로아닐린



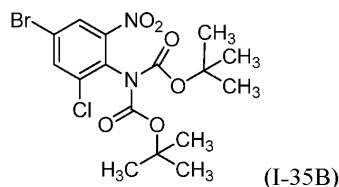
[1559]

[1560] DMF (100 mL) 중 4-브로모-2-니트로아닐린 (10.82 g, 49.9 mmol) 및 NCS (8.32 g, 62.3 mmol)의 혼합물을 100 °C로 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 빙수에 부었다. 황색 침전물을 여과에 의해 수집

하고, 물로 세척하였다. 고체를 디클로로메탄 (100 mL) 중에 용해시키고, 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (11.54 g, 45.9 mmol, 92% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1561] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.26 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.57 (br s, 2H).

[1562] 중간체 I-35B: tert-부틸 N-(4-브로모-2-클로로-6-니트로페닐)-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트

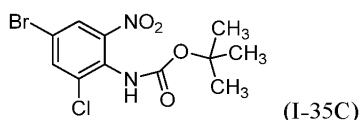


[1563]

[1564] 중간체 I-35B (11.75g, 87%)를 중간체 I-28B와 동일한 절차를 통해 중간체 I-35A (7.52 g, 29.9 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[1565] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 18H).

[1566] 중간체 I-35C: tert-부틸 (4-브로모-2-클로로-6-니트로페닐)카르바메이트

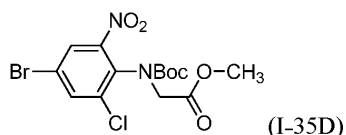


[1567]

[1568] 중간체 I-35C (5.2 g, 14.8 mmol, 98%)를 중간체 I-28C와 동일한 절차를 통해 중간체 I-35B (6.8 g, 15.0 mmol)로부터의 갈색 왁스상 고체로서 수득하였다.

[1569] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H)

[1570] 중간체 I-35D: 메틸 2-((4-브로모-2-클로로-6-니트로페닐)(tert-부톡시카르보닐)아미노)아세테이트

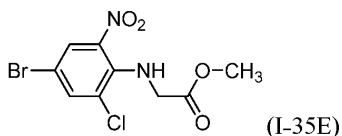


[1571]

[1572] 중간체 I-35D (5.4 g, 12.8 mmol, 87%)를 중간체 I-28D와 동일한 절차를 통해 중간체 I-35C (5.2 g, 14.8 mmol)로부터의 황색 오일로서 수득하였다.

[1573] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 4.49 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 3H), 1.37 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 323.0 및 325.0 (M+H-100)⁺.

[1574] 중간체 I-35E: 메틸 2-((4-브로모-2-클로로-6-니트로페닐)아미노)아세테이트

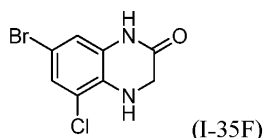


[1575]

[1576] 중간체 I-35E (4.15 g, 12.8 mmol, 100%)를 중간체 I-28E와 동일한 절차를 통해 중간체 I-35D (5.44 g, 12.8 mmol)로부터의 갈색 오일로서 수득하였다.

[1577] LC-MS: 방법 H, RT = 1.0분, MS (ESI) m/z: 323.1 및 325.0 (M+H)⁺.

[1578] 중간체 I-35F: 7-브로모-5-클로로-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온

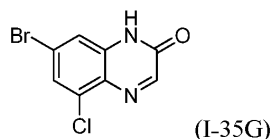


[1579]

[1580] 중간체 I-35F (3.02 g, 11.55 mmol, 73%)를 중간체 I-28F와 동일한 절차를 통해 중간체 I-35E (5.1 g, 15.8 mmol)로부터 백색 고체로서 제조하였다.

[1581] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.82 (d, J=1.8 Hz, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.84분, MS (ESI) m/z: 261.0 및 263.0 (M+H) $^+$.

[1582] 중간체 I-35G: 7-브로모-5-클로로퀴녹살린-2(1H)-온

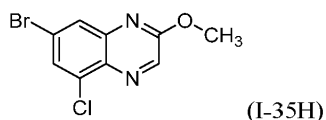


[1583]

[1584] 중간체 I-35G (3.40 g, 13.10 mmol, 70%)를 중간체 I-28G와 동일한 절차를 통해 중간체 I-35F (4.85 g, 18.5 mmol)로부터 회백색 고체로서 수득하였다.

[1585] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.2 Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 259.1 및 261.1 (M+H) $^+$.

[1586] 중간체 I-35H: 7-브로모-5-클로로-2-메톡시퀴녹살린

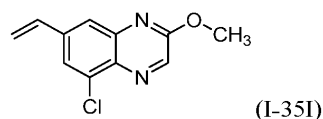


[1587]

[1588] 중간체 I-35H (2.13 g, 7.79 mmol, 86%)를 중간체 I-28H와 동일한 절차를 통해 중간체 I-35G (2.34 g, 9.02 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[1589] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 273.1 및 275.1 (M+H) $^+$.

[1590] 중간체 I-35I: 5-클로로-2-메톡시-7-비닐퀴녹살린

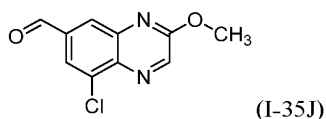


[1591]

[1592] 교반용 막대가 충전된 바이알에, 중간체 I-35H (0.7 g, 2.56 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (0.377 g, 2.82 mmol), 탄산세슘 (1.668 g, 5.12 mmol), (s)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌 (0.159 g, 0.256 mmol) 및 디아세톡시팔라듐 (0.029 g, 0.128 mmol)을 첨가하였다. 진공에 적용하고 N_2 로 3회 재충전한 후, DMF (10 mL)를 첨가하고, 용액을 통해 10분 동안 버블링하였다. 바이알을 밀봉하고, 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 60 mL로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (12분에 0-50% EtOAc/헥산, 6분에 50-100% EtOAc/헥산, 40 g 실리카 겔 칼럼)에 의해 정제하여 표제 화합물 (470 mg, 2.130 mmol, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1593] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (s, 1H), 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J=17.4 Hz, 1H), 5.48 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, MS (ESI) m/z: 221.1.

[1594] 중간체 I-35J: 8-클로로-3-메톡시퀴놀린-6-카르보알데히드

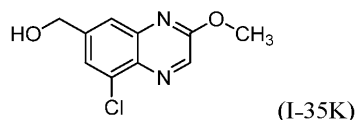


[1595]

[1596] 교반용 막대가 충전된 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 I-35I (470 mg, 2.130 mmol)를 THF (20 mL)/물 (6 mL) 중에 용해시키고, 과아이오딘산나트륨 (1367 mg, 6.39 mmol) 및 사산화오스륨 (물 중 4wt%) (0.271 mL, 0.043 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc 40 mL 및 물 20 mL를 첨가함으로써 희석하였다. 유기 상을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수성, 3x) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 표제 화합물 (457 mg, 2.053 mmol, 96% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1597] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 223.2.

[1598] 중간체 I-35K: (8-클로로-3-메톡시퀴놀린-6-일)메탄올



[1599]

[1600] 교반용 막대가 충전된 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 I-35J (421 mg, 1.89 mmol)를 톨루엔 (10 mL) 중에 용해시키고, 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (882 mg, 4.16 mmol)와 혼합하였다. 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 30 mL 및 물 20 mL 중에 용해시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 표제 화합물 (0.415 g, 1.847 mmol, 98% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1601] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.55 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.75분, MS (ESI) m/z: 225.2.

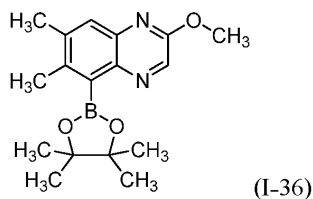
[1602] 중간체 I-35:

[1603] 마이크로웨이브 튜브에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48.9 mg, 0.053 mmol), X-Phos (102 mg, 0.214 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (814 mg, 3.21 mmol), 및 아세트산칼륨 (315 mg, 3.21 mmol)을 채웠다. 튜브를 마개를 막은 다음, 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전하였다. 1,4-디옥산 (10 mL) 중 중간체 I-35K (240 mg, 1.068 mmol)를 시린지를 통해 첨가한 다음, N_2 로 10분 동안 반응 혼합물을 플러싱하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 중에서 110°C에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (40g 실리카 겔, 0-100% EtOAc에 이어서 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 중간체 I-35 (121 mg, 0.517 mmol, 48.4% 수율)를 희색 고체로서 수득하였다.

[1604] LC-MS: 방법 H, RT = 0.75분, MS (ESI) m/z: 235.2.

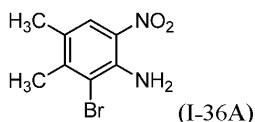
[1605] 중간체 I-36

[1606] 2-메톡시-6,7-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린



[1607]

[1608] 중간체 I-36A: 2-브로모-3,4-디메틸-6-니트로아닐린

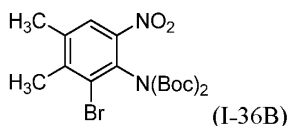


[1609]

[1610] 상업적으로 입수가 가능한 4,5-디메틸-2-니트로아닐린 (5.76 g, 34.7mmol)으로부터, 중간체 I-36A를 중간체 I-28A와 동일한 절차를 통해 황색 고체 (7.78 g, 31.7 g, 114%)로서 수득하였다.

[1611] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.11 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 245.1 및 247.0 (M+H) $^+$.

[1612] 중간체 I-36B: t-부틸 N-(2-브로모-3,4-디메틸-6-니트로페닐)-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트

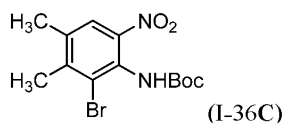


[1613]

[1614] 중간체 I-36B (9.2 g, 19.2 mmol, 65.1%)를 중간체 I-28B와 동일한 절차를 통해 중간체 I-36A (7.78 g, 20.66 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[1615] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.83 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (s, 18H); LC-MS: 방법 J, RT = 1.03분, MS (ESI) m/z: 445.1 및 447.0 (M+H) $^+$.

[1616] 중간체 I-36C: tert-부틸 (2-브로모-3,4-디메틸-6-니트로페닐)카르바메이트

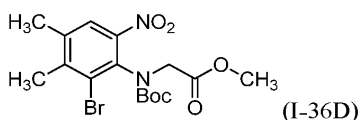


[1617]

[1618] 중간체 I-36C (6.6 g, 19.1 mmol, 93%)를 중간체 I-28C와 동일한 절차를 통해 중간체 I-36B (9.2 g, 1.30 mmol)로부터 황색 고체로서 제조하였다.

[1619] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.50-1.22 (m, 9H); LC-MS: 방법 J, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 245.0 및 247.0 (M+H-100) $^+$.

[1620] 중간체 I-36D: 메틸 2-((2-브로모-3,4-디메틸-6-니트로페닐)(tert-부톡시카르보닐)아미노)아세테이트

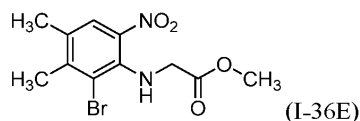


[1621]

[1622] 중간체 I-36D (3.21 g, 7.69 mmol, 87%)를 중간체 I-28D와 동일한 절차를 통해 중간체 I-36C (3.05 g, 8.84 mmol)로부터 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1623] LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 317.0 및 319.1 (M+H-100)⁺.

[1624] 중간체 I-36E: 메틸 2-((2-브로모-3,4-디메틸-6-니트로페닐)아미노)아세테이트

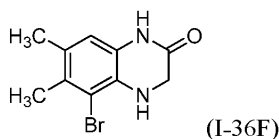


[1625]

[1626] 중간체 I-36E (2.43 g, 7.67 mmol, 100%)를 중간체 I-28E와 동일한 절차를 통해 중간체 I-36D (3.2 g, 7.67 mmol)로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

[1627] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 317.0 및 319.0 (M+H)⁺.

[1628] 중간체 I-36F: 5-브로모-6,7-디메틸-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온

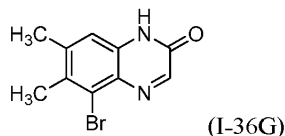


[1629]

[1630] 중간체 I-36F (1.69 g, 6.62 mmol, 86%)를 중간체 I-28F와 동일한 절차를 통해 중간체 I-36E (2.43 g, 7.67 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[1631] LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 255.1 및 257.0 (M+H)⁺.

[1632] 중간체 I-36G: 5-브로모-6,7-디메틸퀴녹살린-2(1H)-온

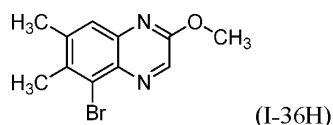


[1633]

[1634] 중간체 I-36G (1.12 g, 4.43 mmol, 86%)를 중간체 I-28G와 동일한 절차를 통해 중간체 I-36F (1.26 g, 4.94 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[1635] LC-MS: 방법 H, RT = 1.03분, MS (ESI) m/z: 253.0 및 255.1 (M+H)⁺.

[1636] 중간체 I-36H: 5-브로모-2-메톡시-6,7-디메틸퀴녹살린



[1637]

[1638] 중간체 I-36H (0.79 g, 2.97 mmol, 67.2%)를 중간체 I-28H와 동일한 절차를 통해 중간체 I-36G (1.12 g, 4.43 mmol)로부터 백색 고체로서 수득하였다.

[1639] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (s, 3H);

LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 267.0 및 268.8 (M+H)⁺.

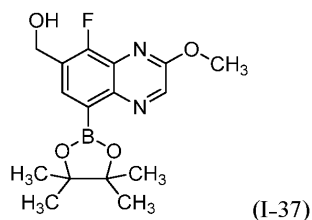
[1640] 중간체 I-36

[1641] 중간체 I-36 (0.50 g, 2.14 mmol, 72.5%)을 중간체 I-28I와 동일한 절차를 통해 중간체 I-36H (0.79 g, 2.96 mmol)로부터 갈색 고체로서 수득하였다.

[1642] LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 232.9 (M+H-82)⁺.

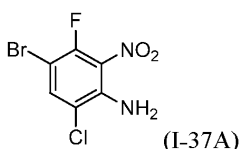
[1643] 중간체 I-37

[1644] 2 (5-플루오로-3-메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린-6-일) 메탄올



[1645]

[1646] 중간체 I-37A: 4-브로모-6-클로로-3-플루오로-2-니트로아닐린

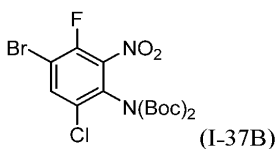


[1647]

[1648] DMF (10 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-2-니트로아닐린 (1.0 g, 4.26 mmol), NCS (0.710 g, 5.32 mmol)의 혼합물을 100°C로 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 DCM 40 mL 및 물 30 mL를 첨가함으로써 희석하였다. 진탕 및 분리 후, 수성 층을 DCM (20 mL x2)으로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기 상에서 농축시키고, 고진공 펌프 하에 건조시켜 4-브로모-6-클로로-3-플루오로-2-니트로아닐린 (1.22 g, 4.53 mmol, 106% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1649] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.64 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.02 (br s, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -109.56 (s, 1F)

[1650] 중간체 I-37B: t-부틸 N-(4-브로모-6-클로로-3-플루오로-2-니트로페닐)-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트

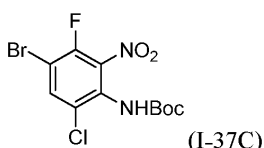


[1651]

[1652] 중간체 I-37A (1.22 g, 4.53 mmol)를 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.976 g, 9.06 mmol)와 실온에서 혼합하고, DMAP (0.055 g, 0.453 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날, 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 정제용 플래쉬 크로마토그래피 (40g 실리카 겔 칼럼, 0-50% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.141 g, 2.429 mmol, 53.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1653] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 18H); ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -114.28 (s, 1F).

[1654] 중간체 I-37C: tert-부틸 (4-브로모-6-클로로-3-플루오로-2-니트로페닐)카르바메이트

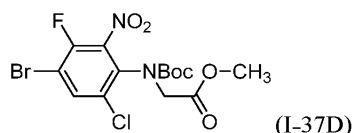


[1655]

[1656] 중간체 I-37C (0.85 g, 2.3 mmol, 95%)를 중간체 I-28C와 동일한 절차를 통해 중간체 I-37B (9.2 g, 1.30 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[1657] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.82 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -112.58 (br s, 1F).

[1658] 중간체 I-37D: 메틸 2-((4-브로모-6-클로로-3-플루오로-2-니트로페닐)(tert-부톡시카르보닐)아미노)아세테이트

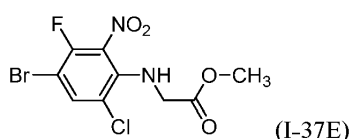


[1659]

[1660] 중간체 I-37D (0.68 g, 1.55 mmol, 68%)를 중간체 I-28D와 동일한 절차를 통해 중간체 I-37C (0.85 g, 2.30 mmol)로부터 무색 오일로서 수득하였다.

[1661] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.85 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -114.08 (s, 1F); LC-MS: 방법 H, RT = 1.05 분, MS (ESI) m/z: 341.1 및 343.0 (M+H-100) $^+$.

[1662] 중간체 I-37E: 메틸 2-((4-브로모-6-클로로-3-플루오로-2-니트로페닐)아미노)아세테이트

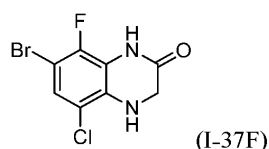


[1663]

[1664] 중간체 I-37E (0.53 g, 1.55 mmol, 100%)를 중간체 I-28E와 동일한 절차를 통해 중간체 I-37D (0.68 g, 1.55 mmol)로부터 갈색 오일로서 수득하였다.

[1665] LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z: 341.1 및 343.0 (M+H) $^+$.

[1666] 중간체 I-37F: 7-브로모-5-클로로-8-플루오로-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온

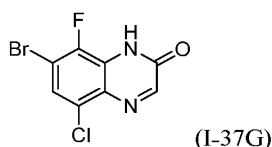


[1667]

[1668] 중간체 I-37F (0.34 g, 1.22 mmol, 79%)를 중간체 I-28F와 동일한 절차를 통해 중간체 I-37E (0.53 g, 1.55 mmol)로부터 황색 오일로서 수득하였다.

[1669] ^1H NMR (400MHz, 아세톤) δ 9.51 (br s, 1H), 7.17 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, 아세톤) δ 47.90 (br s, 1F); LC-MS: 방법 I, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 279.0 및 281.1 (M+H) $^+$.

[1670] 중간체 I-37G: 7-브로모-5-클로로-8-플루오로퀴녹살린-2(1H)-온

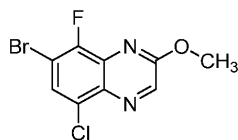


[1671]

[1672] 중간체 I-37G (0.31 g, 1.10 mmol, 90%)를 중간체 I-28G와 동일한 절차를 통해 중간체 I-37F (0.34 g, 1.22 mmol)로부터 황색 고체로서 수득하였다.

[1673] LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z: 277.0 및 279.0 (M+H) $^+$.

[1674] 중간체 I-37H: 7-브로모-5-클로로-8-플루오로-2-메톡시퀴놀살린



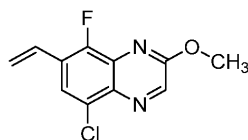
(I-37H)

[1675]

[1676] 중간체 I-37G (306 mg, 1.103 mmol)를 POCl_3 (3 mL, 32.2 mmol)으로 처리하고, 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 여분의 POCl_3 을 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 HVAC 하에 1시간 동안 건조시켰다. 이어서, 이 물질을 무수 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (517 mg, 3.74 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 대부분의 MeOH을 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 EtOAc 30 mL 및 H_2O 15 mL 중에 용해시켰다. 분리한 후, 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (40g 실리카 겔, 0-100% EtOAc/헥산 구매)에 의해 정제하였다. 용매를 제거하여 7-브로모-5-클로로-8-플루오로-2-메톡시퀴놀살린 (85 mg, 0.292 mmol, 26.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1677] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 (s, 1H), 7.82 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -119.01 (s, 1F); LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z : 291.0 및 293.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1678] 중간체 I-37I: 5-클로로-8-플루오로-2-메톡시-7-비닐퀴놀살린



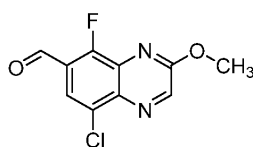
(I-37I)

[1679]

[1680] 교반용 막대가 충전된 바이알에, 중간체 I-37H (83 mg, 0.285 mmol), 포타슘 트리플루오로(비닐)보레이트 (36.2 mg, 0.270 mmol), 탄산세슘 (186 mg, 0.569 mmol), (s)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (35.5 mg, 0.057 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.39 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 진공에 적용하고 N_2 로 3회 재충전한 후, DMF (1.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 버블링 N_2 로 10분 동안 탈기하였다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 20 mL를 첨가함으로써 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (24g 실리카 겔 칼럼, 10분 중 0-100% EtOAc/헥산 구매)에 의해 정제하였다. 용매를 제거하여 5-클로로-8-플루오로-2-메톡시-7-비닐퀴놀살린 (43 mg, 0.180 mmol, 63.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1681] LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z : 239.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1682] 중간체 I-37J: 8-클로로-5-플루오로-3-메톡시퀴놀살린-6-카르브알데히드



(I-37J)

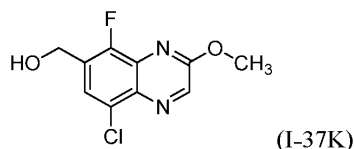
[1683]

[1684] 중간체 I-37I (43 mg, 0.180 mmol)를 THF (3 mL) /물 (1 mL) 중에 용해시켰다.

[1685] 과아이오딘산나트륨 (116 mg, 0.541 mmol)을 첨가하고, 이어서 사산화오스륨 (0.023 mL, 3.60 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc 30 mL 및 물 20 mL를 첨가함으로써 희석하였다. 분리한 후, 유기 상을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수성) 3시간, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 회전 증발기 상에서 농축시켜 8-클로로-5-플루오로-3-메톡시퀴놀살린-6-카르브알데히드 (32 mg, 0.133 mmol, 73.8% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1686] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.58 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.90분, MS (ESI) m/z: 241.0 (M+H) $^+$.

[1687] 중간체 I-37K: (8-클로로-5-플루오로-3-메톡시퀴놀살린-6-일)메탄올



[1688]

[1689] 중간체 I-37J (32 mg, 0.133 mmol)를 톨루엔 (1 mL) 중에 용해시키고, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (62.0 mg, 0.293 mmol)와 혼합하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 20 mL 및 물 10 mL 중에 용해시켰다. 분리한 후, 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 통과시키고, 회전 증발기 상에서 농축하여, (8-클로로-5-플루오로-3-메톡시퀴놀살린-6-일)메탄올 (26 mg, 0.107 mmol, 81% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[1690] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.58 (s, 1H), 7.80 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.75분, MS (ESI) m/z: 243.0 (M+H) $^+$.

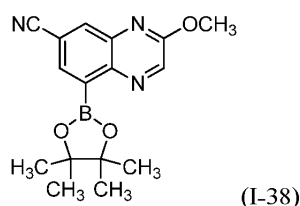
[1691] 중간체 I-37:

[1692] 마이크로웨이브 튜브에 Pd₂(dba)₃ (4.91 mg, 5.36 μ mol), XPhos (10.22 mg, 0.021 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (82 mg, 0.321 mmol) 및 아세트산칼륨 (31.5 mg, 0.321 mmol)을 채웠다. 마이크로웨이브 튜브를 마개로 막고, 배기시키고, 아르곤 (이 순서를 2회 수행하였음)으로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (1 mL) 중 중간체 I-37J (26 mg, 0.107 mmol)를 시린지를 통해 첨가한 다음, 반응 혼합물을 N₂로 10분 동안 플라싱하였다. 마이크로웨이브 튜브를 밀봉하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 중에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 제거하였다. 조 물질 중간체 I-37을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1693] LC-MS: 방법 H, RT = 0.65분, MS (ESI) m/z: 253.1 (M+H) $^+$.

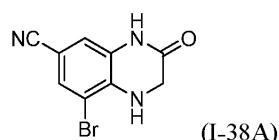
[1694] 중간체 I-38

[1695] 3-메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린-6-카르보니트릴



[1696]

[1697] 중간체 I-38A: 8-브로모-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀살린-6-카르보니트릴

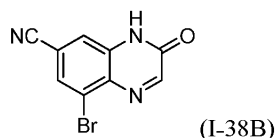


[1698]

[1699] 중간체 I-38A를 중간체 I-28에 대해 기재된 경로를 통해 4-아미노-3-니트로벤조니트릴로부터 합성하였다.

[1700] LC-MS: 방법 I, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z: 252.0 및 253.9 (M+H) $^+$.

[1701] 중간체 I-38B: 8-브로모-3-옥소-3,4-디히드로퀴녹살린-6-카르보니트릴



[1702]

[1703] 교반용 막대가 충전된 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 I-38A (394 mg, 1.563 mmol)를 DMF (10 mL) 중에 현탁시키고, 이산화망가니즈 (1359 mg, 15.63 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. LCMS 남아있는 출발 물질을 나타냈다. 추가의 10 당량의 이산화망가니즈 (1359 mg, 15.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날, 고체를 여과하고, 용매를 회전 증발기 상에서 제거하고, HVAC 상에서 건조시켜 표제 화합물 (100 mg, 0.400 mmol, 25.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1704] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.42분, MS (ESI) m/z: 248.0 및 250.0 (M+H) $^+$.

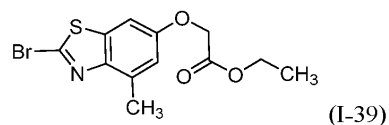
[1705] 중간체 I-38:

[1706] 중간체 I-38을 중간체 I-28에 기재된 경로를 통해 중간체 I-38B로부터 두 단계로 합성하였다.

[1707] LC-MS: 방법 A, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z: 보론산의 230.1 (M+H) $^+$.

[1708] 중간체 I-39

[1709] 에틸 2-((2-브로모-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트



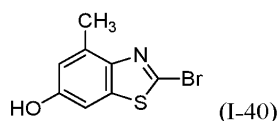
[1710]

[1711] 중간체 I-39를 I-49에 기재된 절차에 따라 중간체 I-40으로부터 제조하였다.

[1712] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 330.0 및 332.0.

[1713] 중간체 I-40

[1714] 2-브로모-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올



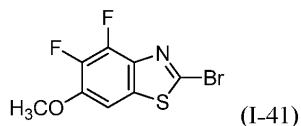
[1715]

[1716] 중간체 I-3 (100 mg, 0.387 mmol)을 DCM (3.87 mL)에 용매화시키고, 0°C로 냉각시켰다. 삼브로민화붕소 (헥산 중 1.0 M) (0.415 mL, 0.415 mmol)를 천천히 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 해동 되도록 하였다. 실온에서, 반응 혼합물을 0°C로 재냉각시키고, 포화 NH_4Cl 로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM으로 2회 추출하고, 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 (12g, 0-30% EtOAc/헥산, 18분. 18%의 생성물)에 의해 정제하여 깨끗한 중간체 I-40 (54 mg, 0.221 mmol, 57.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1717] LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 244.0, 246.0 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.57 (s, 1H).

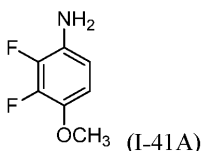
[1718] 중간체 I-41

[1719] 2-브로모-4,5-디플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸



[1720]

[1721] 중간체 I-41A: 2,3-디플루오로-4-메톡시아닐린

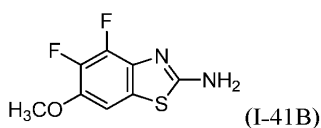


[1722]

[1723] 데구사 등급 Pd/C (1.125 g, 1.058 mmol)를 아르곤으로 미리 퍼징한 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. Pd를 소량의 MeOH로 조심스럽게 습윤시킨 후, 총량의 용매 (42.3 mL)를 첨가하였다. 용매가 약간 버블링할 때까지 플라스크의 헤드 스페이스를 배기시킨 다음, N₂로 3x 재충전하였다. 2,3-디플루오로-1-메톡시-4-니트로벤젠 (2.0 g, 10.58 mmol)를 흑색 현탁액에 첨가하고, H₂ 기체의 풍선을 부착하였다. 불균질 혼합물을 H₂로 30분 동안 폭기시킨 후, H₂ 분위기 하에 추가로 4시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 Pd/C를 제거하였다. 셀라이트를 EtOAc로 행구고, 여과물을 농축시켜 중간체 I-41A (1.63g, 10.24 mmol, 97% 수율)를 자주색 고체로서 수득하였다.

[1724] LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z: 160.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.59 (td, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (br. s., 2H).

[1725] 중간체 I-41B: 4,5-디플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



[1726]

[1727] 아세트니트릴 (51.2 mL) 중 중간체 I-41A (1.63g, 10.24 mmol)의 용액에 티오시아나산암모늄 (1.014 g, 13.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (4.39 g, 11.27 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, DCM에 재용해시켰다. 유기 상을 포화 NaHCO₃으로 세척하고, 농축시키고, 이스코 (120g, 0-100% EtOAc/헥산, 16분. 55%-100%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-41B (398mg, 1.843 mmol, 18% 수율)를 수득하였다.

[1728] LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 217.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.96 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 5.19 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H).

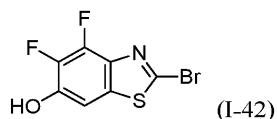
[1729] 중간체 I-41:

[1730] 아세트니트릴 (10 mL) 중 브로민화구리 (II) (289 mg, 1.295 mmol) 및 중간체 I-41B (280 mg, 1.295 mmol)의 용액에 실온에서 t-부틸 니트라이트 (0.222 mL, 1.684 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 조 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 M HCl로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/Hex, 19분, 40 g 실리카 겔 카트리지. 12% 내지 20%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-41 (271 mg, 0.968 mmol, 74.7% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1731] LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 280.1, 282.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.11 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

[1732] 중간체 I-42

[1733] 2-브로모-4,5-디플루오로벤조[d]티아졸-6-올



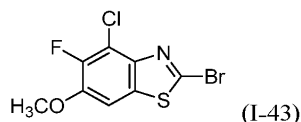
[1734]

[1735] 중간체 I-41의 용액 (220mg, 0.785 mmol)을 DCM (20 ml) 중에 용매화시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, BBr₃의 용액 (1.0 M 헥산) (1.571 ml, 1.571 mmol)을 적가하였다. 5분 후, 혼합물을 실온으로 해동되도록 하였다. 추가로 18시간 후, 반응 혼합물을 1 M HCl (20.0 mL)로 킨칭하고, 20분 동안 격렬히 교반하여 보로네이트 착물을 완전히 분해하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-42 (208 mg, 0.785 mmol, 100% 수율)를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1736] LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 266.0, 268.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.24 (dd, J=7.2, 2.1 Hz, 1H).

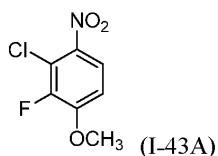
[1737] 중간체 I-43

[1738] 2-브로모-4-클로로-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸



[1739]

[1740] 중간체 I-43A: 2-클로로-3-플루오로-4-메톡시-1-니트로벤젠



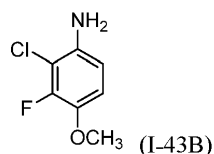
[1741]

[1742] 아세트산 (5.00 ml) 중 1-클로로-2-플루오로-3-메톡시벤젠 (1.606 g, 10 mmol)의 0℃ 용액에 발연 질산 (0.933 ml, 20.00 mmol)을 첨가하고, 이어서 황산 (2.132 ml, 40.0 mmol)을 적가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 NaHCO₃에 이어서 최종 염수 세척액으로 2회 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 이스코 (120g, 10-50% EtOAc/헥산, 25분. 두번째로 용리된 목적 위치이성질체)에 의해 정제하여 중간체 I-43A (1.10g, 5.35 mmol, 53% 수율이었음)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1743] LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 이온화는 관찰되지 않음 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.89 (dd, J=9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=9.4, 7.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[1744] 위치화학을 둘 다 위치이성질체 생성물의 NMR 분석을 통해 확인하였다.

[1745] 중간체 I-43B: 2-클로로-3-플루오로-4-메톡시아닐린



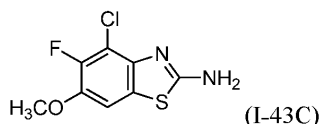
[1746]

[1747] MeOH (26.7 mL, 0.2 M) 중 중간체 I-43A (1.10g, 5.35 mmol)의 용액에 NH₄Cl (5.72g, 107 mmol) 및 아연 분진 (3.50g, 53.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 14시간 후, MeOH 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc 및 포화 중탄산나트륨 (각각 0.2 M)으로 희석하고, 1시간 동

안 격렬히 희석한 다음, 셀라이트 상에서 여과하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-43B (710 mg, 4.04 mmol, 76% 수율)를 암갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1748] LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 176.1, 178.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.76 (t, J=8.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (br. s, 2H), 3.82 (s, 3H).

[1749] 중간체 I-43C: 4-클로로-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



[1750]

[1751] 아세트니트릴 (18.700 mL) 중 중간체 I-43B (820 mg, 3.74 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (370 mg, 4.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (1457 mg, 3.74 mmol)를 첨가하였다. 생성된 불균질 혼합물을 밤새 격렬히 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 30 mL 포화 NaHCO_3 에 재용해시켰다. 이 현탁액을 격렬히 교반한 다음, 여과하였다. 수집된 고체를 물로 세척하고, 아세톤을 사용하여 신규 플라스크으로 옮겼다. 이 용액을 진공 하에 농축시켜 중간체 I-43C (863 mg, 3.67 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1752] LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 233.1, 235.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.34 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

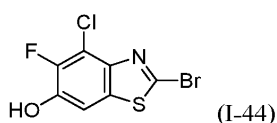
[1753] 중간체 I-43:

[1754] 아세트니트릴 (18.700 mL) 중 브로민화구리 (II) (835 mg, 3.74 mmol) 및 중간체 I-43C (870 mg, 3.74 mmol)의 용액에 실온에서 t-부틸 니트라이트 (0.642 mL, 4.86 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 M HCl에 이어서 1 M K_2HPO_4 에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (30분에 걸쳐 0-20% EtOAc/Hex, 120 g 실리카 겔 카트리지-10%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-43 (723 mg, 2.267 mmol, 60.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1755] LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 295.9, 297.9, 299.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

[1756] 중간체 I-44

[1757] 2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-올



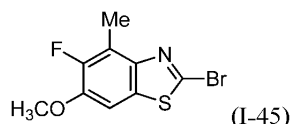
[1758]

[1759] 톨루엔 (2428 μ l) 중 중간체 I-43 (72 mg, 0.243 mmol)의 용액에 AlCl_3 (97 mg, 0.728 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 2시간 후, 용액을 실온으로 냉각되도록 하고, 생성된 혼합물을 1 M HCl에 이어서 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-44 (38 mg, 0.135 mmol, 55.4% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 단리된 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1760] LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 281.9, 284.0, 285.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1H).

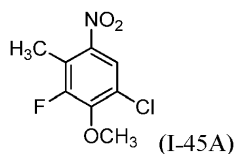
[1761] 중간체 I-45

[1762] 2-브로모-5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[1763]

[1764] 중간체 I-45A: 1-클로로-3-플루오로-2-메톡시-4-메틸-5-니트로벤젠

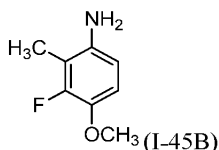


[1765]

[1766] 아세트산 (2.86 ml) 중 1-클로로-3-플루오로-2-메톡시-4-메틸벤젠 (1g, 5.73 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이 냉각된 용액에 발연 질산 (0.535 ml, 11.45 mmol)에 이어서 황산 (1.221 ml, 22.91 mmol)을 적가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 1 M K₂HPO₄로 세척한 다음, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-45A (1.26 g, 5.16 mmol, 90% 수율)를 암오렌지색 오일로서 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1767] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 관찰되지 않음 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J=2.4 Hz, 3H), 2.50 (d, J=2.9 Hz, 3H).

[1768] 중간체 I-45B: 5-클로로-3-플루오로-4-메톡시-2-메틸아닐린

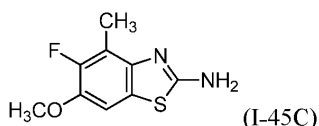


[1769]

[1770] 중간체 I-45A (1.26 g, 5.74 mmol)가 들은 250 mL 둥근 바닥 플라스크를 배기시키고, N₂로 재충전하였다. 이어서, 데구사 등급 Pd/C (0.611 g, 0.574 mmol)를 오렌지색 오일에 첨가하였다. 이 혼합물을 약간의 mL의 MeOH로 조심스럽게 습윤시킨 후, 완전한 용매 부피 (28.7 ml)를 첨가하였다. 플라스크의 헤드 스페이스를 용매가 약간 버블링하기 시작할 때까지 배기시킨 다음, N₂로 재충전하였다. 수소 기체의 풍선을 부착하고, 혼합물을 H₂로 약 15분 동안 벤트 니들을 통해 폭기하였다. 벤트를 제거하고, 반응 혼합물을 H₂의 분위기 하에 밤새 격렬히 교반하였다. 14시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc로 행구어 중간체 I-45B (890mg, 5.74 mmol, 100% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1771] LC-MS: 방법 H, RT = 0.71분, MS (ESI) m/z: 156.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.18-6.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.27 (d, J=2.4 Hz, 3H).

[1772] 중간체 I-45C: 5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-아민



[1773]

[1774] 아세토니트릴 (33.2 ml) 중 중간체 I-45B (1.03 g, 6.64 mmol)의 용액에 티오시아산암모늄 (0.657 g, 8.63 mmol)에 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (2.59 g, 6.64 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 격렬히 교반한 다음, 포화 NaHCO₃로 희석하고, DCM으로 2x 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-45C (920mg, 4.33 mmol, 65.3% 수율)를 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1775] LC-MS: 방법 H, RT = 0.84분, MS (ESI) m/z: 213.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (br. s., 2H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.33 (d, J=2.2 Hz, 3H).

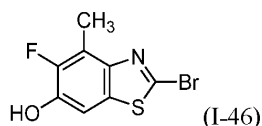
[1776] 중간체 I-45:

[1777] 아세트니트릴 (43.3 ml) 중 중간체 I-45C (920mg, 4.33 mmol)의 불균질 용액에 브로민화구리 (II) (0.968 g, 4.33 mmol)에 이어서 t-부틸 니트라이트 (0.745 ml, 5.64 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 1 M HCl로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시키고, 이스코 (120g, 0-10% EtOAc/헥산, 35분. 4%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-45 (750mg, 2.72 mmol, 62.7% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1778] LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 276.0, 278.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.61 (dd, J=2.4, 0.4 Hz, 3H).

[1779] 중간체 I-46

[1780] 2-브로모-5-플루오로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올



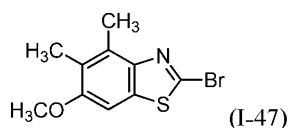
[1781]

[1782] 톨루엔 (2807 μl) 중 중간체 I-45 (155 mg, 0.561 mmol)의 용액에 AlCl₃ (225 mg, 1.684 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 30분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 M HCl에 이어서 염수로 2회 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-46 (123 mg, 0.399 mmol, 71.1% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1783] LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 262.0, 264.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.23 (dd, J=7.9, 0.4 Hz, 1H), 2.54 (dd, J=2.4, 0.4 Hz, 3H).

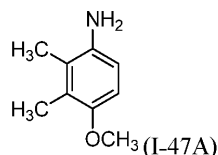
[1784] 중간체 I-47

[1785] 2-브로모-6-메톡시-4,5-디메틸벤조[d]티아졸



[1786]

[1787] 중간체 I-47A: 4-메톡시-2,3-디메틸아닐린



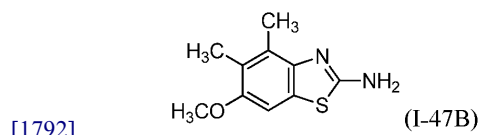
[1788]

[1789] 1-메톡시-2,3-디메틸-4-니트로벤젠 (1 g, 5.52 mmol)이 들은 250 mL 둥근 바닥 플라스크를 배기시키고, N₂로 재충전하였다. 이어서, 플라스크에 테구사 등급 Pd/C (0.587 g, 0.552 mmol)를 채웠다. 이 혼합물을 약간의 밀리리터의 MeOH로 조심스럽게 습윤시킨 후, 완전한 용매 부피 (27.6 ml)를 첨가하였다. 플라스크의 헤드 스페이스를 용매가 약간 버블링하기 시작할 때까지 배기시킨 다음, N₂로 재충전하였다. 수소 기체의 풍선을 부착하고, 혼합물을 H₂로 약 15분 동안 벤트 니들을 통해 폭기하였다. 벤트를 제거하고, 반응 혼합물을 H₂의 분위기 하에 밤새 격렬히 교반하였다. 14시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc로 헹구어 중간체 I-47B (820mg, 5.42 mmol, 98% 수율)를 암갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 후속 반응에 추가 정제

없이 사용하였다.

[1790] LC-MS: 방법 H, RT = 0.71분, MS (ESI) m/z: 152.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.66-6.47 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.34 (br. s., 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[1791] 중간체 I-47B: 6-메톡시-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-2-아민



[1793] 아세트니트릴 (18.700 mL) 중 중간체 I-47A (100 mg, 0.661 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (370 mg, 4.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (1457 mg, 3.74 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안의 격렬한 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 5 mL 포화 NaHCO₃에 재용해시켰다. 이 현탁액을 격렬히 교반한 다음, 여과하였다. 수집된 고체를 물로 세척하고, 아세톤을 사용하여 신규 플라스크로 옮겼다. 이 용액을 진공 하에 농축시켜 중간체 I-47B (136 mg, 0.654 mmol, 99% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1794] LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 209.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

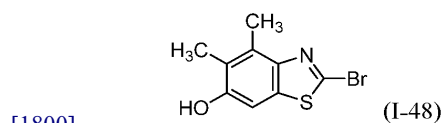
[1795] 중간체 I-47:

[1796] 아세트니트릴 (6600 μl) 중 조 중간체 I-47B (136 mg, 0.65 mmol)의 불균질 용액에 브로민화구리 (II) (145 mg, 0.65 mmol)에 이어서 t-부틸 니트라이트 (113 μl, 0.858 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 1 M HCl 및 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 (24g, 0-20% EtOAc/헥산, 25분. 5%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-47 (45mg, 0.165 mmol, 25.05% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1797] LC-MS: 방법 H, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 272.1, 274.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.05 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[1798] 중간체 I-48

[1799] 2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-올

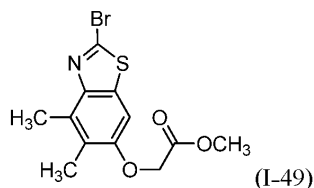


[1801] 톨루엔 (22.000 mL) 중 중간체 I-47 (600 mg, 2.205 mmol)의 용액에 AlCl₃ (588 mg, 4.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂의 분위기 하에 90℃로 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고, 1 M HCl 22 mL를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 용액을 여과하여 회백색 고체로서 수집하고, 이는 혼합물로부터 침전하였다. 이들 고체를 물로 세척하고, 톨루엔 중에 재용해시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-48 (350 mg, 2.205 mmol, 61.5% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1802] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 258.0, 260.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.06 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

[1803] 중간체 I-49

[1804] 메틸 2-((2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트



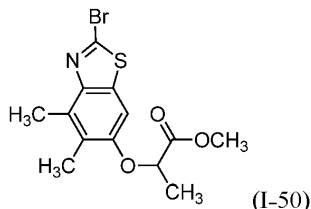
[1805]

[1806] DMF (9297 μ l) 중에 용매화된 중간체 I-48의 용액 (240 mg, 0.930 mmol)에 메틸 2-브로모아세테이트 (132 μ l, 1.395 mmol)에 이어서 K_2CO_3 (257 mg, 1.859 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 격렬히 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축하고 이스코 (40g, 0-30% EtOAc/헥산, 15%)에 의해 정제하여 중간체 I-49 (268 mg, 0.812 mmol, 19분, 87% 수율의 생성물)를 담분홍색 고체로서 수득하였다.

[1807] LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 333.0, 332.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.96 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[1808] 중간체 I-50

[1809] 메틸 2-((2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로파노에이트 (라세미체)



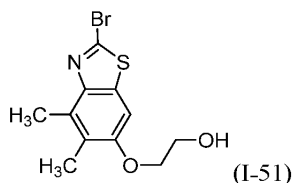
[1810]

[1811] DMF (1162 μ l) 중에 용매화된 중간체 I-48의 용액 (30 mg, 0.116 mmol)에 메틸 2-브로모프로파노에이트 (38.9 μ l, 0.349 mmol)에 이어서 K_2CO_3 (48.2 mg, 0.349 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 격렬히 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축하고, 이스코 (12g, 0-30% EtOAc/헥산, 15%)에 의해 정제하여 중간체 I-50 (rac) (37 mg, 0.107 mmol, 16분, 92% 수율의 생성물)을 담분홍색 고체로서 수득하였다.

[1812] LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 344.1, 346.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.93 (s, 1H), 4.76 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[1813] 중간체 I-51

[1814] 2-((2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



[1815]

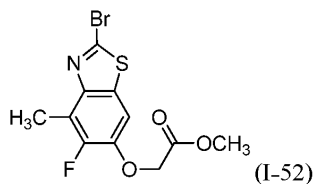
[1816] 톨루엔 (3432 μ l) 및 THF (1716 μ l) 중 중간체 I-49 (170 mg, 0.515 mmol)의 용액을 N_2 의 분위기 하에 -78°C로 냉각시켰다. 이 차가운 용액에 DIBAL-H (톨루엔 중 1 M) (1.13 mL, 1.13 mmol)을 적가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 해동되도록 하였다. 이 용액이 실온에 도달한 후, 1 M HCl 5 mL를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 1시간 동안 격렬히 교반하여 알루미늄에이트 착물을 완전히 분해시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 추출하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 (40g, 0-100% EtOAc/헥산, 19분, 47%의 생성물)에 의해 정제하여 2-((2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올 (156 mg, 0.516 mmol, 100% 수율)을 회백색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[1817] LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 302.1, 304.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.08

(s, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (t, J=6.3 Hz, 1H).

[1818] 중간체 I-52

[1819] 메틸 2-((2-브로모-5-플루오로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트



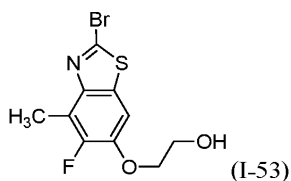
[1820]

[1821] DMF (3405 μ l) 중에 용매화된 중간체 I-46의 용액 (105 mg, 0.341 mmol)에 메틸 2-브로모아세테이트 (48.4 μ l, 0.511 mmol)에 이어서 K_2CO_3 (94 mg, 0.681 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 격렬히 교반한 다음, EtOAc로 희석하였다. 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 이스코 (24g, 0-50% EtOAc/헥산, 20분. 18%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-52 (81 mg, 0.242 mmol, 71% 수율)를 분홍색 고체로서 수득하였다.

[1822] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 334.0, 336.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.62 (dd, J=2.4, 0.4 Hz, 3H).

[1823] 중간체 I-53

[1824] 2-((2-브로모-5-플루오로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



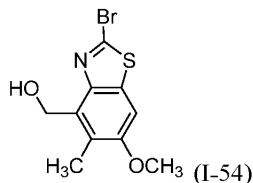
[1825]

[1826] 이 중간체를 중간체 I-51과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-52를 반응시켜 중간체 I-53 (82% 수율)을 회백색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[1827] LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 306.0, 308.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 4.02 (dt, J=6.2, 4.5 Hz, 2H), 2.61 (d, J=2.4 Hz, 3H), 2.08 (t, J=6.4 Hz, 1H).

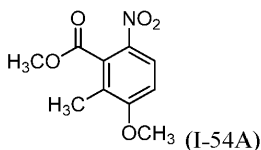
[1828] 중간체 I-54

[1829] (2-브로모-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)메탄올



[1830]

[1831] 중간체 I-54A: 메틸 3-메톡시-2-메틸-6-니트로벤조에이트

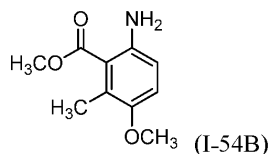


[1832]

[1833] 이 중간체를 중간체 I-43A와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 메틸 3-메톡시-2-메틸벤조에이트를 반응시켜 반응 혼합물 (실리카 겔 상에서 두번째로 용리함)로부터 단리된 중간체 I-54A (56% 수율)를 수득하였다.

[1834] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 관찰되지 않음 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

[1835] 중간체 I-54B: 메틸 6-아미노-3-메톡시-2-메틸벤조에이트

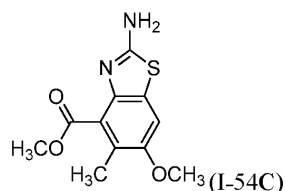


[1836]

[1837] 이 중간체를 중간체 I-47A와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-54A를 반응시켜 중간체 I-54B (100% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1838] LC-MS: 방법 H, RT = 0.60분, MS (ESI) m/z: 196.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 4.38 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[1839] 중간체 I-54C: 메틸 2-아미노-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트

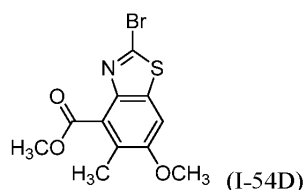


[1840]

[1841] 이 중간체를 중간체 I-47B와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-54B를 반응시켜 중간체 I-54C (60% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1842] LC-MS: 방법 H, RT = 0.66분, MS (ESI) m/z: 252.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.29 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[1843] 중간체 I-54D: 메틸 2-브로모-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트



[1844]

[1845] 이 중간체를 중간체 I-47과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-54C를 반응시켜 중간체 I-54D (70% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[1846] LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 315.7, 317.7 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.22 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

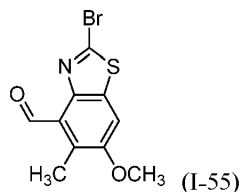
[1847] 중간체 I-54:

[1848] 톨루엔 (8223 μl) 및 THF (4112 μl) 중 중간체 I-54D (390 mg, 1.234 mmol)의 용액을 N₂의 분위기 하에 -78 °C로 냉각시켰다. 이 냉각된 용액에 DIBAL-H (톨루엔 중 1 M) (2714 μl, 2.71 mmol)를 적가하였다. 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 해동되도록 하였다. 실온에서, 반응물을 12 mL 1 M HCl로 켄칭하고, 30분 동안 격렬히 교반하여 임의의 알루미늄에이트 착물을 완전히 분해하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 (80g, 0-100% EtOAc/헥산, 33분. SM 피크를 20%의 생성물 피크에서 회수함)에 의해 정제하여 중간체 I-54 (213 mg, 0.739 mmol, 59.9% 수율)를 백색 분말로서 수득하였다.

[1849] LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 287.8, 289.8 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.14 (s, 1H), 5.14 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (t, J=6.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

[1850] 중간체 I-55

[1851] 2-브로모-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸-4-카르브알데히드



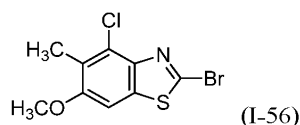
[1852]

[1853] DCE (2776 μl) 중 중간체 I-54 (80mg, 0.278 mmol)의 용액에 산화망가니즈 (IV) (241 mg, 2.78 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N₂의 분위기 하에 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 한 다음, 셀라이트 상에서 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축하여 중간체 I-55 (61 mg, 0.213 mmol, 77% 수율)를 희백색 고체로 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1854] LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 285.7, 287.7 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 11.12 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

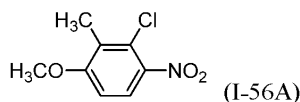
[1855] 중간체 I-56

[1856] 2-브로모-4-클로로-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸



[1857]

[1858] 중간체 I-56A: 2-클로로-4-메톡시-3-메틸-1-니트로벤젠

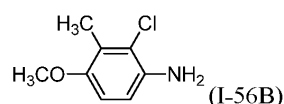


[1859]

[1860] 이 중간체를 중간체 I-43A와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서 1-클로로-3-메톡시-2-메틸벤젠을 반응시켜 반응 혼합물 (실리카 겔 상에서 두번째로 용리함)로부터 단리된 중간체 I-56A (52% 수율)를 주요 위치이성질체로서 수득하였다.

[1861] LC-MS: 방법 H, RT = 0.85분, MS (ESI) m/z: 관찰되지 않음 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

[1862] 중간체 I-56B: 2-클로로-4-메톡시-3-메틸아닐린

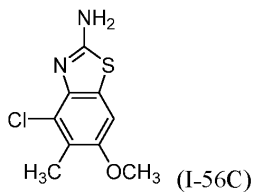


[1863]

[1864] 이 중간체를 중간체 I-43B와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-56A를 반응시켜 중간체 I-56B (42% 수율)를 자주색 오일로서 수득하였다.

[1865] LC-MS: 방법 H, RT = 0.91분, MS (ESI) m/z: 172.1, 174.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.68-6.58 (m, 2H), 3.77 (br. s., 2H), 3.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

[1866] 중간체 I-56C: 4-클로로-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸-2-아민



[1867]

[1868] 이 중간체를 중간체 I-43C와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-56B를 반응시켜 중간체 I-56C (81% 수율)를 자주색 오일로서 수득하였다.

[1869] LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 229.1, 231.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

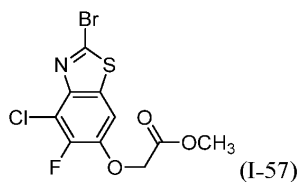
[1870] 중간체 I-56:

[1871] 이 중간체를 중간체 I-43과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-56C를 반응시켜 중간체 I-56 (51% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1872] LC-MS: 방법 H, RT = 1.36분, MS (ESI) m/z: 292.0, 294.0, 295.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

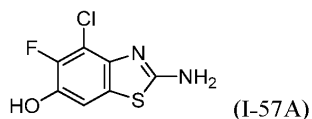
[1873] 중간체 I-57

[1874] 메틸 2-((2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트



[1875]

[1876] 중간체 I-57A: 2-아미노-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-올, 히드로브로마이드

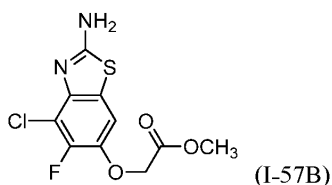


[1877]

[1878] 아세트산 (2 mL) 및 HBr (물 중 48%) (2 mL, 17.68 mmol) 중 중간체 I-43C (100mg, 0.430 mmol)의 현탁액을 125°C로 가열하였다. 3시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-57A (116 mg, 0.387 mmol, 90% 수율)를 그의 HBr 염으로서 수득하였다.

[1879] LC-MS: 방법 H, RT = 0.80분, MS (ESI) m/z: 218.9, 220.8 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.36 (d, J=7.3 Hz, 1H).

[1880] 중간체 I-57B: 메틸 2-((2-아미노-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 아세테이트



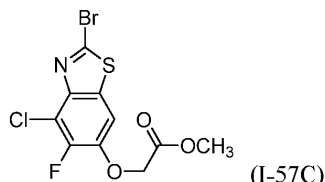
[1881]

[1882] DMF (5 mL) 중 중간체 I-57A (129mg, 0.431 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (631 mg, 1.938 mmol)에 이어서 메틸 브로모 아세테이트 (0.044 mL, 0.474 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 격렬히 교반한 후, AcOH (0.247

mL, 4.31 mmol)에 이어서 5 mL 탈이온수로 켄칭하였다. 이 용액을 DCM으로 희석하고, 3x 추출하였다. 유기 상을 농축시키고, 조 잔류물을 이스코 (40g, 0-10% DCM/MeOH, 17분, 5%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-57B (135 mg, 0.418 mmol, 97% 수율)를 수득하였다.

[1883] LC-MS: 방법 H, RT = 0.90분, MS (ESI) m/z: 290.8, 292.7 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

[1884] 중간체 I-57C: 메틸 2-((2-아미노-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 아세테이트



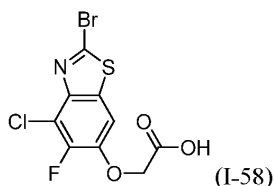
[1885]

[1886] 이 중간체를 중간체 I-43과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-57B를 반응시켜 중간체 I-57C (57% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1887] LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z: 353.9, 356.0, 357.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.25 (d, 1H-CDCl₃ 하에 가려짐), 4.77 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

[1888] 중간체 I-58

[1889] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)아세트산:



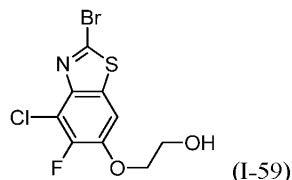
[1890]

[1891] THF (3.5 mL) 및 물 중 중간체 I-57 (88mg, 0.248 mmol)의 혼합물 (1.0 mL)에 LiOH 1수화물 (51.2 mg, 1.241 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 M HCl로 세척하였다. 유기 상을 농축시켜 중간체 I-58 (88 mg, 0.258 mmol, 104% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1892] LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 340.0, 342.0, 344.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.62 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H).

[1893] 중간체 I-59

[1894] 2-((2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



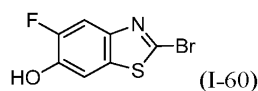
[1895]

[1896] 이 중간체를 중간체 I-51과 유사한 방식으로 제조하였다. 중간체 I-57을 반응시켜 중간체 I-59 (77% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1897] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 326.0, 327.9, 329.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H).

[1898] 중간체 I-60

[1899] 2-브로모-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-올



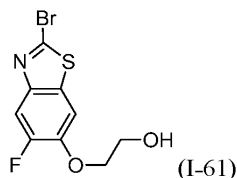
[1900]

[1901] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 중간체 277B (502 mg, 1.915 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 BBr_3 (헥산 중 1 M) (5.75 mL, 5.75 mmol)을 5분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 이 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 밤새 해동 되도록 하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음에 부었다. 혼합물을 EtOAc 30 mL로 희석하고, 10분 동안 격렬히 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2회 세척하였다. 합한 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-60 (468mg, 1.887 mmol, 98% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1902] LC-MS: 방법 H, RT = 0.85분, MS (ESI) m/z: 248.0, 249.9 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 7.84 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -135.05 (s, 1F).

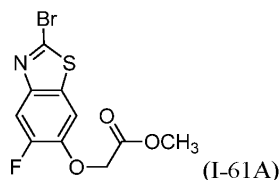
[1903] 중간체 I-61

[1904] 2-((2-브로모-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



[1905]

[1906] 중간체 I-61A: 메틸 2-((2-브로모-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트



[1907]

[1908] 이 중간체를 중간체 I-52와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-60을 반응시켜 중간체 I-61A (96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1909] LC-MS: 방법 H, RT = 0.92분, MS (ESI) m/z: 320.1, 322.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 7.72 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

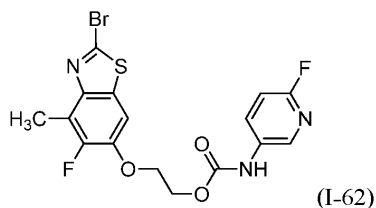
[1910] 중간체 I-61:

[1911] 이 중간체를 중간체 I-51과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-61A를 반응시켜 중간체 I-61 (98% 수율)을 회백색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[1912] LC-MS: 방법 H, RT = 0.81분, MS (ESI) m/z: 292.1, 294.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 7.70 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.04 (dt, J=6.2, 4.5 Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H).

[1913] 중간체 I-62

[1914] 2-((2-브로모-5-플루오로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일) 카르바메이트



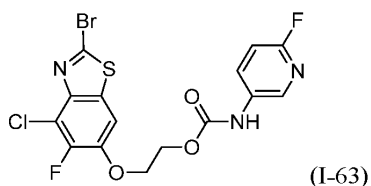
[1915]

[1916] THF (1.5 mL) 중 중간체 I-53 (22mg, 0.072 mmol)의 용액에 실온에서 DIEA (0.065 mL, 0.370 mmol)에 이어서 포스겐 (톨루엔 중 15wt%)의 용액 (0.253 mL, 0.359 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 조 클로로포르메이트 중간체를 농축시켜 과량의 포스겐을 제거하고, THF (1 mL) 중에 재용해시켰다. DIEA (0.065 mL, 0.370 mmol)의 추가의 배치를 첨가하고, 이어서 6-플루오로피리딘-3-아민 (24.90 mg, 0.222 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 조 반응 혼합물을 농축시키고, 이스코 (12g, 0-70% EtOAc/헥산, 16분. 35%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-62 (28 mg, 0.070 mmol, 95% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1917] LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 443.1, 445.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, THF) δ 9.10 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.40 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 2.44 (dd, J=3.6, 2.5 Hz, 3H).

[1918] 중간체 I-63

[1919] 2-((2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-플루오로피리딘-3-일) 카르바메이트



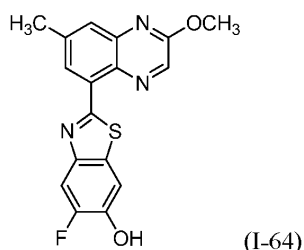
[1920]

[1921] 이 중간체를 중간체 I-62과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-59를 반응시켜 중간체 I-63 (90% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1922] LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 464.0, 466.0, 468.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, THF) δ 9.22 (br. s., 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.41-4.37 (m, 2H).

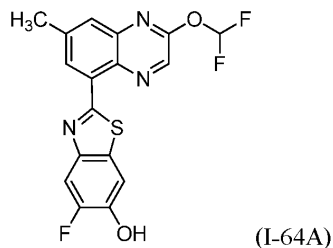
[1923] 중간체 I-64

[1924] 5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-올



[1925]

[1926] 중간체 I-64A: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-올



[1927]

[1928] 마이크로웨이브 바이알에 중간체 I-1 (106 mg, 0.314 mmol), 중간체 I-60 (65 mg, 0.262 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (17.12 mg, 0.021 mmol)을 채웠다. 이어서, 톨루엔 (1638 μ l), EtOH (546 μ l) 및 2.0 M Na₂CO₃ (197 μ l, 0.393 mmol)의 용매 혼합물을 첨가하고, 생성된 용액을 아르곤으로 10분 동안 폭기한 다음, 밀봉시킨 다음, 마이크로웨이브에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과한 후, 농축하고, 이스코 (24g, 0-100% EtOAc/헥산, 16분, 35%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-64A (95 mg, 0.252 mmol, 96% 수율)를 암황색 고체로서 수득하였다.

[1929] LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 378.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (t, J=71.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

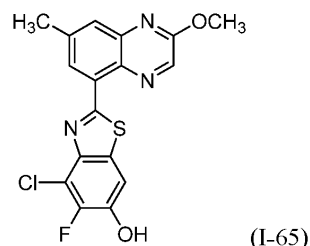
[1930] 중간체 I-64:

[1931] THF (1 mL) 중 중간체 I-64A (20 mg, 0.053 mmol)의 용액에 MeOH 중 0.5 M NaOMe 용액 (0.530 mL, 0.265 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 상을 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-64 (18 mg, 0.053 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1932] LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 342.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, THF) δ 8.95 (br. s., 1H), 8.70 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

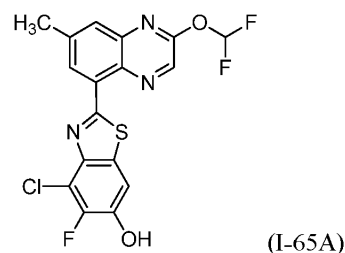
[1933] 중간체 I-65

[1934] 4-클로로-5-플루오로-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-올



[1935]

[1936] 중간체 I-65A: 4-클로로-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-올



[1937]

[1938] 이 중간체를 중간체 I-64A와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-1을 중간체 I-44와 반응시켜 중간

체 I-65A (81% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[1939] LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 412.0, 414.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94-9.01 (m, 1H), 8.69-8.78 (m, 1H), 7.72-8.10 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 2.70 (s, 3H).

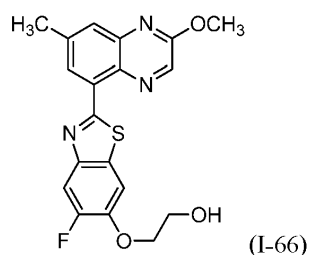
[1940] 중간체 I-65:

[1941] 이 중간체를 중간체 I-64과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-65A를 반응시켜 중간체 I-65 (100% 수율)를 암오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1942] LC-MS: 방법 H, RT = 1.36분, MS (ESI) m/z: 376.0, 378.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94-9.01 (m, 1H), 8.69-8.78 (m, 1H), 7.72-8.10 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 2.70 (s, 3H).

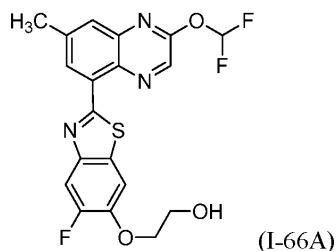
[1943] 중간체 I-66

[1944] 2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



[1945]

[1946] 중간체 I-66A: 2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



[1947]

[1948] 이 중간체를 중간체 I-64A와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-1을 중간체 I-61과 반응시켜 중간체 I-66A (75% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1949] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 422.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J=71.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.14 (t, J=6.4 Hz, 1H).

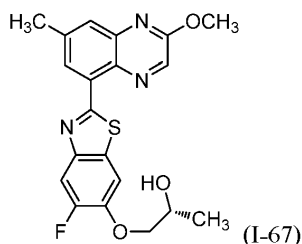
[1950] 중간체 I-66:

[1951] 이 중간체를 중간체 I-64과 유사한 방식으로 제조하였다. 중간체 I-66A를 반응시켜 중간체 I-66 (43% 수율)을 암오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1952] LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 386.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, THF) δ 8.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

[1953] 중간체 I-67

[1954] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-올



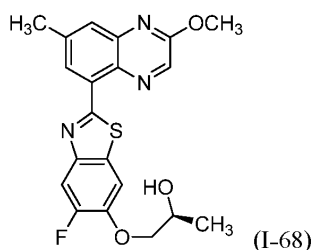
[1955]

[1956] (R)-2-메틸옥시란 (1 mL, 14.29 mmol) 중 순수한 중간체 I-64 (30 mg, 0.088 mmol)의 현탁액에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (56.7 mg, 0.176 mmol)에 이어서 K_2CO_3 (36.4 mg, 0.264 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 65°C로 가열하고, 4시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 몇 방울의 AcOH로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 이스코 (12g, 0-70% EtOAc/헥산, 16분, 38%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-67 (27 mg, 0.068 mmol, 77% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[1957] LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 400.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, THF) δ 8.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.16-4.07 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.55 (br. s, 1H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1958] 중간체 I-68

[1959] (S)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-올



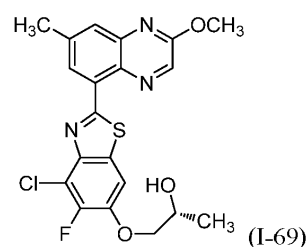
[1960]

[1961] 이 중간체를 중간체 I-67과 유사한 방식으로 제조하였다. 중간체 I-64를 (S)-2-메틸옥시란과 반응시켜 중간체 I-68 (73% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[1962] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 422.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J=71.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.14 (t, J=6.4 Hz, 1H).

[1963] 중간체 I-69

[1964] (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-올



[1965]

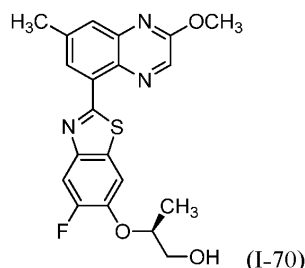
[1966] 이 중간체를 중간체 I-67과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-65를 (R)-2-메틸옥시란과 반응시켜 중간체 I-69 (74% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[1967] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 434.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.62

(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.00 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.10-4.00 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.22 (d, J=5.9 Hz, 3H).

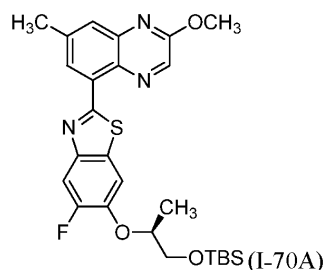
[1968] 중간체 I-70

[1969] (S)-2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-1-올



[1970]

[1971] 중간체 I-70A: (S)-6-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)옥시)-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[1972]

[1973] THF (1.0 mL) 중 중간체 I-64 (30 mg, 0.088 mmol) 및 트리페닐포스핀 (92 mg, 0.352 mmol)의 용액을 65℃로 가열하였다. 이 혼합물에 THF (1.0 mL) 중 DIAD (0.085 mL, 0.439 mmol)와 혼합된 (R)-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-올 (84 mg, 0.439 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 첨가하였다. 첨가의 종료 시, 조 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 농축시키고, 이스코 (12g, 0-10% EtOAc/헥산, 16분, 7%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-70A (31 mg, 0.060 mmol, 68.7% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1974] LC-MS: 방법 H, RT = 1.56분, MS (ESI) m/z: 514.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.52 (sxt, J=5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (dd, J=10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=10.7, 5.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

[1975] 중간체 I-70:

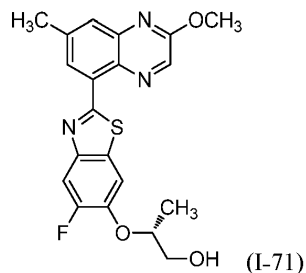
[1976] THF (0.8 mL) 및 메탄올 (0.2 mL) 중 중간체 I-70A (20 mg, 0.039 mmol)의 용액에 몇 방울의 진한 HCl (12.1M, 0.016 mL, 0.195 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 이어서, 이 용액을 DCM으로 희석하고, 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-70 (15 mg, 0.039 mmol, 100% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1977] LC-MS(ESI) m/z: 400.2 (M+H)⁺. RT = 1.11분 (1분 구배, ACN/물/TFA).

[1978] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (dt, J=3.5, 1.7 Hz, 8H), 1.30 (d, J=6.1 Hz, 3H).

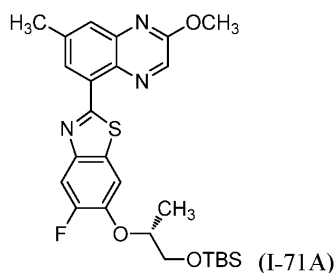
[1979] 중간체 I-71

[1980] (R)-2-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-1-올



[1981]

[1982] 중간체 I-71A: (R)-6-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)옥시)-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[1983]

[1984] 이 중간체를 중간체 I-70A와 유사한 방식으로 제조하였다. 중간체 I-64를 (S)-1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-올과 반응시켜 중간체 I-71A (61% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1985] LC-MS: 방법 H, RT = 1.56분, MS (ESI) m/z: 514.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.52 (sxt, J=5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (dd, J=10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=10.7, 5.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

[1986] 중간체 I-71:

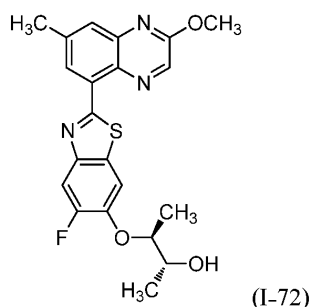
[1987] 이 중간체를 중간체 I-70과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-71A를 반응시켜 중간체 I-71 (94% 수율)을 수득하였다.

[1988] LC-MS(ESI) m/z: 400.2 (M+H)⁺. RT = 1.11분 (1분 구배, ACN/물/TFA).

[1989] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (dt, J=3.5, 1.7 Hz, 8H), 1.30 (d, J=6.1 Hz, 3H).

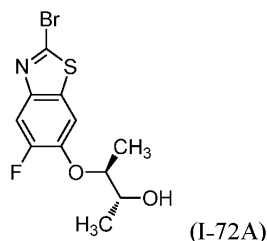
[1990] 중간체 I-72

[1991] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



[1992]

[1993] 중간체 I-72A: (2R,3S)-3-((2-브로모-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올

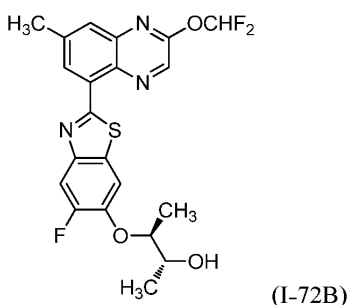


[1994]

[1995] THF (26.9 ml) 중 중간체 I-60 (1.0 g, 4.03 mmol)의 용액에 (4R,5R)-4,5-디메틸-1,3,2-디옥사티올란 2,2-디옥시드 (0.736 g, 4.84 mmol)에 이어서 탄산칼륨 (0.669 g, 4.84 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 65°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 진한 황산 (0.430 ml, 8.06 mmol) (주의: 상당한 버블링이 관찰됨)에 이어서 물 (0.218 ml, 12.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 10분 동안 해동되게 한 후, 1.5 M K₂HPO₄로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켜 중간체 I-72A (1.29g, 4.03 mmol)를 베이지색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1996] LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 319.9, 321.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -132.96.

[1997] 중간체 I-72B: (2R,3S)-3-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



[1998]

[1999] 중간체 I-1 (787 mg, 2.342 mmol) 및 중간체 I-72A (750 mg, 2.342 mmol)가 채워진 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 톨루엔 (8784 μl) 및 EtOH (2928 μl)에 이어서 탄산나트륨의 2M 용액 (1757 μl, 3.51 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 격렬히 교반하고, 아르곤으로 10분 동안 폭기하였다. 이어서, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물, 디클로로메탄 (1: 1) (191 mg, 0.234 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 폭기하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 아르곤의 분위기 하에 가열하였다. 2시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과한 후, 농축하고, 셀라이트 상에 건조 로딩하고, 이스코 (120g, 0-100% DCM/EtOAc, 25%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-72B (470 mg, 1.046 mmol, 44.6% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[2000] LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 450.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.83 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J=71.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.40 (qd, J=6.3, 3.3 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.14 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -89.77, -132.68.

[2001] 중간체 I-72:

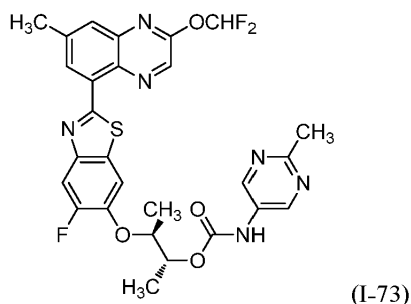
[2002] 중간체 I-72B (470mg, 1.046 mmol)를 톨루엔과 공증발시켜 우발적 물을 제거하였다. 조 고체를 THF (20.900 mL) 중에 재용해시키고, MeOH 중 0.5 M 용액 소듐 메톡시드 (20.91 mL, 10.46 mmol)를 첨가하여 용액을 암적색

으로 변화시켰다. 반응 혼합물을 30분 후에 1.0 N HCl (21 mL)로 켄칭하여 용액을 밝은 황색으로 돌아오게 하였다. 반응 혼합물을 150 mL EtOAc로 희석하고, 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, SiO₂ 겔의 패드를 통해 여과하고, 농축시켜 중간체 I-72 (430 mg, 1.040 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2003] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 414.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -133.04.

[2004] 중간체 I-73

[2005] (2R,3S)-3-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



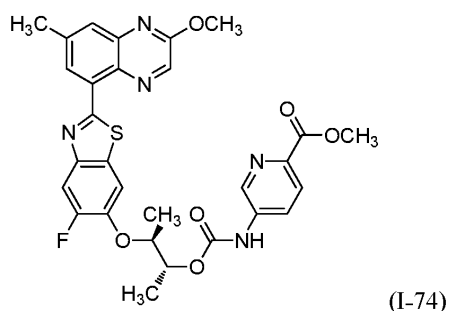
[2006]

[2007] THF (6.5 mL) 중 중간체 I-72B (170 mg, 0.332 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 용액 (2354 μl, 3.34 mmol)를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반되도록 한 다음, 조 클로로포르메이트 중간체로 농축시켰다. 이 조 잔류물을 THF (6.5 mL) 및 2-메틸피리미딘-5-아민 (39.9 mg, 0.365 mmol)에 재용해시킨 다음, 피리딘 (0.134 mL, 1.660 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 이스코 (40g, 0-100% EtOAc/Hex, 85%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-73 (182 mg, 0.311 mmol, 94% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2008] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 585.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.72 (br. s., 2H), 8.69 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.66 (t, J=71.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.63 (dd, J=6.4, 3.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -89.78 (s, 3F), -132.17 (s, 1F)

[2009] 중간체 I-74

[2010] 메틸 5-((((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트



[2011]

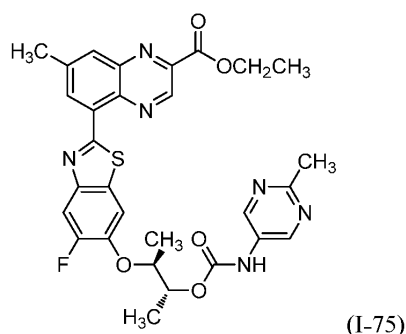
[2012] THF (1.5 mL) 중 중간체 I-72 (30 mg, 0.073 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 용액 (512 μl, 0.726 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반되도록 한 다음, 조 클로로포르메이트 중간체

로 농축시켰다. 이 조 잔류물을 THF (1.5 mL)에 재용해시키고, 메틸 5-아미노피콜리네이트 (13.25 mg, 0.087 mmol)에 첨가한 다음, 피리딘 (0.059 mL, 0.726 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 이스코 칼럼 (12g, 0-60%, DCM/EtOAc, 28%) 상에 직접 로딩하여 중간체 I-74 (40 mg, 0.068 mmol, 93% 수율의 생성물)를 암황색 고체로서 수득하였다.

[2013] LC-MS: 방법 H, RT = 1.26분, MS (ESI) m/z: 592.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.64-8.59 (m, 1H), 8.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.79 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.16 (qd, J=6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H).

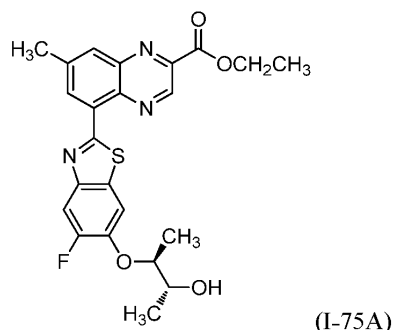
[2014] 중간체 I-75

[2015] 메틸 5-((((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트



[2016]

[2017] 중간체 I-75A: (에틸 5-(5-플루오로-6-(((2S,3R)-3-히드록시부탄-2-일)옥시) 벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트



[2018]

[2019] 이 중간체를 중간체 I-70A와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-72A를 중간체 I-15와 반응시키고, 이스코 (0-100% EtOAc/Hex, 60%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-75A (79% 수율)를 암황색 고체로서 수득하였다.

[2020] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 456.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.62 (s, 1H), 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.14 (d, J=4.6 Hz, 1H), 1.56-1.53 (m, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[2021] 중간체 I-75:

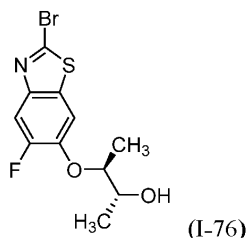
[2022] 이 중간체를 중간체 I-73과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-75A를 반응시켜 중간체 I-75 (50% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2023] LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 591.8 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (br. s., 1H), 9.46 (s, 1H), 8.85 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.18 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.94

(d, J=11.6 Hz, 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.49 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.69 (br. s., 3H), 2.56 (s, 3H), 1.56-1.34 (m, 9H).

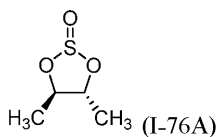
[2024] 중간체 I-76

[2025] (2R,3S)-3-((2-브로모-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



[2026]

[2027] 중간체 I-76A: (4R,5R)-4,5-디메틸-1,3,2-디옥사티올란 2-옥시드

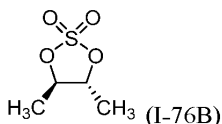


[2028]

[2029] DCM (235 ml) 중 티오닐 클로라이드 (5.37 ml, 73.5 mmol)의 용액에 (2R,3R)-부탄-2,3이올 (5.37 ml, 58.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 즉시 불투명하게 되었고, 버블링되었다. 시간이 지나, 용액은 다시 투명해졌다. 30분 후, 반응 혼합물을 조심스럽게 농축하였다 [주: 이 생성물을 휘발성]. 담황갈색 오일로서 단리된 중간체 I-76A (8.01 g, 58.8 mmol, 100% 수율)를 약간의 잔류 DCM와 혼합하였다. 생성물을 후속 황 산화에 정제 없이 사용하였다.

[2030] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.68 (dq, J=9.0, 6.2 Hz, 1H), 4.11 (dq, J=8.9, 6.3 Hz, 1H), 1.57 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.48 (d, J=6.2 Hz, 3H).

[2031] 중간체 I-76B: (4R,5R)-4,5-디메틸-1,3,2-디옥사티올란 2,2-디옥시드



[2032]

[2033] CCl_4 (73.4 ml), 아세토니트릴 (73.4 ml) 및 H_2O (147 ml) 중 중간체 I-76A의 용액을 0°C 로 냉각시켰다. 과아 이오딘산나트륨 (18.85 g, 88 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 염화루테늄 (III) (0.244 g, 1.175 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반하고, 이 시간에 걸쳐 이는 적색빛-갈색 색상을 띠었다. 이어서, 반응 혼합물을 200 mL DI H_2O 로 희석하고, 500 mL EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 실리카 겔의 패드 상에서 여과하였다. 이 유기 용액을 흑색 오일로 농축시키고, DCM 중에 재용해시켰다. 이 DCM 용액을 실리카 겔의 제2 패드로 여과하여 추가량의 루테늄 불순물을 제거하였다. 생성된 용액을 농축하여 중간체 I-76B (7.6 g, 49.9 mmol, 85% 수율)를 갈색을 띤 오일로서 수득하였다. [주: 이 물질을 -20°C 에서 동결된 고체로서 저장할 수 있음.]

[2034] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.75 - 4.63 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 6H).

[2035] 중간체 I-76:

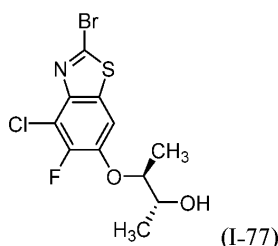
[2036] THF (42.7 ml) 중 중간체 I-60 (2.65 g, 10.68 mmol)의 용액에 중간체 I-76B에 이어서 탄산칼륨 (2.215 g, 16.02 mmol)을 첨가하였다. 환류 응축기를 부착하고, 반응 혼합물을 환류 (65°C) 하에 밤새 가열하였다. 15시간 동안 환류한 후, 용액을 0°C 로 냉각시켰다. 생성된 술페이트 중간체의 분해는 진한 황산 (1.708 ml, 32.0 mmol)의 첨가에 이어서 물 (0.962 ml, 53.4 mmol)의 첨가에 의해 영향을 받았다 [주: 격렬한 버블링이 관찰됨]. 반응 혼합물을 실온으로 해동되도록 하고, 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1.5 M K_2HPO_4

용액 100 mL로 켄칭하고, 300 mL EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 베이지색 고체를 수득하였다. 이 고체를 셀라이트 상에 건조 로딩하고, 이스코 (220g, 0-50% EtOAc/DCM, 36분, 15%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-76 (3.1 g, 9.68 mmol, 91% 수율, 99% ee)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2037] LC-MS: 방법 H, RT = 0.78분, MS (ESI) m/z: 399.9, 401.9 (M+H)⁺ - 술페이트 중간체. LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 320.0, 322.0 (M+H)⁺-목적 알콜. 키랄 HPLC: 키랄 AD 10 마이크로미터 4.6 x 250mm, 용매 A (헵탄), 용매 B (1:1 MeOH/EtOH). 16% B의 등용매 구배, 생성물 체류 시간 6.0분. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.90 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -132.96 (s, 1F).

[2038] 중간체 I-77

[2039] (2R,3S)-3-((2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



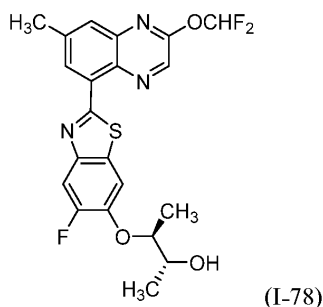
[2040]

[2041] 이 중간체를 중간체 I-76과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-44를 중간체 I-76A와 반응시켜 중간체 I-77 (58% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2042] LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z: 353.9, 355.9, 358.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=6.3, 3.4 Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 2.01 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[2043] 중간체 I-78

[2044] (2R,3S)-3-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



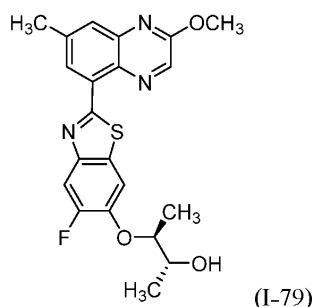
[2045]

[2046] 중간체 I-1 (254 mg, 0.756 mmol) 및 중간체 I-76 (220 mg, 0.687 mmol)이 채워진 플라스크에 톨루엔 (2577 μl) 및 EtOH (859 μl)에 이어서 탄산나트륨의 2 M 수용액 (515 μl, 1.031 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 격렬히 교반하고, 아르곤으로 10분 동안 폭기하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물, 디클로로메탄 (1:1) (56.1 mg, 0.069 mmol)을 이어서 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 폭기하였다. 이어서, 플라스크를 환류 하에 아르곤의 분위기 하에 가열하였다. 2시간 동안 환류한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 셀라이트 상에 건조-로딩하고, 이스코 (80g, 0-70% DCM/EtOAc, 20%)에 의해 정제하여 중간체 I-78 (260 mg, 0.578 mmol, 84% 수율의 생성물)을 밝은 황색 발포 고체로서 수득하였다.

[2047] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 450.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.83 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J=71.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.40 (qd, J=6.3, 3.3 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.14 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -89.77 (s, 2F), -132.68 (s, 1F).

[2048] 중간체 I-79

[2049] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-올



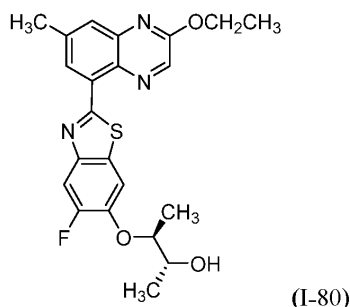
[2050]

[2051] 출발 물질 중간체 I-78 (0.91 g, 2.025 mmol)을 톨루엔과 공증발시켜 임의의 우발적 물을 제거하였다. 건조된 고체를 THF (40.5 ml) 중에 재용해시키고, 메탄올 (40.5 ml, 20.25 mmol) 중 소듐 메톡사이드의 0.5 M 용액을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 1.0 N HCl (41 mL)로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 500 mL EtOAc로 희석하고, 150 mL 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 이스코 (80g, 0-100% DCM/EtOAc)에 의한 건조-로딩 정제를 위한 셀라이트 상에서 농축시켜 중간체 I-79 (0.73 g, 1.766 mmol, 87% 수율)를 황색 발포성 고체로서 수득하였다.

[2052] LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z: 414.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J=0.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.38 (quin, J=5.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.2 Hz, 3H)

[2053] 중간체 I-80

[2054] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-올



[2055]

[2056] THF (6174 μl) 중 중간체 I-78 (370 mg, 0.823 mmol)의 용액에 에탄올 (2058 μl)을 첨가한 다음, 수소화나트륨 (329 mg, 8.23 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (~2 mL)로 킨칭하고, 생성된 혼합물을 건조 로딩을 위해 셀라이트 상에서 농축하고, 이스코 (80g, 0-70% DCM/EtOAc, 33분, 20%)에 의해 정제하여 중간체 I-80 (320 mg, 0.749 mmol, 91% 수율의 생성물)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

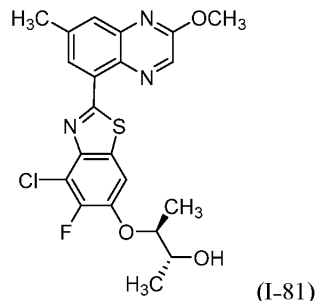
[2057] LC-MS: 방법 H, RT = 1.48분, MS (ESI) m/z: 428.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.91 (d, J=5.3 Hz,

1H), 4.54 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.37 (quin, J=5.8 Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[2058] 중간체 I-81

[2059] (2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)

[2060] 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



[2061]

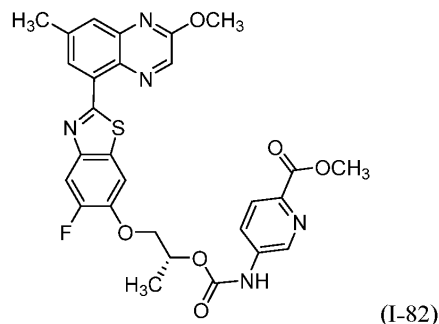
[2062] 이 중간체를 중간체 I-78과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-9를 중간체 I-77과 반응시켜 중간체 I-81 (25% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2063] LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 447.9, 449.8 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.75 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.15 (d, J=4.2 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[2064] 중간체 I-82

[2065] (R)-메틸 5-((((1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)

[2066] 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트



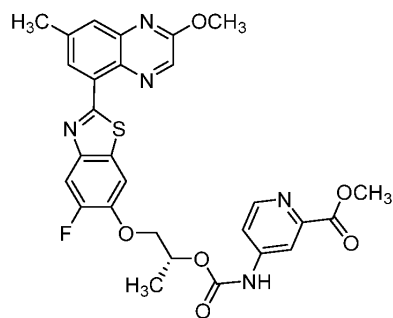
[2067]

[2068] THF (9714 μl) 중 용액 중간체 I-67 (194 mg, 0.486 mmol)에 톨루엔 중 15% 포스젠 용액 (3425 μl, 4.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 밤새 교반되게 한 후, 조 황색 잔류물을 농축하였다. 이 중간체 클로로포르메이트를 THF (9526 μl) 중에 용해시키고, THF (9714 μl) 중 메틸 5-아미노피콜리네이트 (217 mg, 1.429 mmol) 및 피리딘 (385 μl, 4.76 mmol)의 예비혼합된 용액 중에 적가하였다. 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 이스코 카트리지 (40g, 0-100% EtOAc/DCM, 35%) 상에 직접 로딩하여 중간체 I-82 (250 mg, 0.433 mmol, 91% 수율의 생성물)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2069] LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z: 578.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 2H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.12-7.94 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 5.30 (td, J=6.2, 3.2 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[2070] 중간체 I-83

[2071] (R)-메틸 4-((((1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트



[2072]

[2073]

이 중간체를 중간체 I-82과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-67을 메틸 4-아미노피콜리네이트와 반응시켜 중간체 I-83 (59% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2074]

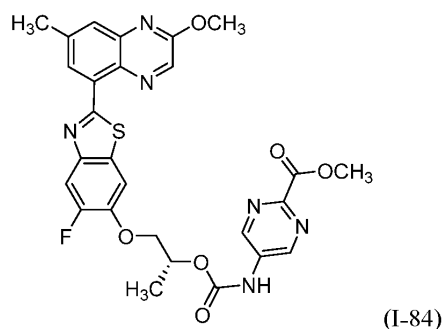
LC-MS: 방법 H, RT = 1.33분, MS (ESI) m/z: 578.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63-8.57 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[2075]

중간체 I-84

[2076]

(R)-메틸 5-((((1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카복실레이트



[2077]

[2078]

이 중간체를 중간체 I-82과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-67을 중간체 I-107과 반응시켜 중간체 I-84 (66% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2079]

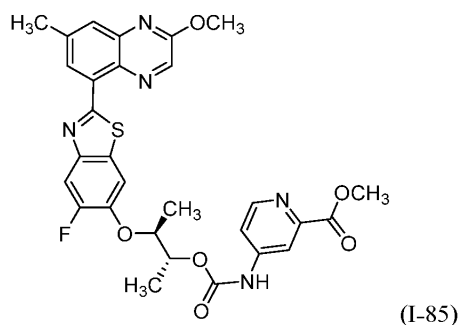
LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 579.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (br. s., 1H), 9.01 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=1.9, 1.0 Hz, 1H), 5.31 (td, J=6.2, 3.2 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3H)

[2080]

중간체 I-85

[2081]

메틸 4-((((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트



[2082]

[2083]

이 중간체를 중간체 I-82과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-79를 메틸 4-아미노피콜리네이트와 반응시켜 중간체 I-85 (46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2084]

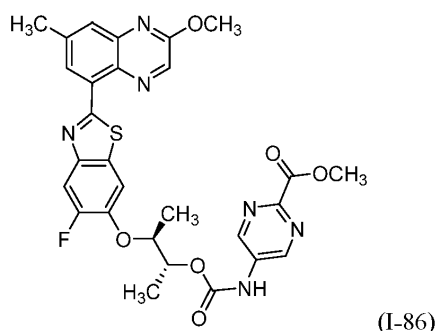
LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 592.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.16 (qd, J=6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[2085]

중간체 I-86

[2086]

메틸 5-((((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



[2087]

[2088]

이 중간체를 중간체 I-82과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-67을 중간체 I-107과 반응시켜 중간체 I-86 (66% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2089]

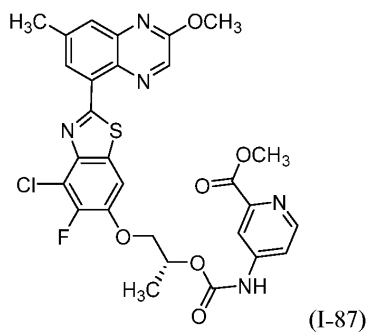
LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 593.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 2H), 8.62 (br. s., 1H), 8.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.78 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.17 (qd, J=6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.62 (qd, J=6.4, 2.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[2090]

중간체 I-87

[2091]

(R)-메틸 4-((((1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트



[2092]

[2093]

이 중간체를 중간체 I-82과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-69를 메틸 4-아미노피콜리네이트와 반응시켜 중간체 I-87 (58% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2094]

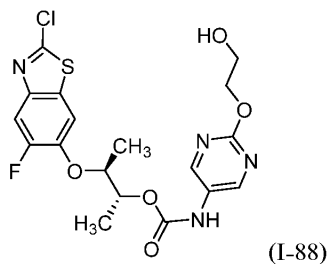
LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 612.2, 614.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[2095]

중간체 I-88

[2096]

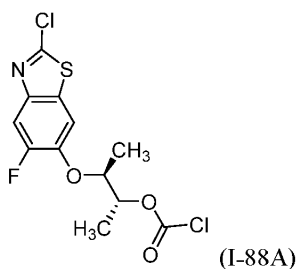
(2R,3S)-3-((2-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트



[2097]

[2098]

중간체 I-88A: (2R,3S)-3-((2-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 카르보노클로리데이트



[2099]

[2100]

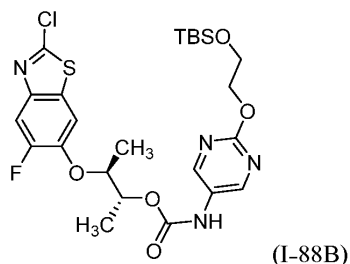
THF (24.4 mL 중 용액 중간체 I-72A (780 mg, 2.436 mmol)에, 0.1 M)를 톨루엔 중 15% 포스젠 (8.59 mL, 12.18 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 교반되도록 하였다. t = 5시간 후, 생성된 혼합물을 농축시켜 과량의 포스젠을 제거하고 중간체 I-88A (824 mg, 2.436 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다. 정량적 수율을 가정하고, 이 물질을 후속 반응에 정제 없이 사용하였다.

[2101]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 338.0, 339.9 (M+H)⁺.

[2102]

중간체 I-88B: (2R,3S)-3-((2-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트



[2103]

[2104]

DCM (48.5 mL, 0.05 M) 중 중간체 I-97 (784 mg, 2.91 mmol) 및 피리딘 (1.961 mL, 24.25 mmol)의 용액에 DCM (48.500 mL)의 그 자체의 용액으로부터 조 중간체 I-88A (820 mg, 2.425 mmol)를 적가하였다. [주: 첨가 깔때기를 사용하여 10분에 걸쳐 용액을 첨가함]. 시약 첨가 후, 반응 혼합물을 농축시켜 과량의 피리딘을 제거하고, 이스코 (0-100% EtOAc/Hex, 35%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-88B (1.10 g, 1.63 mmol, 67% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[2105]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 571.0, 573.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.67-8.49 (m, 2H), 7.66 (dd, J=11.0, 3.5 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 5.12 (dd, J=6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 3.98 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.34 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.92-0.86 (m, 9H), 0.08 (s, 6H).

[2106]

중간체 I-88:

[2107]

THF (3327 μl) 중 중간체 I-88B (95 mg, 0.166 mmol)의 용액에 1 M HCl (832 μl, 실온(12pm에서 0.832 mmol))를 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 (12g, 0-100% EtOAc/DCM, 85%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-88 (50 mg, 0.109 mmol, 65.8% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2108]

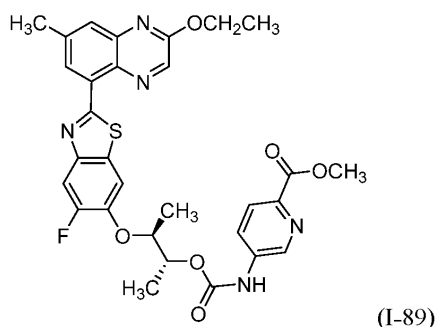
LC-MS: 방법 H, RT = 0.91분, MS (ESI) m/z: 456.9, 458.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (br. s., 2H), 7.64 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 5.12 (qd, J=6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.56 (qd, J=6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H), 4.23 (t, J=6.3 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[2109]

중간체 I-89

[2110]

메틸 5-((((2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜리네이트



[2111]

[2112]

이 중간체를 중간체 I-82과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-80을 메틸 5-아미노피콜리네이트와 반응시키고, 이스코 (0-100% EtOAc/DCM, 35%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-89 (76% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

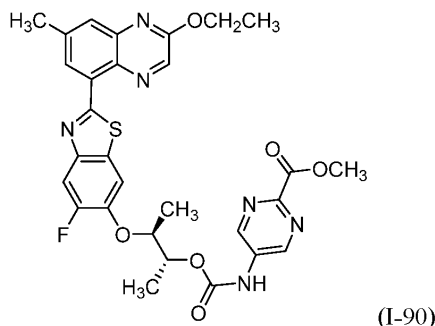
[2113]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 606.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.78 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.16 (qd, J=6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.55 (q, J=7.0

Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[2114] 중간체 I-90

[2115] 메틸 5-((((2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴놀린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



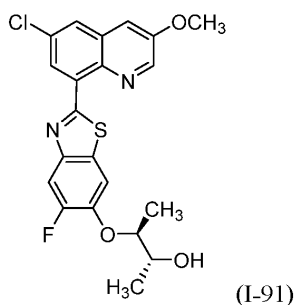
[2116]

[2117] 이 중간체를 중간체 I-82과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-80을 중간체 I-107와 반응시키고, 이스코 (0-80% EtOAc/DCM, 40%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 I-90 (81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2118] LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z: 607.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 2H), 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.17 (qd, J=6.5, 2.9 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -132.68 (s, 1F).

[2119] 중간체 I-91

[2120] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



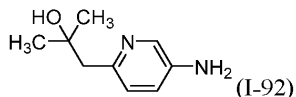
[2121]

[2122] 이 중간체를 중간체 I-78과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-72A를 중간체 I-121과 반응시키고, 이스코 (0-70% EtOAc/DCM, 30%의 생성물)을 정제하여 I-91 (55% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2123] LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 433.0, 435.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.03-7.94 (m, 3H), 4.89 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88-3.77 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -133.13 (s, 1F).

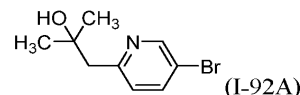
[2124] 중간체 I-92

[2125] 1-(5-아미노피리딘-2-일)-2-메틸프로판-2-올



[2126]

[2127] 중간체 I-92A: 1-(5-브로모피리딘-2-일)-2-메틸프로판-2-올



[2128]

[2129] 5-브로모-2-메틸피리딘 (0.7 g, 4.07 mmol)을 무수 THF (20 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 -78℃로 냉각시키고, THF (2.442 mL, 4.88 mmol) 중 2M LDA를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반한 다음, 새로이 증류된 아세톤 (1.046 mL, 14.24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc로부터의 15분 구배로 용리시키고, 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-92A (0.432 g, 1.877 mmol, 46.1% 수율)를 수득하였다.

[2130] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 232.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.28-1.17 (m, 6H).

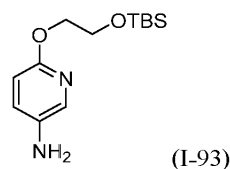
[2131] 중간체 I-92:

[2132] DMSO (5 mL) 중에 용해시킨 중간체 I-92A의 용액 (432 mg, 1.877 mmol)에 L-프롤린 (86 mg, 0.751 mmol), 수산 화암모늄 (0.146 mL, 3.75 mmol), 탄산칼륨 (519 mg, 3.75 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (71.5 mg, 0.375 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 배기시키고 Ar 3x로 재충전한 다음, 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 메틸렌 클로라이드 중 0-30% MeOH의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-92 (47 mg, 0.283 mmol, 15% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2133] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 167.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

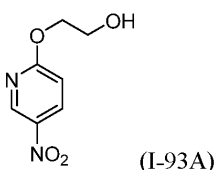
[2134] 중간체 I-93

[2135] 6-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피리딘-3-아민



[2136]

[2137] 중간체 I-93A: 2-((5-니트로피리딘-2-일)옥시)에탄올



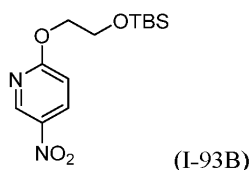
[2138]

[2139] 에틸렌 글리콜 (0.883 mL, 15.84 mmol)을 0℃에서 DMF (10 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (253 mg, 6.33

mmol, 미네랄 오일 중 60%)을 반응 혼합물 조금씩에 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 1 mL 중에 용해시킨 2-플루오로-5-니트로피리딘 (450 mg, 3.17 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하고, EtOAc (1x)로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 10% 수성 LiCl (3x), 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-93A (530 mg, 2.88 mmol, 91% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2140] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 185.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=9.2, 0.4 Hz, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 4.09-3.96 (m, 2H), 2.32 (t, J=5.9 Hz, 1H).

[2141] 중간체 I-93B: 2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5-니트로피리딘



[2142]

[2143] 중간체 I-93A (530 mg, 2.88 mmol)를 TEA (0.521 mL, 3.74 mmol) 및 DMAP (70.3 mg, 0.576 mmol)와 함께 디클로로메탄 (20 mL) 중에 용해시켰다. TBS-Cl (521 mg, 3.45 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하고, DCM (2x)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-93B (700 mg, 2.346 mmol, 82% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2144] LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z : 299.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.90 (dd, J=5.6, 4.5 Hz, 2H), 0.84-0.73 (m, 9H), 0.03--0.01 (m, 6H).

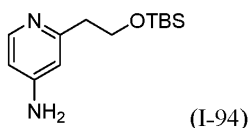
[2145] 중간체 I-93:

[2146] 중간체 I-93B (700 mg, 2.346 mmol)를 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시켰다. Pd-C (125 mg, 0.117 mmol, 10wt%)를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 배기시키고 1 atm의 수소 3x로 재충전하고, 1 atm의 수소 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 중간체 I-93 (561 mg, 2.090 mmol, 89% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2147] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 289.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.53 (m, 1H), 7.01-6.86 (m, 1H), 6.58-6.47 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.37-3.11 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 10H), 0.00 (s, 6H).

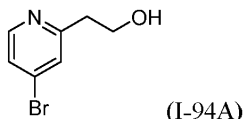
[2148] 중간체 I-94

[2149] 2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피리딘-4-아민



[2150]

[2151] 중간체 I-94A: 2-(4-브로모피리딘-2-일)에탄올

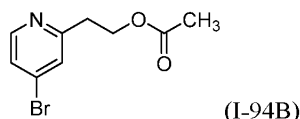


[2152]

[2153] 4-브로모-2-메틸피리딘 (2.5 g, 14.53 mmol)을 무수 THF (50 mL) 중에 -78°C 에서 용해시켰다. LDA (25.4 mL, 50.9 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 -78°C 에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 무수 DMF (3.38 mL, 43.6 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 -78°C 에서 추가로 45분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 아세트산 (3.33 mL, 58.1 mmol)/MeOH의 혼합물 (10 mL)을 -78°C 에서 혼합물에 첨가한 다음, 수소화붕소 나트륨 (0.550 g, 14.53 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반한 다음, 10% 수성 시트르산 용액을 실온에서 켄칭하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-94A를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2154] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 201.9 (M+H)⁺. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=5.4$, 1.9 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.28 (d, $J=5.5$ Hz, 1H).

[2155] 중간체 I-94B: 2-(4-브로모피리딘-2-일)에틸 아세테이트



[2156]

[2157] 중간체 I-94A (2.9 g, 14.35 mmol)를 THF (50 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산 무수물 (4.06 mL, 43.1 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 DMAP (0.351 g, 2.87 mmol) 및 피리딘 (3.48 mL, 43.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc 및 1.5M 칼륨 디포스페이트 용액으로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-80% EtOAc의 30분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-94B (0.98 g, 4.01 mmol, 28.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2158] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 246.0 (M+H)⁺. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=5.3$, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.08-1.99 (m, 3H).

[2159] 중간체 I-94:

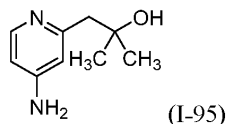
[2160] 중간체 I-94B (282 mg, 3.20 mmol), 2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (722 mg, 6.39 mmol), 2-(4-브로모피리딘-2-일)에틸 아세테이트 (780 mg, 3.20 mmol), 3 Å 분자체 (250 mg, 3.20 mmol), 아이오딘화구리 (I) (122 mg, 0.639 mmol) 및 탄산칼륨 (883 mg, 6.39 mmol)를 디옥산 (1 mL) 중에 용해시켰다. 반응 용기를 배기시키고 Ar 3x로 재충전한 다음, 75°C 로 4시간 동안 가열하였다. 이어서, MeOH 5 mL를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 THF (30 mL) 중에 용해시켰다. 1M 수성 LiOH (12.05 mL, 12.05 mmol)를 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 건조시키고, THF (30 mL) 중에 재용해시키고, 농축시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 과량의 THF로 세척하였다. THF 용액 (~50mL)에 TBS-Cl (3028 mg, 20.09 mmol) 및 이미다졸 (1368 mg, 20.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 메틸렌 클로라이드 중 0-25% MeOH의 30분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 생성된 잔류물을 80 g 칼럼 상에서 1M NH_3 MeOH/DCM (0-20%, 30분 구배)을 사용하여 재정제하였다. 목적 생성물을 함유

하는 분획을 농축시켜 중간체 I-94 (293 mg, 1.16 mmol, 29% 수율)를 수득하였다.

[2161] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 253.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.35-4.11 (m, 2H), 3.97 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=6.5 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

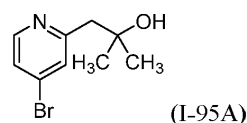
[2162] 중간체 I-95

[2163] 1-(4-아미노피리딘-2-일)-2-메틸프로판-2-올



[2164]

[2165] 중간체 I-95A: 1-(4-브로모피리딘-2-일)-2-메틸프로판-2-올



[2166]

[2167] 무수 THF (20 mL) 중 4-브로모-2-메틸피리딘 (0.7 g, 4.07 mmol)의 교반 용액에, -78℃에서 THF (2.442 mL, 4.88 mmol) 중 2M LDA를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 새로이 증류된 아세톤 (1.046 mL, 14.24 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 -78℃에서 추가로 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-95A (0.588 g, 2.56 mmol, 62.8% 수율)를 수득하였다.

[2168] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 232.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 5.35-5.01 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

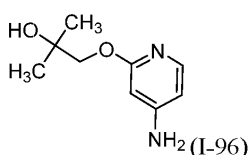
[2169] 중간체 I-95:

[2170] 중간체 I-95A (588 mg, 2.56 mmol)를 L-프롤린 (118 mg, 1.022 mmol), 수산화암모늄 (0.199 mL, 5.11 mmol), 탄산칼륨 (706 mg, 5.11 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (97 mg, 0.511 mmol)과 함께 DMSO (5 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 배기시키고 아르곤으로 3회 재충전한 후, 밀봉시키고, 90℃로 5시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 메틸렌 클로라이드 중 0-30% MeOH의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 방법 A를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 재정제하여 중간체 I-95 (28 mg, 0.168 mmol, 7% 수율)를 수득하였다.

[2171] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 167.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.94 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=6.9, 2.3 Hz, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.28 (s, 6H).

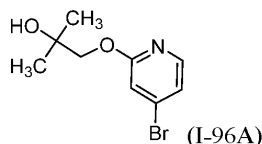
[2172] 중간체 I-96

[2173] 1-((4-아미노피리딘-2-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올



[2174]

[2175] 중간체 I-96A: 1-((4-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올



[2176]

[2177] 이 중간체를 2-메틸프로판-1,2-디올로부터 절차 D에 따라 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피 후 중간체 I-96A를 52% 수율로 수득하였다.

[2178] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 247.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.34 (s, 6H).

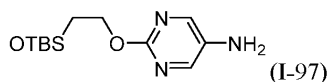
[2179] 중간체 I-96:

[2180] 이 중간체를 절차 E에 따라 중간체 I-96A로부터 제조하였다. 중간체 I-96을 66% 수율로 수득하였다.

[2181] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 183.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.38 (m, 1H), 6.24-6.15 (m, 1H), 6.14-5.95 (m, 2H), 5.91-5.80 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 1.15 (s, 6H).

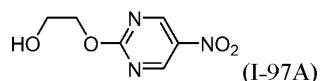
[2182] 중간체 I-97

[2183] 2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)피리미딘-5-아민



[2184]

[2185] 중간체 I-97A: 2-((5-니트로피리미딘-2-일)옥시)에탄올

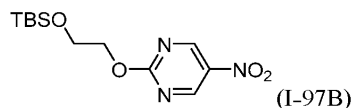


[2186]

[2187] 2-클로로-5-니트로피리미딘 (1 g, 6.27 mmol)을 에틸렌 글리콜 (8 ml, 143 mmol)과 혼합하고, DIEA (3.28 ml, 18.81 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 20분 동안 교반한 다음, 빙수 30 mL에 부었다. EtOAc 40 mL를 혼합물에 첨가하고, 이어서 1N 수성 HCl 20 mL를 첨가하였다. EtOAc (30 mL x 3)를 추출물 수성 층에 사용하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 정량적 수율 중 중간체 I-97A를 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2188] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 2H), 4.73-4.51 (m, 2H), 4.08-3.96 (m, 2H), 2.41 (br. s., 1H).

[2189] 중간체 I-97B: 2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5-니트로피리미딘



[2190]

[2191] 중간체 I-97A, (1.23 g, 6.64 mmol)를 DCM (20 ml) 중 tert-부틸클로로디메틸실란 (2.003 g, 13.29 mmol)과 혼합하였다. 이미다졸 (0.905 g, 13.29 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 소량의 DCM으로 세척하였다. 여과물을 실리카 겔 30 g과 혼합하고, 증발시켜 건조하고, 정제를 위해 콤비플래쉬 (80 g 칼럼, 0-50% EtOAc/헥산) 상에 로딩하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-97B (1.73 g, 5.78 mmol, 87% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[2192] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 300.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.30 (2 H, s), 4.61 (2 H, dd, J=5.50, 4.62 Hz), 4.02 (2 H, dd, J=5.61, 4.73 Hz), 0.88 (9 H, s), 0.09 (6 H, s).

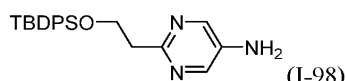
[2193] 중간체 I-97:

[2194] 중간체 I-97B, (1.73 g, 5.78 mmol)를 THF (40 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 습윤 Pd-C (0.307 g, 0.289 mmol, 10wt%)를 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 배기시키고 수소 3x로 재충전하고, 혼합물을 1분위기 H₂ 하에 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트의 패드로 여과하였으며, 이를 소량의 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 중간체 I-97 (1.53 g, 5.68 mmol, 98% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다.

[2195] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 270.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (2 H, s), 4.35 (2 H, t, J=5.50 Hz), 3.97 (2 H, t, J=5.61 Hz), 1.69 (2 H, d, J=5.06 Hz), 0.89 (9 H, s), 0.08 (6 H, s).

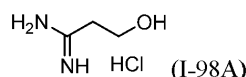
[2196] 중간체 I-98

[2197] 2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)피리미딘-5-아민



[2198]

[2199] 중간체 I-98A: 3-히드록시프로판이미드아미드, HCl

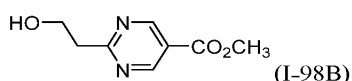


[2200]

[2201] 0℃에서 MeOH (5mL, 124 mmol)/톨루엔의 혼합물 (30.1 mL)에 아세틸 클로라이드 (3.00 mL, 42.2 mmol)를 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분에 이어서, 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 톨루엔 5 mL 중에 용해시킨 3-히드록시프로판아민 (1.5 g, 21.10 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeOH 중 7N 암모니아 (15.07 mL, 106 mmol)를 5분에 걸쳐 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 2:1 톨루엔/MeOH로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 정량적 수율 중 중간체 I-98A를 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2202] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.70 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J=5.9 Hz, 2H).

[2203] 중간체 I-98B: 메틸 2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-카르복실레이트

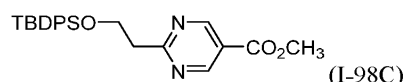


[2204]

[2205] 중간체 I-98A (8.9 g, 71.4 mmol)를 DMF (200 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 실온에서 교반하면서, 소듐 (Z)-2-(디메톡시메틸)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-올레이트 (16.5 g, 83 mmol)를 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 및 열 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 10:1 DCM:MeOH 혼합물 중에 현탁시키고, 실리카 겔/셀라이트의 패드를 통해 통과시키고, 이를 추가 10:1 DCM/MeOH 용액 500 mL로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 중간체 I-98B (10.5 g, 57.6 mmol, 81% 수율)를 적색 오일로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2206] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 183.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 2H), 4.69 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.03-3.79 (m, 5H), 3.12 (t, J=6.6 Hz, 2H).

[2207] 중간체 I-98C: 메틸 2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)피리미딘-5-카르복실레이트



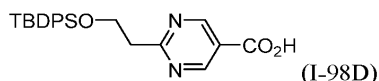
[2208]

[2209] THF (80 mL) 중 중간체 I-98B (4 g, 21.96 mmol)의 용액에 DMAP (0.134 g, 1.098 mmol), TEA (7.65 mL, 54.9 mmol) 및 TBDPS-Cl (8.46 mL, 32.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다.

이어서, 메탄올 5mL를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 120g 실리카 칼럼 상에 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르, 클로로포름 및 EtOAc을 사용하여 정제하였다. 우선, 석유 에테르 중 0-100% 클로로포름의 용리액을 사용한 다음, 클로로포름 중 0-100% EtOAc의 용리액을 사용하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-98C (7.5 g, 17.9 mmol, 82% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2210] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 421.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 2H), 7.73-7.28 (m, 10H), 4.22 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.30 (t, J=6.4 Hz, 2H), 0.98-0.94 (m, 9H).

[2211] 중간체 I-98D: 2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)피리미딘-5-카르복실산



[2212]

[2213] 중간체 I-98C (2.14 g, 5.09 mmol)를 THF (60 mL) 중에 용해시켰다. 1M 수성 LiOH (15.26 mL, 15.26 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 대부분의 THF를 감압 하에 농축시키고, 반응 혼합물을 10% 시트르산을 사용하여 pH 4-5로 산성화시킨 다음, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-98D (2.07 g, 5.09 mmol, 100% 수율)를 투명한 유리로서 수득하였다.

[2214] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 407.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 2H), 7.76-7.23 (m, 10H), 4.19 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.25 (t, J=6.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H).

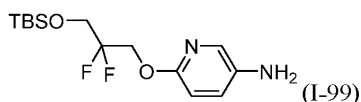
[2215] 중간체 I-98:

[2216] 중간체 I-98D (5.5 g, 13.53 mmol)를 THF (350 mL) 중에 용해시켰다. TEA (9.43 mL, 67.6 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 이어서 디페닐 포스포라지데이트 (9.31 g, 33.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 응축기 하에 65°C로 22시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (175 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 15분 동안 교반하였다. 대부분의 THF를 감압 하에 증발시킨 다음, 혼합물을 물 및 소량의 염수로 희석하고, 총 EtOAc의 ~500 mL로 3회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 330 g 칼럼에 충전하고, 이를 0-20% MeOH/DCM의 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-98 (1.135 g, 3.01 mmol, 22% 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2217] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 378.2. (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 2H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.47-7.31 (m, 6H), 5.76 (s, 2H), 4.02 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.97 (t, J=6.7 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H).

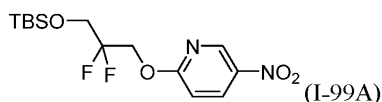
[2218] 중간체 I-99

[2219] 6-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디플루오로프로폭시)피리딘-3-아민



[2220]

[2221] 중간체 I-99A: 2,2-디플루오로-3-((5-니트로피리딘-2-일)옥시)프로판-1-올



[2222]

[2223] 2,2-디플루오로프로판-1,3-디올 (394 mg, 3.52 mmol)을 DMF (10 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (77 mg, 1.934 mmol, 60wt%)을 혼합물에 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 1 mL 중에 용해시킨 2-플루오로-5-니트로피리딘 (250 mg, 1.758 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 포화 염화암모늄으로 토크닝하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 10% 수성 LiCl (3x), 및 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜

2,2-디플루오로-3-((5-니트로피리딘-2-일)옥시)프로판올을 황색 오일로서 수득하였다. DCM (9 mL) 중 용해된 조 중간체에 TEA (1137 μ l, 8.16 mmol) 및 DMAP (39.9 mg, 0.326 mmol)에 이어서 TBS-Cl (738 mg, 4.89 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. MeOH 5 mL를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-99A (204 mg, 0.586 mmol, 36% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2224] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 349.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.01 (dd, J=2.9, 0.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=9.0, 0.4 Hz, 1H), 4.66 (t, J=12.4 Hz, 2H), 3.85 (t, J=12.2 Hz, 2H), 0.81-0.78 (m, 9H), 0.00 (s, 6H).

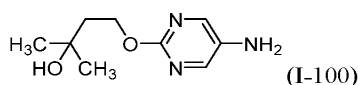
[2225] 중간체 I-99:

[2226] 중간체 I-99A (204 mg, 0.586 mmol)를 EtOAc (10 mL) 중에 용해시켰다. Pd-C (18.69 mg, 0.176 mmol, 10wt%)를 용액에 첨가하고, 플라스크를 배기시키고, 1 atm의 수소 3x로 재충전하였다. 반응 혼합물을 1 atm의 수소 하에 18시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 과량의 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 정량적 수율 중 중간체 I-99를 녹색 오일로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

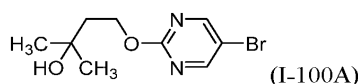
[2227] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 319. (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.54 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.63-6.50 (m, 1H), 4.45 (t, J=12.5 Hz, 2H), 3.86 (t, J=12.4 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[2228] 중간체 I-100

[2229] 4-((5-아미노피리미딘-2-일)옥시)-2-메틸부탄-2-올, HCl



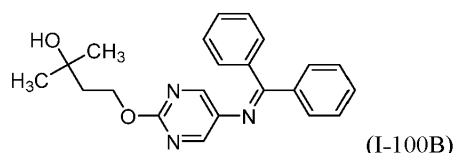
[2230] [2231] 중간체 I-100A: 4-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)-2-메틸부탄-2-올



[2232] [2233] 이 중간체를 3-메틸부탄-1,3-디올로부터의 절차 A에 따라 제조하였다. 중간체 I-100A를 실리카 겔 크로마토그래피 후 68% 수율로 수득하였다.

[2234] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 263.0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 2H), 4.56 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.05 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H).

[2235] 중간체 I-100B: 4-((5-((디페닐메틸렌)아미노)피리미딘-2-일)옥시)-2-메틸부탄-2-올



[2236] [2237] 이 중간체를 중간체 I-100A로부터의 절차 B에 따라 제조하였다. 중간체 I-100B를 실리카 겔 크로마토그래피 후 81% 수율로 수득하였다.

[2238] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 362.1.

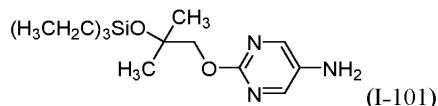
[2239] 중간체 I-100:

[2240] 중간체 I-100을 절차 C에 따라 중간체 I-100B로부터 77% 수율로 수득하였다.

[2241] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 198.1.

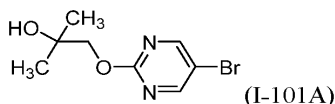
[2242] 중간체 I-101

[2243] 2-(2-메틸-2-((트리에틸실릴)옥시)프로폭시)피리미딘-5-아민



[2244]

[2245] 중간체 I-101A: 1-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올

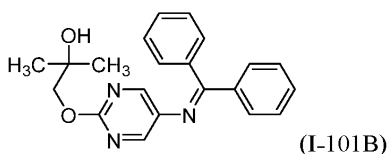


[2246]

[2247] 이 중간체를 2-메틸프로판-1,2-디올로부터 절차 A에 따라 제조하였다. 중간체 I-101A를 실리카 겔 크로마토그래피 후 29% 수율로 수득하였다.

[2248] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 249.0. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.38 (s, 6H).

[2249] 중간체 I-101B: 1-((5-((디페닐메틸렌)아미노)피리미딘-2-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올



[2250]

[2251] 이 중간체를 중간체 I-101A로부터의 절차 B에 따라 제조하였다. 중간체 I-101B를 실리카 겔 크로마토그래피 후 58% 수율로 수득하였다.

[2252] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 348.2. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 2H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.58-7.35 (m, 6H), 7.19-7.02 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

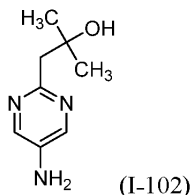
[2253] 중간체 I-101:

[2254] 중간체 I-101B (152 mg, 0.438 mmol)를 MeOH (5 mL)/THF (5.00 mL) 중에 용해시켰다. 1M HCl (1.0 mL, 1.0 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔 3x와 공비혼합하였다. 생성된 잔류물을 휘니그 염기 (0.534 mL, 3.06 mmol)와 함께 무수 DCM (5 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 트리에틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (347 mg, 1.311 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안에 이어서, 실온에서 30분 동안 교반 되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 메틸렌 클로라이드 중 0-25% MeOH의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-101 (42 mg, 0.141 mmol, 32.3% 수율)을 수득하였다.

[2255] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 298.2. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 0.98-0.93 (m, 6H), 0.67-0.57 (m, 9H).

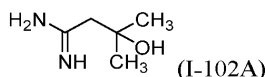
[2256] 중간체 I-102

[2257] 1-(5-아미노피리미딘-2-일)-2-메틸프로판-2-올



[2258]

[2259] 중간체 I-102A: 3-히드록시-3-메틸부탄이미드아미드, HCl

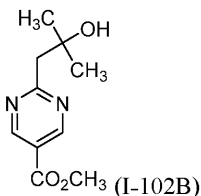


[2260]

[2261] 이 중간체를 중간체 I-98A를 합성하는데 기재된 방법을 사용하여 3-히드록시-3-메틸부탄니트릴로부터 합성하였다. 중간체 I-102A를 정량적 수율로 수득하였다.

[2262] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.54 (s, 2H), 1.36-1.00 (m, 6H).

[2263] 중간체 I-102B: 메틸 2-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리미딘-5-카르복실레이트

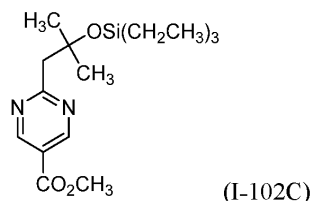


[2264]

[2265] 이 중간체를 중간체 I-98B에 기재된 절차를 사용하여 I-102A로부터 합성하였다. 중간체 I-102B를 크로마토그래피 후 58% 수율로 수득하였다.

[2266] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 211.0 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 1.17 (s, 6H).

[2267] 중간체 I-102C: 메틸 2-(2-메틸-2-((트리에틸실릴)옥시)프로필)피리미딘-5-카르복실레이트

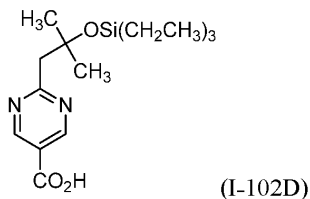


[2268]

[2269] DCM (16.65 ml) 중 중간체 I-102B (0.7 g, 3.33 mmol) 및 2,6-루티딘 (0.776 ml, 6.66 mmol)의 용액에 트리에틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (1.408 g, 5.33 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-102C (0.629 g, 1.938 mmol, 58% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2270] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 325.3 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 9.22 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 0.94 - 0.81 (m, 9H), 0.56 (q, J=8.1 Hz, 7H).

[2271] 중간체 I-102D: 2-(2-메틸-2-((트리에틸실릴)옥시)프로필)피리미딘-5-카르복실산



[2272]

[2273] 중간체 I-102C (0.629 g, 1.938 mmol)를 THF (20 mL) 중에 용해시켰다.

[2274] 1M 수성 LiOH (5.82 mL, 5.82 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 대부분의 THF를 증발시키고, 반응 혼합물을 10% 시트르산을 사용하여 pH 4-5로 산성화시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-102D (0.6 g, 1.623 mmol, 84% 수율)를 투명한 유리로서 수득하였다.

[2275] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 311.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.84 (t, J=7.9 Hz, 9H), 0.53-0.40 (m, 6H).

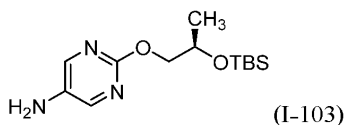
[2276] 중간체 I-102:

[2277] 이 중간체를 중간체 I-98D 내지 중간체 I-98의 전환율에 대해 기재된 절차에 따라 I-102D로부터 합성하였다. 중간체 I-102를 크로마토그래피 후 78% 수율로 수득하였다.

[2278] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 168.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.16 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

[2279] 중간체 I-103

[2280] (R)-2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)피리미딘-5-아민



[2281]

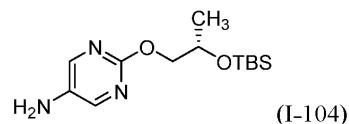
[2282] 이 중간체를 하기 중간체 I-104에 대해 기재된 바와 같이 동일한 방식으로 (R)-에틸 2-히드록시프로파노에이트로부터 제조하였다.

[2283] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 284.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 2H), 4.20-4.06 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.29 (br. s., 2H), 1.17 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (d, J=6.2 Hz, 6H).

[2284] MS (ESI) m/z: 284.2 (M+H)⁺.

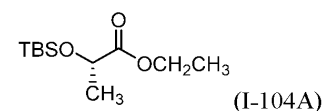
[2285] 중간체 I-104

[2286] (S)-2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)피리미딘-5-아민



[2287]

[2288] 중간체 I-104A: (S)-에틸 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로파노에이트

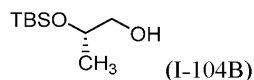


[2289]

[2290] (S)-에틸 2-히드록시프로파노에이트 (1.50 g, 12.70 mmol)를 용매로서의 DCM을 사용하여 절차 I에 따라 반응시켜 중간체 I-104A (2.3 g, 9.90 mmol, 78% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[2291] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.35-4.28 (m, 1H), 4.18 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

[2292] 중간체 I-104B: (S)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-1-올

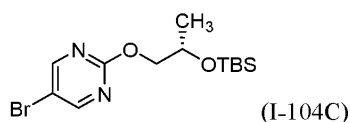


[2293]

[2294] 중간체 I-104A (2.2 g, 9.47 mmol)를 THF (100 ml) 중에 용해시키고, 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 DIBAL-H (23.67 ml, 23.67 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 포화 로셀 염으로 키텅하였다. 키텅된 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 정량적 수율 중 중간체 I-104B를 수득하였다.

[2295] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.87-3.77 (m, J=2.6 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[2296] 중간체 I-104C: (S)-5-브로모-2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)피리미딘

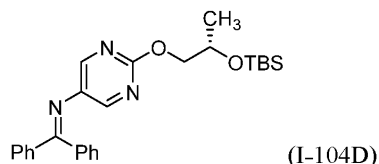


[2297]

[2298] 트리페닐포스핀 (2.88 g, 10.98 mmol)을 THF (143 ml) 중에 용해시키고, 용액을 0°C 로 냉각시켰다. DIAD (1.941 ml, 9.98 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 에서 5분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 I-104B (1.9 g, 9.98 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 5-브로모피리미딘-2-올 (1.5 g, 8.57 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 30분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-104C (1.9 g, 5.47 mmol, 55% 수율)를 수득하였다.

[2299] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (d, J=8.1 Hz, 5H). LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 349.1 (M+H) $^+$.

[2300] 중간체 I-104D: (S)-2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-N-(디페닐메틸렌)피리미딘-5-아민



[2301]

[2302] 이 중간체를 절차 B를 사용하여 중간체 I-104C로부터 합성하였다. 중간체 I-104D를 크로마토그래피 후 78% 수율로 수득하였다

[2303] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 448.2 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.53-7.30 (m, 6H), 7.16-7.06 (m, 2H), 4.31-4.11 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 1.22 (d, J=5.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (d, J=9.9 Hz, 6H).

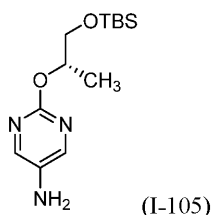
[2304] 중간체 I-104:

[2305] 중간체 I-104D (1.9 g, 4.24 mmol)를 90:10:0.1 MeOH/물/TFA (14 ml) 중에 용해시키고, 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 1.5 M 인산이칼륨 용액으로 염기성화시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 메틸렌 클로라이드 중 0-15% MeOH의 30분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-104 (210 mg, 0.741 mmol, 17% 수율)을 수득하였다.

[2306] LC-MS: RT = 1.01분, LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 284.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.16-3.83 (m, J=7.4, 5.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.2 Hz, 3H).

[2307] 중간체 I-105

[2308] (S)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-아민



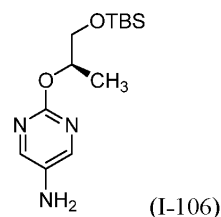
[2309]

[2310] 이 중간체를 하기 중간체 I-106에 대해 기재된 바와 같이 동일한 반응 순서를 사용하여 (S)-프로판-1,2-디올로부터 제조하였다.

[2311] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 284.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 2H), 5.04 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=10.3, 5.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H).

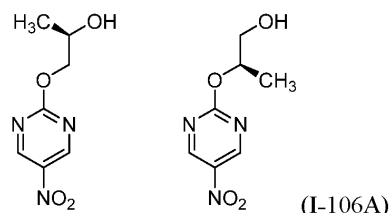
[2312] 중간체 I-106

[2313] (R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)옥시)피리미딘-5-아민



[2314]

[2315] 중간체 I-106A: (R)-2-((5-니트로피리미딘-2-일)옥시)프로판-1-올, (R)-1-((5-니트로피리미딘-2-일)옥시)프로판-2-올



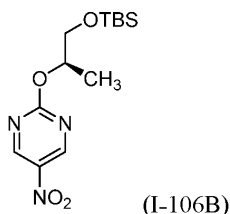
[2316]

[2317] 2-클로로-5-니트로피리미딘 (300 mg, 1.9 mmol)을 함유한 바이알에 DMF (3 mL)에 이어서 (R)-프로판-1,2-디올 (0.5 mL, 6.81 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 탄산칼륨 (520 mg, 3.76 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 65°C에서 1시간 동안 격렬히 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 아세트산 (0.323 mL, 5.64 mmol)으로 켄칭하고, EtOAc으로 희석하고, 실리카 겔의 패드 상에서 여과하였다. 여과물을 농축한 후, 이스코 (40g 골드 칼럼, 0-100% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 중간체 I-106A를 위치이성질체의 혼합물 (64 mg, 0.32

mmol, 17% 수율)로서 수득하였다.

[2318] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 199.6 (M+H)⁺.

[2319] 중간체 I-106B: (R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)옥시)-5-니트로피리미딘



[2320]

[2321] 중간체 I-106A (64.0 mg, 0.321 mmol)를 TEA (0.224 mL, 1.607 mmol) 및 DMAP (7.85 mg, 0.064 mmol)와 함께 THF (5 mL) 중에 용해시켰다. TBS-Cl (242 mg, 1.607 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 18 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-106B (67 mg, 0.214 mmol, 66.5% 수율)를 수득하였다.

[2322] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 314.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 2H), 5.38 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H).

[2323] MS (ESI) m/z 314.1 (M+H).

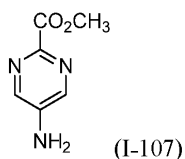
[2324] 중간체 I-106:

[2325] 중간체 I-106B (67 mg, 0.214 mmol)를 EtOAc (10 mL) 중에 용해시켰다. 습윤 Pd-C (22.75 mg, 0.021 mmol, 10wt%)를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 1 atm의 수소 하에 실온에서 6시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 중간체 I-106 (55 mg, 0.194 mmol, 91% 수율)을 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2326] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 284.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 2H), 5.11-4.82 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.28 (br. s., 2H), 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.83-0.77 (m, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H).

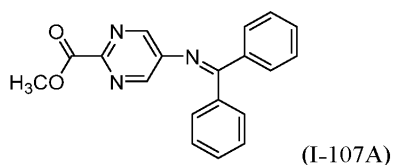
[2327] 중간체 I-107

[2328] 메틸 5-아미노피리미딘-2-카르복실레이트



[2329]

[2330] 중간체 I-107A: 메틸 5-((디페닐메틸렌)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



[2331]

[2332] 5-브로모피리미딘-2-카르복실레이트를 절차 B에 따라 반응시켜 중간체 I-107A (3.1 g, 9.77 mmol, 70.7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2333] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 318.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 2H), 7.82 (d, J=6.3 Hz,

2H), 7.72-7.32 (m, 6H), 7.13 (br. s., 2H), 4.04 (s, 3H).

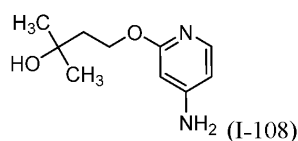
[2334] 중간체 I-107:

[2335] 중간체 I-107A (0.2 g, 0.630 mmol)를 THF (5 ml) 및 MeOH (5.00 ml)의 혼합물 중에 용매화시켰다. 이 용액에 1M 수성 HCl (1.576 ml, 1.576 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수성 상을 4:1 EtOAc/헥산 (3x)으로 세척한 다음, 농축시켜 아미노피리미딘 HCl 염 중간체를 수득하였다. 이 조 중간체를 MeOH 중에 용해시키고, 고체 지지된 HCO_3^- 카트리지 (PL- HCO_3 MP SCE)를 통해 통과시켜 유리 염기를 형성하였다. 카트리지를 MeOH로 세척하고, 생성된 용액을 농축시켜 중간체 I-107 (0.065g, 0.42 mmol, 67% 수율)을 수득하였다.

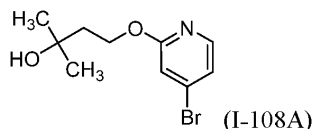
[2336] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 154.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

[2337] 중간체 I-108

[2338] 4-((4-아미노피리딘-2-일)옥시)-2-메틸부탄-2-올



[2339] 중간체 I-108A: 4-((4-브로모피리딘-2-일)옥시)-2-메틸부탄-2-올



[2342] 이 중간체를 3-메틸부탄-1,3-디올로부터의 절차 D에 따라 제조하였다. 중간체 I-108A를 크로마토그래피 후 80% 수율로 수득하였다.

[2343] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 261.9. (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.52 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.00 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H).

[2344] 중간체 I-108:

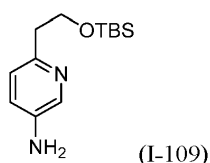
[2345] 중간체 I-108을 절차 E에 따라 중간체 I-108A로부터 제조하였다. 중간체 I-108을 크로마토그래피 후 61% 수율로 수득하였다.

[2346] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 197.0.

[2347] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.14 (dd, J=5.7, 2.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.21 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.76 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.13 (s, 6H).

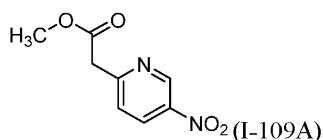
[2348] 중간체 I-109

[2349] 6-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피리딘-3-아민



[2350]

[2351] 중간체 I-109A: 메틸 2-(5-니트로피리딘-2-일)아세테이트

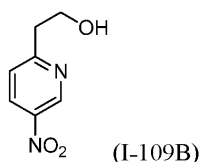


[2352]

[2353] Tert-부틸 메틸 말로네이트 (2.64 g, 15.14 mmol)를 THF (50 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (0.605 g, 15.14 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, THF 10 mL 중에 용해시킨 2-클로로-5-니트로피리딘 (2.0 g, 12.61 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반되게 한 후, 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 2:1 DCM/TFA 30 mL 중에 용해시키고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1.5 M 인산칼륨 용액으로 희석하고, EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 30분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-109A (1.06 g, 5.40 mmol, 42.8% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2354] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 197.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.41 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

[2355] 중간체 I-109B: 2-(5-니트로피리딘-2-일)에탄올

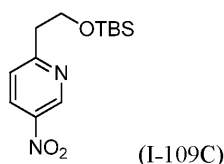


[2356]

[2357] 이 중간체를 절차 F를 사용하여 중간체 I-109A로부터 제조하였다. 중간체 I-109B를 정량적 수율로 수득하고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2358] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 169.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.30 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.64-7.49 (m, 1H), 3.96 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J=6.4 Hz, 2H).

[2359] 중간체 I-109C: 2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-5-니트로피리딘



[2360]

[2361] 중간체 I-109B를 용매로서 THF를 사용하여 절차 I에 따라 반응시켜 중간체 I-109C (0.150 g, 0.531 mmol, 89% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2362] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 283.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J=6.2 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

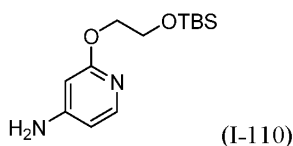
[2363] 중간체 I-109:

[2364] 중간체 I-109C (0.150 g, 0.531 mmol)를 에탄올 (5.3 mL) 중에 용해시키고, Pd-C (0.113 g, 0.106 mmol, 10wt%)를 용액에 첨가하고, 이어서 포름산암모늄 (0.167 g, 2.66 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 교반되게 한 다음, 셀라이트 상에서 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 I-109 (0.075 g, 0.297 mmol, 56% 수율)를 수득하였다.

[2365] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 253.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 3.94 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.69-3.54 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

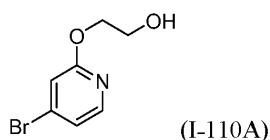
[2366] 중간체 I-110

[2367] 2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)피리딘-4-아민



[2368]

[2369] 중간체 I-110A: 2-((4-브로모피리딘-2-일)옥시)에탄올



[2370]

[2371] 이 중간체를 에탄-1,2-디올로부터의 절차 D에 따라 제조하였다. 중간체 I-110A를 크로마토그래피 후 78% 수율로 수득하였다.

[2372] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 219.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.16 (s, 1H).

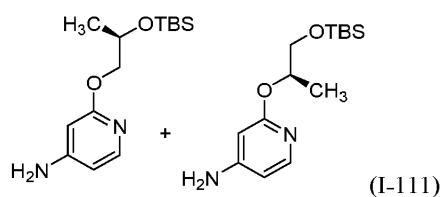
[2373] 중간체 I-110:

[2374] 중간체 I-110A를 절차 E에 따라 반응시켜 4-아미노피리딘 중간체를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. THF (5 mL) 중에 용해시킨 조 4-아미노피리딘 중간체의 용액 (205 mg, 1.330 mmol)에 DMAP (32.5 mg, 0.266 mmol) 및 TEA (0.927 mL, 6.65 mmol)에 이어서 TBS-Cl (1002 mg, 6.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 메틸렌 클로라이드의 0-25% 2M NH₃/MeOH로부터의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 포화 중탄산나트륨 (3x)로 추출하여 트리에틸 아민 히드로클로라이드를 제거하고, 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-110 (70 mg, 0.261 mmol, 20% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2375] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 269.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.58 (m, 1H), 6.27-6.08 (m, 1H), 6.02-5.63 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

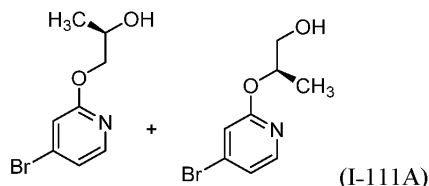
[2376] 중간체 I-111

[2377] (R)-2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)피리딘-4-아민, (R)-2-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-일)옥시)피리딘-4-아민 (위치이성질체 혼합물)



[2378]

[2379] 중간체 I-111A: (R)-1-((4-브로모피리딘-2-일)옥시)프로판-2-올, (R)-2-((4-브로모피리딘-2-일)옥시)프로판-1-올 (위치이성질체의 혼합물)



[2380]

[2381]

이 중간체를 절차 D를 사용하여 (R)-프로판-1,2-디올로부터 정량적 수율로 제조하였다. 중간체 I-111A를 위치 이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[2382]

LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 233.9 (M+H)⁺.

[2383]

중간체 I-111:

[2384]

중간체 I-111A를 절차 E에 따라 반응시켜 4-아미노피리딘 중간체를 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다. THF (5 mL) 중에 용해시킨 4-아미노피리딘 위치이성질체 (302 mg, 1.8 mmol)의 조 혼합물에 DMAP (43.9 mg, 0.359 mmol) 및 TEA (1.251 mL, 8.98 mmol)에 이어서 TBS-Cl (1353 mg, 8.98 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 메틸렌 클로라이드의 0-25% 2M NH₃/MeOH로부터의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-111을 혼합물 (327 mg, 1.2 mmol, 65% 수율)로서 수득하였다.

[2385]

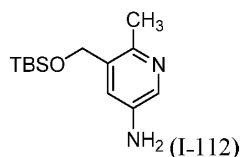
LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z : 283.0 (M+H)⁺.

[2386]

중간체 I-112

[2387]

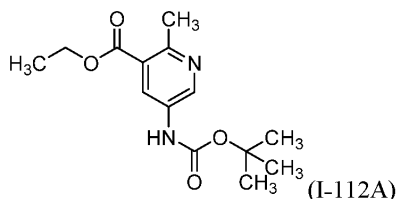
5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-메틸피리딘-3-아민



[2388]

[2389]

중간체 I-112A: 에틸 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸니코티네이트



[2390]

[2391]

tert-부틸 카르바메이트 (605 mg, 5.16 mmol), 에틸 5-브로모-2-메틸니코티네이트 (420 mg, 1.72 mmol), xanthphos (100 mg, 0.172 mmol), Pd₂(dba)₃ (158 mg, 0.172 mmol), 탄산세슘 (1121 mg, 3.44 mmol) 및 tert-부틸 카르바메이트 (605 mg, 5.16 mmol)를 압력 정격 바이알에서 디옥산 (10 mL) 중에 용해시키고, Ar으로 3x 배기시키고 재충전하였다. 이어서, 반응 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 4 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 정량적 수율 중 중간체 I-112A를 수득하였다.

[2392]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 6.49-6.31 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2393]

중간체 I-112:

[2394]

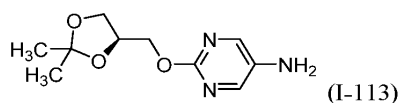
중간체 I-112A (555 mg, 1.4 mmol)를 DCM (10 mL)/TFA (2.5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 실온에서 30분 동안

교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켜 탈보호된 아미노피리딘 중간체를 수득하였다. 이 조 중간체를 THF (20 mL) 중에 Ar 하에 0℃에서 용해시켰다. THF 중 1M LAH (12.94 mL, 12.94 mmol)를 반응 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 0.5 mL, 3N NaOH에 이어서 물 1 mL 5 mL로 켄칭하였다. 황산마그네슘을 켄칭한 혼합물에 첨가하였으며, 이를 10분 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 알콜 중간체를 수득하였다. DCM (10 mL) 중 용해된 조 알콜에 이미다졸 (308 mg, 4.53 mmol)에 이어서 TBS-Cl (634 mg, 4.21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-112 (22 mg, 0.087 mmol, 3% 수율)을 수득하였다.

[2395] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 253.2 (M+H)⁺.

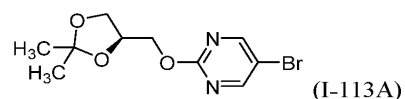
[2396] 중간체 I-113

[2397] (R)-2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리미딘-5-아민



[2398]

[2399] 중간체 I-113A: (R)-5-브로모-2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시) 피리미딘

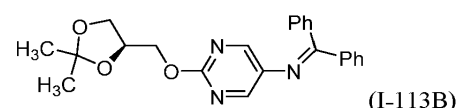


[2400]

[2401] (R)-2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올 (189 mg, 1.429 mmol)을 중간체 I-104C에 대해 기재된 절차에 따라 5-브로모피리미딘-2-올 (250 mg, 1.429 mmol)와 반응시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 후, 중간체 I-113A (315 mg, 1.089 mmol, 76% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2402] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 290.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.15 (dd, J=8.6, 6.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

[2403] 중간체 I-113B: (R)-2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-N-(디페닐메틸렌)피리미딘-5-아민



[2404]

[2405] 중간체 I-113A ((315 mg, 1.089 mmol)를 절차 B에 따라 반응시켜 중간체 I-113B, (300 mg, 1.089 mmol, 71% 수율)를 수득하였다.

[2406] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 390.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 2H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.91 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 1H), 1.45-1.41 (m, 3H), 1.39-1.35 (m, 3H).

[2407] 중간체 I-113:

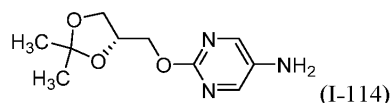
[2408] 중간체 I-113B (300 mg, 0.770 mmol)를 0.1% TFA를 포함하는 MeOH (8 mL) 중에 용매화시키고, 용액을 격렬히 교반하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 PL-HCO₃ 이온 교환 카트리지에 통과시키고, MeOH로 세척하여 TFA를 제거하였다. 생성된 용액을 농축시키고, 톨루엔과 공비혼합하여 중간체 I-113 및 벤조페논 (115 mg, 0.631 mmol, 82% 수율)의 1:1 혼합물을 수득하였다. 중간체를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2409] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 226.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H),

4.41-4.33 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.15 (dd, J=8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=8.5, 5.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

[2410] 중간체 I-114

[2411] (S)-2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)피리미딘-5-아민



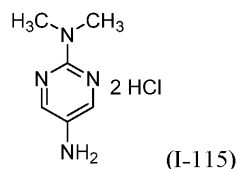
[2412]

중간체 I-114를 I-113에 대해 기재된 동일한 반응 순서를 사용하여 제조하였다.

[2414] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 226.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.15 (dd, J=8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=8.5, 5.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

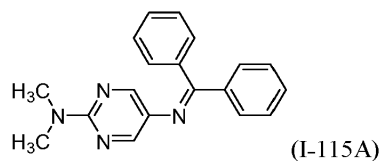
[2415] 중간체 I-115

[2416] N₂,N₂-디메틸피리미딘-2,5-디아민, 2 HCl



[2417]

[2418] 중간체 I-115A: N5-(디페닐메틸렌)-N2,N2-디메틸피리미딘-2,5-디아민



[2419]

[2420] 크로마토그래피 후, 5-브로모-N,N-디메틸피리미딘-2-아민 (200 mg, 1.0 mmol)을 절차 B에 따라 반응시켜 중간체 I-115A (70 mg, 0.23 mmol, 24% 수율)를 수득하였다.

[2421] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 303.2 (M+H)⁺.

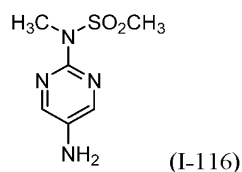
[2422] 중간체 I-115:

[2423] 중간체 I-115A를 절차 C에 따라 반응시켜 중간체 I-115를 정량적 수율로 수득하였다. 이 중간체를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2424] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 138.9 (M+H)⁺.

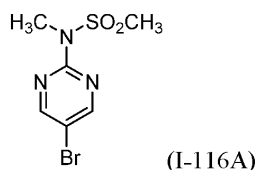
[2425] 중간체 I-116

[2426] N-(5-아미노피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술폰아미드



[2427]

[2428] 중간체 I-116A: N-(5-브로모피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술폰아미드



[2429]

[2430] 0℃에서 DMF (30 mL) 중 5-브로모-N-메틸피리미딘-2-아민 (2.55 g, 13.56 mmol)의 용액에 NaH (0.705 g, 17.63 mmol) 조금씩을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메탄술폰닐 클로라이드 (1.864 g, 16.27 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 물 (10 mL)로 켄칭한 다음, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 80g 칼럼에 충전하고, 이를 DCM 중 1% MeOH로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 I-116A (1.26 g, 35% 수율)를 수득하였다.

[2431] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 268.0 (M+H)⁺.

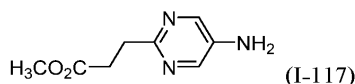
[2432] 중간체 I-116:

[2433] 중간체 I-116A를 절차 B에 따라 반응시켜 내지 목적 이민 중간체 after 실리카 겔 크로마토그래피를 수득하였다. 이 이민 중간체를 절차 C에 따라 반응시켜 목적 생성물을 수득하였으며, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2434] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 203.0 (M+H)⁺.

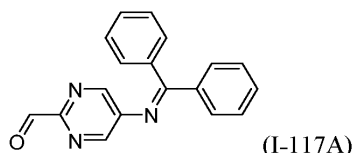
[2435] 중간체 I-117

[2436] 메틸 3-(5-아미노피리미딘-2-일)프로파노에이트



[2437]

[2438] 중간체 I-117A: 5-((디페닐메틸렌)아미노)피리미딘-2-카르보알데히드

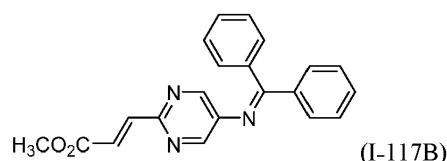


[2439]

[2440] 중간체 I-107A (1.1 g, 3.47 mmol)를 THF (50 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. DIBAL-H (10.40 mL, 10.40 mmol)를 혼합물에 첨가하였으며, 이를 -78℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 로셀 염으로 -78℃에서 켄칭하고, 생성된 슬러리를 Ar 스트림 하에 밤새 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 정량적 수율 중 중간체 I-117A를 수득하였다.

[2441] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 154.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

[2442] 중간체 I-117B: (E)-메틸 3-(5-((디페닐메틸렌)아미노)피리미딘-2-일)아크릴레이트



[2443]

[2444] 메틸 2-(디메톡시포스포릴)아세테이트 (0.190 g, 1.044 mmol)를 THF (10 mL) 중에 용해시켰다. 미네랄 오일

중 60% 수소화나트륨 (0.042 g, 1.044 mmol)을 용액에 0℃에서 첨가하고, 용액을 0℃에서 20분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, THF 2 mL 중에 용해시킨 중간체 I-117A (0.25 g, 0.870 mmol)를 반응 혼합물을 0℃에 첨가하고, 이어서 이를 실온으로 가온되도록 하고, 5분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 키텔하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-117B (250 mg, 0.728 mmol, 84% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2445] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 344.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 2H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.60 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.55-7.29 (m, 8H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.02 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[2446] 중간체 I-117:

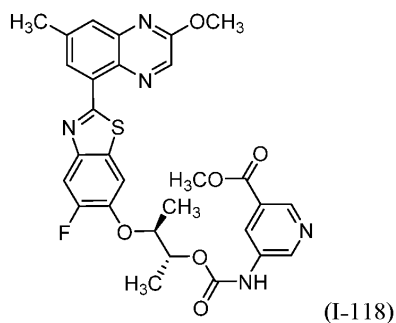
[2447] 중간체 I-117B (170 mg, 0.495 mmol)를 MeOH (10 mL)/물 (0.5 mL) 중에 용해시켰다.

[2448] TFA (0.038 mL, 0.495 mmol)를 용액에 첨가하였으며, 이를 실온에서 2.5시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 생성된 유리 아닐린 중간체를 에탄올 (10 mL)/에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시키고, 휘니그 염기 (0.432 mL, 2.473 mmol)를 용액에 첨가하였다. 이어서, 습윤 Pd-C (25 mg, 0.235 mmol, 10wt%)를 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 배기시키고 1 atm의 수소 3x로 재충전하였다. 반응 혼합물을 1 atm의 수소 하에 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트, 농축의 패드를 통해 여과하고, 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 메틸렌 클로라이드 중 0-20% MeOH의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 I-117 (30 mg, 0.166 mmol, 34% 수율)을 수득하였다.

[2449] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 182.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (br. s., 2H), 3.22 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.4 Hz, 2H).

[2450] 중간체 I-118

[2451] 메틸 5-((((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)니코티네이트



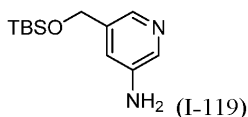
[2452]

[2453] 중간체 I-118을 하기 카르바메이트 실시예 표에 기재된 절차에 따라 중간체 I-72 및 메틸 5-아미노니코티네이트로부터 제조하였다.

[2454] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 593.0 (M+H)⁺.

[2455] 중간체 I-119

[2456] 5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피리딘-3-아민



[2457]

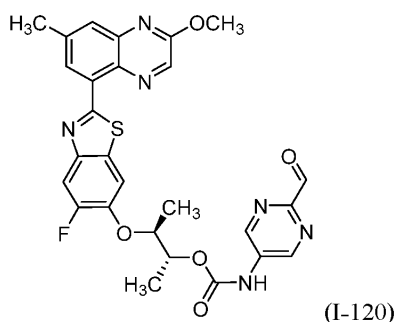
[2458] 메틸 5-아미노니코티네이트 (250 mg, 1.643 mmol)를 0℃에서 THF (20 mL) 중에 용해시켰다. LAH (6.57 mL,

6.57 mmol, THF 중 1 M)을 용액에 2분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 물로 켄칭하고 (1mL), 이어서 1M NaOH (2mL)를 첨가하고, 4 mL의 추가의 물을 첨가하였다. 켄칭한 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 황산마그네슘을 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 중간체 알콜을 수득하였다. 실리카 크로마토그래피 후, 이 조 알콜 중간체를 절차 I에 따라 반응시켜 중간체 I-119 (251 mg, 1.05 mmol, 65% 수율)를 수득하였다.

[2459] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 239.2 (M+H)⁺.

[2460] 중간체 I-120

[2461] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-포르밀피리미딘-5-일)카르바메이트



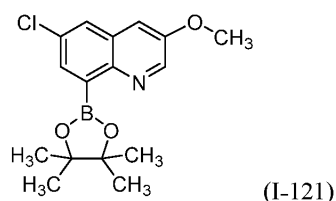
[2462]

[2463] 중간체 I-86 (16 mg, 0.027 mmol)을 THF (5 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. DIBAL-H (0.135 mL, 0.135 mmol)를 반응 혼합물에 적가하고, 이어서 이를 -78℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 포화 로셀 염으로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 I-120 (5 mg, 8.89 μmol, 32.9% 수율)을 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2464] LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 562.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.53-8.28 (m, 2H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.66-4.46 (m, 1H), 4.13-3.83 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.47-1.39 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 3H).

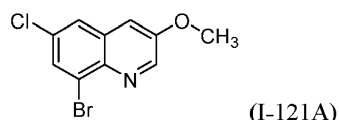
[2465] 중간체 I-121

[2466] 6-클로로-3-메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



[2467]

[2468] 중간체 I-121A: 8-브로모-6-클로로-3-메톡시퀴놀린



[2469]

[2470] 중간체 I-122 (2 g, 6.78 mmol), 탄산칼륨 (2.81 g, 20.3 mmol), 및 메틸 아이오다이드 (0.848 mL, 13.6 mmol)를 아세톤 (67.8 mL) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브에서 50℃로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 I-121A (2.04 g, 7.48 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2471] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z : 272/274 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

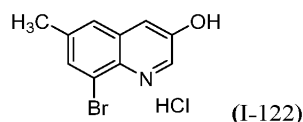
[2472] 중간체 I-121:

[2473] 중간체 I-121A (1 g, 3.67 mmol), 비스피나콜레이트디보론 (1.86 g, 7.34 mmol), 아세트산칼륨 (0.900 g, 9.17 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.240 g, 0.294 mmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 이어서 건조 1,4-디옥산 (18.4 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130°C로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서 100% EtOAc까지에 이어서 DCM 중 0에서 20% MeOH까지의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-121 (368 mg, 1.15 mmol, 31.4%)을 갈색 고체로서 수득하였다:

[2474] LC-MS: 방법 H, RT = 0.81분, MS (ESI) m/z : 237.9 (관찰된 보론산 질량, $\text{M}+\text{H}$) $^+$.

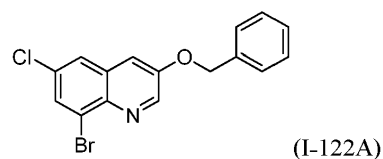
[2475] 중간체 I-122

[2476] 8-브로모-6-클로로퀴놀린-3-올, HCl



[2477]

[2478] 중간체 I-122A: 3-(벤질옥시)-8-브로모-6-클로로퀴놀린



[2479]

[2480] 중간체 I-123 (5 g, 21.32 mmol), 2-(벤질옥시)아세트알데히드 (3.20 g, 21.3 mmol), 및 소듐 메톡사이드 용액 (MeOH, 46.9 mL 중 0.5 M, 23.5 mmol)을 MeOH (42.6 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 희석하고, 진공 하에 부분적으로 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 330 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 17% EtOAc의 30분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-122A (4.97 g, 14.3 mmol, 67%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2481] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.46분, MS (ESI) m/z : 348/350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

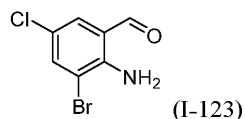
[2482] 중간체 I-122:

[2483] 중간체 I-122A (4.87 g, 14 mmol) 및 펜타메틸벤젠 (14.5 g, 98 mmol)를 DCM (279 mL) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 삼염화붕소 (헵탄 중 1 M, 36.3 mL, 36.3 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 헥산 및 1 N HCl로 희석하고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 행구어 중간체 I-122 (3.39 g, 11.5 mmol, 82%)를 희백색 고체로서 수득하였다:

[2484] ^1H NMR (400MHz, MeOH_d) δ 8.59 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=2.6$ Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.92분, MS (ESI) m/z : 258/260 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

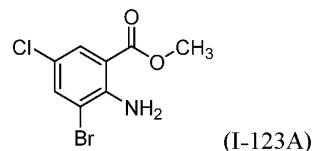
[2485] 중간체 I-123

[2486] 2-아미노-3-브로모-5-클로로벤즈알데히드



[2487]

[2488] 중간체 I-123A: 메틸 2-아미노-3-브로모-5-클로로벤조에이트

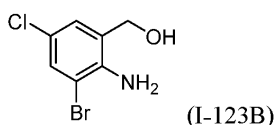


[2489]

[2490] 메틸 2-아미노-5-클로로벤조에이트 (18.1 g, 97 mmol) 및 NBS (17.3 g, 97 mmol)를 AcOH (195 mL) 중에 용해시키고, 120℃로 가열하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 반응물을 격렬한 교반에 의해 포화 NaHCO₃으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 추가로 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-123A (25.7 g, 97 mmol, 100%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2491] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.36 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 264/266 (M+H)⁺.

[2492] 중간체 I-123B: (2-아미노-3-브로모-5-클로로페닐)메탄올



[2493]

[2494] 중간체 I-123A (25.7 g, 97 mmol)를 THF (324 mL) 중에 용해시켰다. 수소화붕소리튬 (4.23 g, 194 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 모든 수소화붕소리튬이 용해하지 않아 진한 HCl을 조심스럽게 첨가하여 켄칭 과정을 빠르게 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-123B (23.9 g, 101 mmol, 100%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[2495] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.72 (br. s., 2H), 4.68 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.63 (t, J=5.8 Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 236/238 (M+H)⁺.

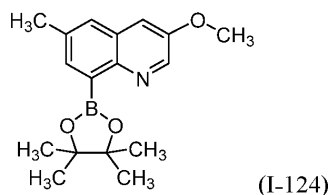
[2496] 중간체 I-123:

[2497] 중간체 I-123B (23.9 g, 101 mmol)를 CHCl₃ (674 mL) 중에 용해시켰다. 이산화망가니즈 (17.6 g, 202 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃로 가열하였다. 2일 동안 가열한 후, 추가의 이산화망가니즈 (17.6 g, 202 mmol)를 첨가하고, 가열을 계속하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-123 (22 g, 94 mmol, 93%)을 황색 고체로서 수득하였다:

[2498] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1H), 7.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.70 (br. s., 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, 화합물은 이온화하지 않았다.

[2499] 중간체 I-124:

[2500] 3-메톡시-6-메틸-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



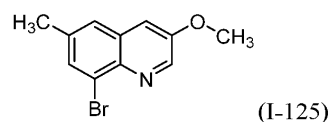
[2501]

[2502] 중간체 I-125 (183 mg, 0.726 mmol), 비스피나콜레이토디보론 (369 mg, 1.45 mmol), 아세트산칼륨 (178 mg, 1.82 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (47.4 mg, 0.058 mmol)을 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 건조 1,4-디옥산 (7.26 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130℃로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서 100% EtOAc에 이어서 DCM 중 0에서 20% MeOH까지의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-124 (108 mg, 0.36 mmol, 50%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[2503] LC-MS: 방법 H, RT = 0.80분, MS (ESI) m/z: 218.0 (관찰된 보론산, $\text{M}+\text{H}^+$).

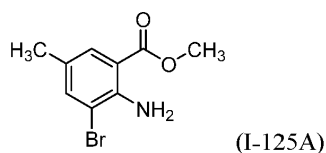
[2504] 중간체 I-125

[2505] 8-브로모-3-메톡시-6-메틸퀴놀린



[2506]

[2507] 중간체 I-125A: 메틸 2-아미노-3-브로모-5-메틸벤조에이트

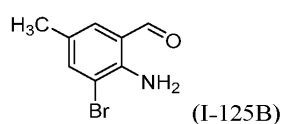


[2508]

[2509] 2-아미노-3-브로모-5-메틸벤조산 (3.8 g, 16.5 mmol)을 MeOH (33.0 mL) 중에 용해시켰다. 티오닐 클로라이드 (3.62 mL, 49.6 mmol)를 조심스럽게 적가하고, 반응 혼합물을 65℃로 가열하였다. 8일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc 중에 재용해시키고, 1 N NaOH, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-125A (3.38 g, 13.9 mmol, 84%)를 옐로우색 오일로서 수득하였다:

[2510] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.14 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 244/246 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[2511] 중간체 I-125B: (2-아미노-3-브로모-5-메틸페닐)메탄올



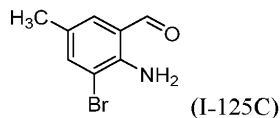
[2512]

[2513] 중간체 I-125A (3.38 g, 13.8 mmol)를 THF (46.2 mL) 중에 용해시켰다. 수소화붕소리튬 (0.603 g, 27.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃로 가열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 모든 수소화붕소리튬이 용해하지 않아 진한 HCl을 조심스럽게 첨가하여 켄칭 과정을 빠르게 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하

고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-125B (2.85 g, 13.2 mmol, 95%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[2514] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (br. s., 2H), 2.22 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z : 216/218 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2515] 중간체 I-125C: 2-아미노-3-브로모-5-메틸벤즈알데히드



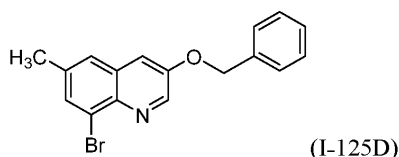
[2516]

[2517] 중간체 I-125B (2.85 g, 13.2 mmol)를 CHCl_3 (88 mL) 중에 용해시켰다.

[2518] 이산화망가니즈 (6.88 g, 79 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C 로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-125C (2.72 g, 12.7 mmol, 96%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2519] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H), 7.47 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.49 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.26분, MS (ESI) m/z : 214/216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2520] 중간체 I-125D: 3-(벤질옥시)-8-브로모-6-메틸퀴놀린

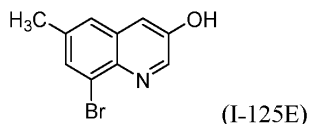


[2521]

[2522] 중간체 I-125C (2.72 g, 12.7 mmol), 2-(벤질옥시)아세트알데히드 (1.91 g, 12.7 mmol), 및 소듐 메톡사이드 (MeOH 중 0.5 M, 28.0 mL, 13.98 mmol)를 MeOH (50.8 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 희석하고, 진공 하에 부분적으로 농축하고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 220 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 40% EtOAc의 41분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-125D (1.86 g, 5.67 mmol, 45%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2523] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z : 328/330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2524] 중간체 I-125E: 8-브로모-6-메틸퀴놀린-3-올



[2525]

[2526] 중간체 I-125D (1.86 g, 5.67 mmol) 및 펜타메틸벤젠 (5.88 g, 39.7 mmol)를 DCM (113 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 삼염화붕소 (헵탄 중 1 M, 14.7 mL, 14.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 헥산 및 1 N HCl로 희석하고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. 수성 층은 LCMS에 따르면 여전히 생성물을 함유하였다. 수성 층을 대략 pH 7이 될 때까지 NaOH으로 중화시키고, 엄청난 양의 침전물이 형성되었다. 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하여 I-125E (829 mg, 3.48 mmol, 62%)를 회백색 고체로서 수득하였다:

[2527] ^1H NMR (400MHz, MeOH_d) δ 8.50 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H),

2.47 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.82분, MS (ESI) m/z: 238/240 (M+H)⁺.

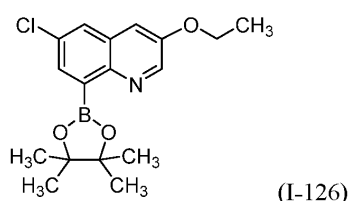
[2528] 중간체 I-125:

[2529] 중간체 I-125E (200 mg, 0.728 mmol), K₂CO₃ (302 mg, 2.18 mmol), 및 메틸 아이오다이드 (91 μl, 1.46 mmol)를 아세톤 (7.29 mL) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브에서 50℃로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-125 (207 mg, 0.82 mmol, 100%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[2530] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 252/254 (M+H)⁺.

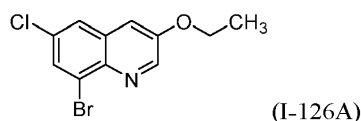
[2531] 중간체 I-126

[2532] 6-클로로-3-에톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



[2533]

[2534] 중간체 I-126A: 8-브로모-6-클로로-3-에톡시퀴놀린



[2535]

[2536] 중간체 I-122 (300 mg, 1.02 mmol), K₂CO₃ (422 mg, 3.05 mmol), 및 아이오도에탄 (163 μL, 2.03 mmol)을 아세톤 (10 mL) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브에서 50℃로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-126A (319 mg, 1.11 mmol, 100%)를 담황색 고체로서 수득하였다:

[2537] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.17 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.52 (t, J=7.0 Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 286/288 (M+H)⁺.

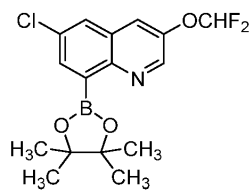
[2538] 중간체 I-126:

[2539] 중간체 I-126A (319 mg, 1.11 mmol), 비스피나콜레이트디보론 (565 mg, 2.23 mmol), 아세트산칼륨 (273 mg, 2.78 mmol), 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (72.7 mg, 0.089 mmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 건조 1,4-디옥산 (5.67 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130℃로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서 100% EtOAc에 이어서 DCM 중 0에서 20% MeOH의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-126 (114 mg, 0.343 mmol, 31%)을 갈색 고체로서 수득하였다:

[2540] LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 251.9 (관찰된 보론산 질량, M+H)⁺.

[2541] 중간체 I-127

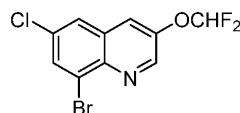
[2542] 6-클로로-3-(디플루오로메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



(I-127)

[2543]

[2544] 중간체 I-127A: 8-브로모-6-클로로-3-(디플루오로메톡시)퀴놀린



(I-127A)

[2545]

[2546] 중간체 I-122 (0.5 g, 1.7 mmol) 및 K_2CO_3 (1.17 g, 8.48 mmol)을 DMF (17 mL) 중에 현탁시키고, 100°C로 가열하였다. 이어서, 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트 (1.03 g, 6.78 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 50% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-127A (342 mg, 1.11 mmol, 66%)를 담황색 고체로서 수득하였다:

[2547] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.88-6.49 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z : 308/310 ($M+H$) $^+$.

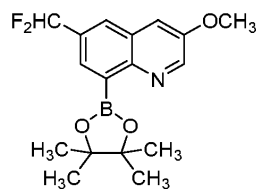
[2548] 중간체 I-127:

[2549] 중간체 I-127A (340 mg, 1.1 mmol), 비스피나콜레이토디보론 (560 mg, 2.2 mmol), 아세트산칼륨 (270 mg, 2.76 mmol), 및 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (72.0 mg, 0.088 mmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장한 다음, 건조 1,4-디옥산 (5.51 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130°C로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서 100% EtOAc에 이어서 DCM 중 0에서 20% MeOH의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-127 (175 mg, 0.492 mmol, 45%)을 갈색 고체로서 수득하였다:

[2550] LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z : 274.1 (관찰된 보론산 질량, $M+H$) $^+$.

[2551] 중간체 I-128

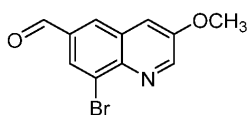
[2552] 6-(디플루오로메틸)-3-메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



(I-128)

[2553]

[2554] 중간체 I-128A: 8-브로모-3-메톡시퀴놀린-6-카르보알데히드



(I-128A)

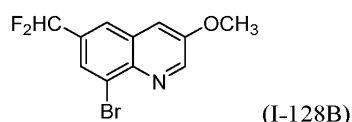
[2555]

[2556] 중간체 I-125 (152 mg, 0.602 mmol) 및 이산화셀레늄 (401 mg, 3.61 mmol)을 1,4-디옥산 (3.01 mL) 중에 현탁

시키고, 마이크로웨이브에서 180℃로 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 고체를 DCM 중에 현탁시키고, 불용성 물질을 흡인 여과에 의해 제거하여 중간체 I-128A (170 mg, 0.639 mmol, 100%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[2557] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.15 (s, 1H), 8.93 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.89분, MS (ESI) m/z : 266/268 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2558] 중간체 I-128B: 8-브로모-6-(디플루오로메틸)-3-메톡시퀴놀린



[2559]

[2560] 중간체 I-128A (50 mg, 0.188 mmol) 및 테옥소플루오르 (104 μL , 0.564 mmol)를 DCM (940 μL) 중에 용해시켰다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 조심스럽게 희석한 다음, DCM을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-128B (37 mg, 0.129 mmol, 68%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[2561] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.96-6.64 (t, $J=56$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z : 288/290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

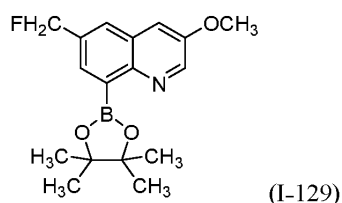
[2562] 중간체 I-128:

[2563] 중간체 I-128B (37 mg, 0.128 mmol), 비스피나콜레이토디보론 (65.2 mg, 0.257 mmol), 아세트산칼륨 (31.5 mg, 0.321 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (8.39 mg, 10.3 μmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 건조 1,4-디옥산 (642 μL)에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130℃로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-128을 수득하였다. 조 물질을 직접 후속 단계에 사용하였다:

[2564] LC-MS: 방법 H, RT = 0.80분, MS (ESI) m/z : 254.1 (관찰된 보론산 질량, $\text{M}+\text{H}$) $^+$.

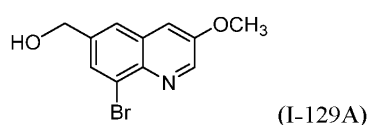
[2565] 중간체 I-129

[2566] 6-(플루오로메틸)-3-메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



[2567]

[2568] 중간체 I-129A: (8-브로모-3-메톡시퀴놀린-6-일)메탄올



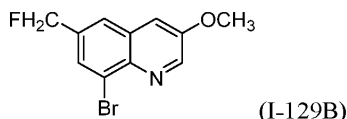
[2569]

[2570] 중간체 I-128A (50 mg, 0.188 mmol)를 MeOH (1.88 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 수소화붕소나트륨 (14.2 mg, 0.376 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수

로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-129A (38.6 mg, 0.144 mmol, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[2571] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.89 (t, $J=5.6$ Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.73분, MS (ESI) m/z : 268/270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2572] 중간체 I-129B: 8-브로모-6-(플루오로메틸)-3-메톡시퀴놀린



[2573]

[2574] 중간체 I-129A (38 mg, 0.142 mmol) 및 테옥소플루오르 (78 μL , 0.425 mmol)를 DCM (709 μL) 중에 용해시켰다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 조심스럽게 희석한 다음, DCM을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-129B (29 mg, 0.109 mmol, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[2575] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.62-5.48 (t, $J=48$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z : 270/272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

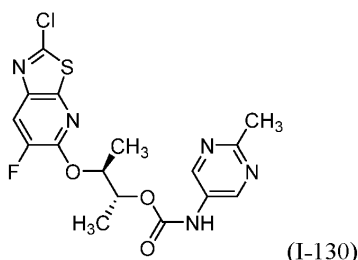
[2576] 중간체 I-129:

[2577] 중간체 I-129B (29 mg, 0.107 mmol), 비스피나콜레이토디보론 (54.5 mg, 0.215 mmol), 아세트산칼륨 (26.3 mg, 0.268 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (7.01 mg, 8.59 μmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 건조 1,4-디옥산 (537 μL)에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130 $^\circ\text{C}$ 로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-129를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다:

[2578] LC-MS: 방법 H, RT = 0.68분, MS (ESI) m/z : 236.1 (관찰된 보론산 질량, $\text{M}+\text{H}$) $^+$

[2579] 중간체 I-130

[2580] (2R,3S)-3-((2-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[2581]

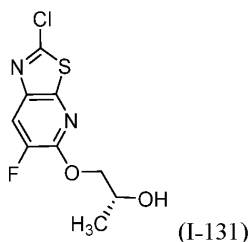
[2582] 중간체 I-72A (300 mg, 0.937 mmol)를 THF (18.7 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 포스겐 용액 (톨루엔 중 15%, 7.14 mL, 9.37 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, HIVAC에서 3시간 동안 저장하였다. 반응 혼합물을 THF (18.7 mL) 중에 용해시켰다. 2-메틸피리미딘-5-아민 (123 mg, 1.12 mmol) 및 피리딘 (758 μL , 9.37 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 I-130 (327 mg, 0.796 mmol, 85%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[2583] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.72 (br. s., 2H), 7.66 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.55 (br.

s., 1H), 5.14 (dd, J=6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 411.0 (M+H)⁺.

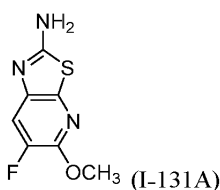
[2584] 중간체 I-131

[2585] (R)-1-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-올



[2586]

[2587] 중간체 I-131A: 6-플루오로-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민

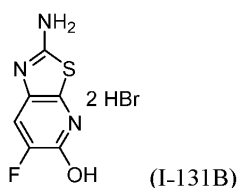


[2588]

[2589] 티오시안산칼륨 (0.738 g, 7.59 mmol)을 아세트산 (5 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민 (1.079 g, 7.59 mmol)을 아세트산 (1.667 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 적가하였다. 브로민 (0.782 mL, 15.18 mmol)을 아세트산 (1.667 mL) 중에 용해시키고, 반응에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1 N NaOH로 중화시켰다. 수용액을 EtOAc x3으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 I-131A (1.496 g, 7.51 mmol, 99% 수율)를 수득하였다.

[2590] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J=10.6 Hz, 1H), 5.14 (br. s., 2H), 4.03 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.65분, MS (ESI) m/z: 200.0 (M+H)⁺.

[2591] 중간체 I-131B: 2-아미노-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-올, 2히드로브로마이드

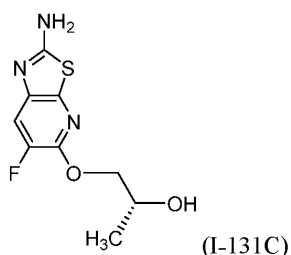


[2592]

[2593] 중간체 I-131A (0.500 g, 2.510 mmol)를 아세트산 중 HBr의 용액 (1.704 mL, 15.06 mmol, 33wt%) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 I-131B (0.88 g, 2.54 mmol, 101% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[2594] ¹H NMR (400MHz, MeOH₄) δ 7.66 (d, J=9.7 Hz, 1H) LC-MS: 방법 H, RT = 0.45분, MS (ESI) m/z: 186.1 (M+H)⁺.

[2595] 중간체 I-131C: (R)-1-((2-아미노-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-올



[2596]

[2597] 테트라히드로푸란 (23.05 ml) 중 중간체 I-131B (1.00g, 2.88 mmol)의 용액에 (R)-4-메틸-1,3,2-디옥사티올란 2,2-디옥시드 (0.478 g, 3.46 mmol)에 이어서 탄산칼륨 (1.195 g, 8.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안에 이어서 실온에서 48시간 동안 격렬히 교반하였다. 황산 (0.768 ml, 14.41 mmol)에 이어서 물 (0.156 ml, 8.65 mmol)을 반응에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 1 N NaOH 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 I-131C (0.284 g, 1.167 mmol, 40.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2598] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 5.09 (br. s., 2H), 4.40 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J=5.9$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.59분, MS (ESI) m/z : 244.1 (M+H) $^+$.

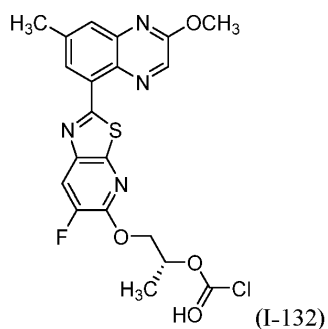
[2599] 중간체 I-131:

[2600] 염화구리 (II) (0.658 g, 4.89 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.582 ml, 4.89 mmol)를 MeCN (11.51 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 I-131C (0.700 g, 2.88 mmol)를 MeCN (17.27 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 이어서 염수로 희석하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 12 g 칼럼 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배로 이스코 상에서 정제하여 중간체 I-131 (0.698 g, 2.66 mmol, 92% 수율)를 수득하였다.

[2601] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 3.86-3.71 (m, 1H), 2.25 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 1.39-1.24 (m, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z : 263.0 (M+H) $^+$.

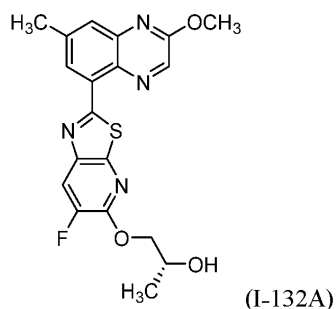
[2602] 중간체 I-132

[2603] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 카르보노 클로리데이트



[2604]

[2605] 중간체 I-132A: (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-올



[2606]

[2607]

중간체 I-9 (0.343 g, 1.142 mmol) 및 중간체 I-131 (0.300 g, 1.142 mmol)을 DMF (11.42 ml) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.056 g, 0.069 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.381 ml, 1.142 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 이스코에 의해 24g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 I-132A (0.223 g, 0.557 mmol, 48.8% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2608]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 4.55 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.38 (br. s., 2H), 4.13 (s, 4H), 2.65 (br. s., 3H), 1.35 (d, $J=5.9$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z : 401.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2609]

중간체 I-132:

[2610]

실온에서 THF (3 mL) 중 (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로 [5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-올 (0.098 g, 0.245 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스젠 (0.863 mL, 1.224 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 제거하고, 샘플을 진공 하에 밤새 두어 중간체 I-132 (0.113 g, 0.244 mmol, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 이 중간체를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2611]

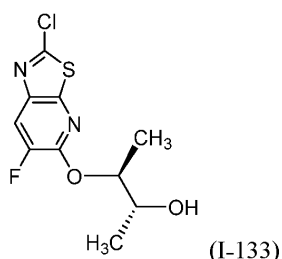
LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z : 463.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2612]

중간체 I-133

[2613]

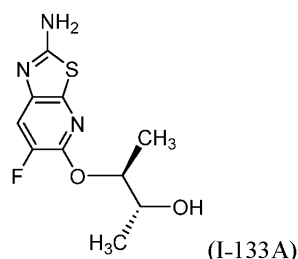
(2R,3S)-3-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-올



[2614]

[2615]

중간체 I-133A: (2R,3S)-3-((2-아미노-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 부탄-2-올



[2616]

[2617]

DMF (1729 μl) 중 중간체 I-131B (150 mg, 0.432 mmol)의 용액에 (4R,5R)-4,5-디메틸-1,3,2-디옥사티올란

2,2-디옥시드 (79 mg, 0.519 mmol)에 이어서 탄산칼륨 (179 mg, 1.297 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C 3시간 동안 교반한 다음, 실온에서 48시간 동안 격렬히 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 여과하였다. 생성된 용액을 감압 하에 농축시켜 암색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 THF (1729 μ l) 및 황산 (69.1 μ l, 1.297 mmol) 중에 용해시키고, 이어서 물 (23.36 μ l, 1.297 mmol)을 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 한 다음, 1 N NaOH 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 I-133A (0.11 g, 0.428 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2618] ^1H NMR (400MHz, MeOH_d) δ 7.42 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 1.33 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.63분, MS (ESI) m/z : 258.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2619] 중간체 I-133:

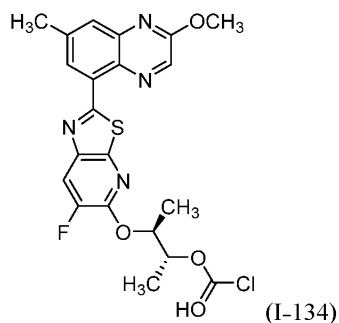
[2620] 염화구리 (II) (0.588 g, 4.37 mmol) 및 *t*-부틸 니트라이트 (0.589 ml, 4.96 mmol)를 MeCN (11.66 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 I-133A (0.750 g, 2.92 mmol)를 MeCN (17.49 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 이어서 염수로 희석하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜. 이스코 상에서 40 g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배에 의해 정제하여 중간체 I-133 (0.722 g, 2.61 mmol, 90% 수율)을 수득하였다.

[2621] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J=6.4$, 3.1 Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J=6.4$, 4.7, 3.2 Hz, 1H), 2.14 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.95,

[2622] MS (ESI) m/z : 277.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

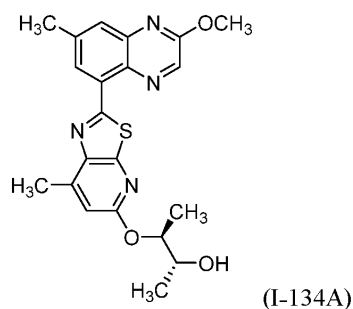
[2623] 중간체 I-134

[2624] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 카르보노클로리데이트



[2625]

[2626] 중간체 I-134A: (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-올



[2627]

[2628] 중간체 I-9 (0.067 g, 0.224 mmol) 및 중간체 I-133 (0.062 g, 0.224 mmol)을 DMF (2.241 ml) 중에

용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (10.98 mg, 0.013 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.075 mL, 0.224 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기하고, 이어서 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 40 g 칼럼을 사용하여 이스코 상에서 정제하여 중간체 I-134A (0.090 g, 0.219 mmol, 95%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2629] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.37 (dd, $J=6.4, 2.9$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J=6.6$ Hz, 5H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z : 415.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

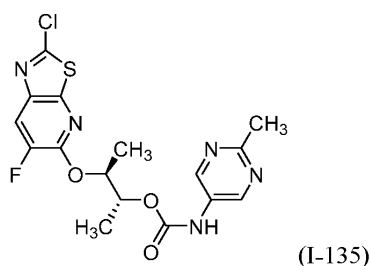
[2630] 중간체 I-134:

[2631] 실온에서 THF (3 mL) 중 중간체 I-134A (0.045 g, 0.109 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 용액 (0.383 mL, 0.543 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거하여 중간체 I-134 (0.052 g, 0.098 mmol, 90% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[2632] LC-MS: 방법 H, RT = 1.46분, MS (ESI) m/z : 477.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

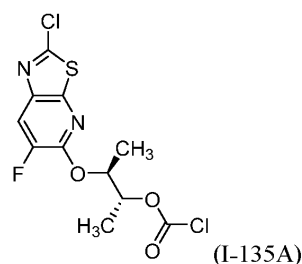
[2633] 중간체 I-135

[2634] (2R,3S)-3-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[2635]

[2636] 중간체 I-135A: (2R,3S)-3-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 부탄-2-일 카르보노클로리데이트



[2637]

[2638] 실온에서 THF (3 mL) 중 중간체 I-133 (0.030 g, 0.108 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 용액 (0.382 mL, 0.542 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거하여 중간체 I-135A (0.035 g, 0.103 mmol, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2639] LC-MS: 방법 H, RT = 1.46분, MS (ESI) m/z : 340.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[2640] 중간체 I-135:

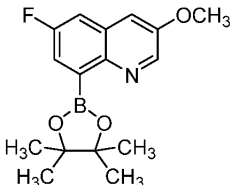
[2641] 2-메틸피리미딘-5-아민 (0.023 g, 0.206 mmol) 및 피리딘 (0.083 mL, 1.032 mmol)을 DCM 중 용해된 (2 mL) 이 용액에 DCM (1 mL) 중 용액으로서 중간체 I-135A (0.035 g, 0.103 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 I-135 (0.040 g, 0.097 mmol, 94%)를 수득

하였다.

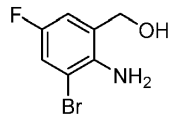
[2642] LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 412.0 (M+H)⁺.

[2643] 중간체 I-136

[2644] 6-플루오로-3-메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린

[2645]  (I-136)

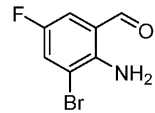
[2646] 중간체 I-136A: (2-아미노-3-브로모-5-플루오로페닐)메탄올

[2647]  (I-136A)

[2648] 메틸 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤조에이트 (0.910 g, 3.67 mmol)를 THF (12.23 ml) 중에 용해시켰다. LiBH₄ (0.160 g, 7.34 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-136A (0.799 g, 3.63 mmol, 99% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2649] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.20 (dd, J=7.7, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.52 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.89-1.69 (m, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z: 219.9 (M+H)⁺.

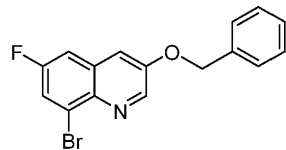
[2650] 중간체 I-136B: 2-아미노-3-브로모-5-플루오로벤즈알데히드

[2651]  (I-136B)

[2652] 중간체 I-136A (0.799 g, 3.63 mmol)를 CHCl₃ (24.21 ml) 중에 용해시켰다. 이산화망가니즈 (1.263 g, 14.52 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-136B (0.750 g, 3.44 mmol, 95%)를 수득하였다.

[2653] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 7.48 (dd, J=7.5, 2.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=7.9, 2.9 Hz, 1H), 6.55 (br. s., 2H).

[2654] 중간체 I-136C: 3-(벤질옥시)-8-브로모-6-플루오로퀴놀린

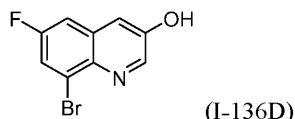
[2655]  (I-136C)

[2656] 중간체 I-136B (0.800 g, 3.67 mmol), 2-(벤질옥시)아세트알데히드 (0.551 g, 3.67 mmol), 및 소듐 메톡사이드 (8.07 ml, 4.04 mmol)를 MeOH (7.34 ml) 중에 용해시키고, 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 희석하고, 진공 하에 부분적으로 농축하고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세

척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 헥산 중 0-60% EtOAc의 구배로 용리시키면서 80 g 칼럼을 사용하여 이스코 상에서 정제하여 중간체 I-136C (0.363 g, 1.093 mmol, 30%)를 수득하였다.

[2657] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.1$, 2.6 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.45 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J=8.7$, 2.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.38분, MS (ESI) m/z : 331.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2658] 중간체 I-136D: 8-브로모-6-플루오로퀴놀린-3-올

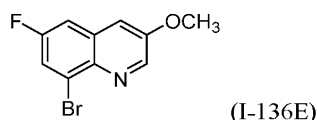


[2659]

[2660] 중간체 I-136C (0.363 g, 1.093 mmol) 및 펜타메틸벤젠 (1.134 g, 7.65 mmol)를 DCM (21.86 ml) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 삼염화붕소 (헵탄 중 1 M) (2.84 ml, 2.84 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 헥산 및 1 N HCl로 희석하고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 물 및 헥산으로 세척하여 중간체 I-136D (0.176 g, 0.727 mmol, 66.5% 수율)를 수득하였다:

[2661] ^1H NMR (400MHz, MeOH_d) δ 8.53 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.4$, 2.6 Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z : 241.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2662] 중간체 I-136E: 8-브로모-6-플루오로-3-메톡시퀴놀린



[2663]

[2664] 중간체 I-136D (0.095 g, 0.341 mmol), K_2CO_3 (0.141 g, 1.023 mmol), 및 메틸 아이오다이드 (0.043 ml, 0.682 mmol)를 아세톤 (3.41 ml) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브에서 50°C 로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-136E (0.060 g, 0.234 mmol, 68.7% 수율)를 수득하였다.

[2665] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (dd, $J=2.8$, 0.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.0$, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.8$, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z : 255.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2666] 중간체 I-136:

[2667] 중간체 I-136E (0.087 g, 0.340 mmol), BISPIN (0.173 g, 0.679 mmol), 아세트산칼륨 (0.083 g, 0.849 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.022 g, 0.027 mmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 1,4-디옥산 (3 ml)에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130°C 로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 I-136 (0.103 g, 0.170 mmol, 50%)을 수득하였다. 이 물질을 DMF 중에 용해시켜 mL 당 10 mg의 원액을 제조하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

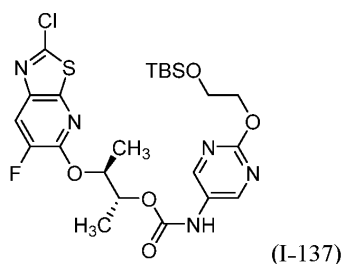
[2668] LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z : 221.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2669] LC/MS 중 보론산의 참조 질량.

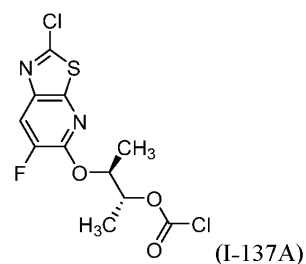
[2670] 중간체 I-137

[2671] (2R,3S)-3-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥

시)에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트



중간체 I-137A: (2R,3S)-3-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 부탄-2-일 카르보노클로리데이트



실온에서 THF (5 mL) 중 중간체 I-133 (0.100 g, 0.361 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 용액 (1.274 mL, 1.807 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거하여 중간체 I-137A (0.125 g, 0.369 mmol, 102% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 338.9 (M+H)⁺.

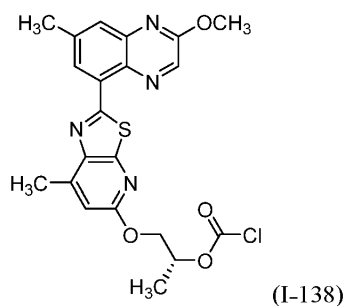
중간체 I-137:

2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)피리미딘-5-아민 (0.199 g, 0.737 mmol) 및 피리딘 (0.298 mL, 3.69 mmol)을 DCM 중 용해된 (2 mL) 이 용액에 DCM (1 mL) 중 용액으로서 중간체 I-137A (0.125 g, 0.369 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 I-137 (0.130 g, 0.227 mmol, 62%)을 수득하였다.

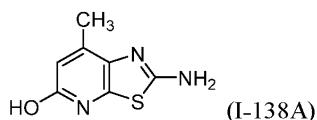
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.48 (br. s., 2H), 7.76 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=6.6, 2.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=6.6, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.90 (t, J=5.4 Hz, 2H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 572.1 (M+H)⁺.

중간체 I-138

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)프로판-2-일 카르보노클로리데이트



[2683] 중간체 I-138A: 2-아미노-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-올, 2히드로브로마이드

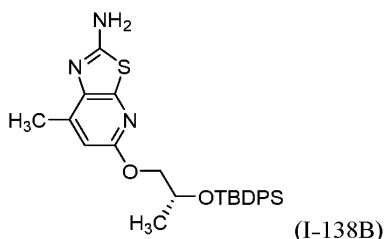


[2684]

[2685] 중간체 I-16B (0.500 g, 2.56 mmol)를 아세트산 중 HBr (1.738 mL, 15.37 mmol, 33wt%) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 I-138A (0.636, 1.854 mmol, 72.4% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[2686] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.66 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J=0.7$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.46분, MS (ESI) m/z : 182.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2687] 중간체 I-138B: (R)-5-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)프로폭시)-7-메틸티아졸로 [5,4-b]피리딘-2-아민

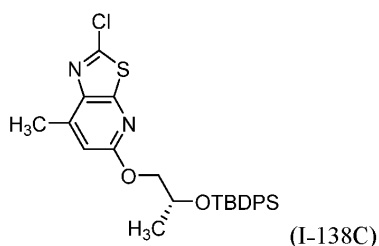


[2688]

[2689] 중간체 I-138A (0.500 g, 1.458 mmol)를 DMF (14.58 ml) 중에 용해시키고, Cs_2CO_3 (2.85 g, 8.75 mmol)을 첨가하고, 이어서 (R)-tert-부틸((1-아이오도프로판-2-일) 옥시)디페닐실란 (0.619 g, 1.458 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃에서 가열하고, 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 이스코에 의해 40 g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 I-138B (0.324 g, 0.678 mmol, 46.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2690] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (ddd, $J=8.0, 4.1, 1.5$ Hz, 4H), 7.42-7.28 (m, 6H), 6.32 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 5H), 2.45 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z : 478.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2691] 중간체 I-138C: (R)-5-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)프로폭시)-2-클로로-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘



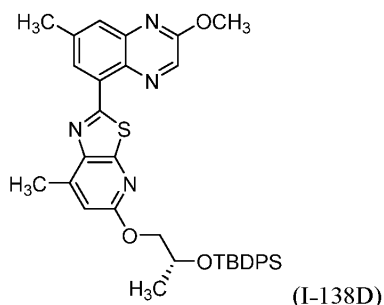
[2692]

[2693] 염화구리 (II) (0.155 g, 1.153 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.137 ml, 1.153 mmol)를 MeCN (2.71 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 I-138B (0.324 g, 0.678 mmol)를 MeCN (4.07 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 24 g 칼럼을 사용하여 이스코 상에서 헥산 중 0-100% EtOAc 구배로 정제하여 중간체 I-138C (0.222 g, 0.447 mmol, 65.8% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2694] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.64 (m, 4H), 7.44-7.28 (m, 6H), 6.42 (s, 1H), 4.34-4.09 (m, 3H), 2.56

(d, J=0.7 Hz, 3H), 1.18 (d, J=5.9 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.71분, MS (ESI) m/z: 497.2 (M+H)⁺.

[2695] 중간체 I-138D: (R)-5-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)프로폭시)-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘

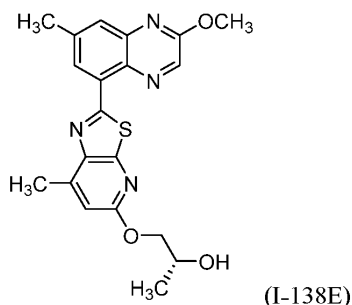


[2696]

[2697] 중간체 I-9 (0.052 g, 0.173 mmol) 및 중간체 I-138C (0.086 g, 0.173 mmol)를 DMF (1.730 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (8.48 mg, 10.38 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기하고, 이어서 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 이스코에 의해 24 g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 I-138D (0.055 g, 0.087 mmol, 50.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2698] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 7H), 6.47 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.40-4.24 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 2.74 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.19 (d, J=5.9 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, 화합물은 이온화하지 않았다.

[2699] 중간체 I-138E: (R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-올



[2700]

[2701] 중간체 I-138D (0.055 g, 0.087 mmol)를 THF (0.866 ml) 중에 용해시키고, TBAF (0.104 ml, 0.104 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하고, 감압 하에 농축하였다. 이스코 상에서 헥산 중 0-100% EtOAc 구배에 의해 12 g 칼럼 상에서 정제하여 중간체 I-138E (0.027 g, 0.068 mmol, 79% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2702] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.75 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.56-4.19 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.80 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.2 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.26분, MS (ESI) m/z: 397.2 (M+H)⁺.

[2703] 중간체 I-138:

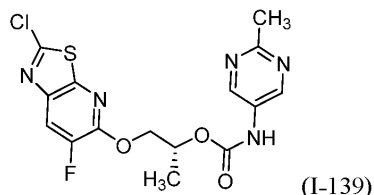
[2704] 실온에서 THF (3 mL) 중 중간체 I-138E (0.027 g, 0.068 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 용액 (0.240 mL, 0.341 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 제거하고, 샘플을 진공 하에 밤새 두어 중간체 I-138 (0.030 g, 0.065 mmol, 96% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 어떠한 정제

도 없이 사용하였다.

[2705] LC-MS: 방법 H, RT = 1.43분, MS (ESI) m/z: 459.1 (M+H)⁺.

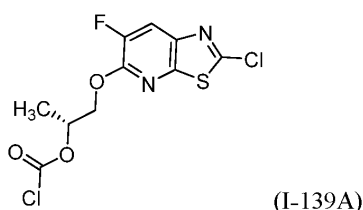
[2706] 중간체 I-139

[2707] (R)-1-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[2708]

[2709] 중간체 I-139A: (2R,3S)-3-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 카르보노클로리데이트



[2710]

[2711] 실온에서 THF (3 mL) 중 중간체 I-131 (0.030 g, 0.114 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 용액 (0.403 mL, 0.571 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거하여 중간체 I-139A (0.035 g, 0.108 mmol, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2712] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 325.0 (M+H)⁺.

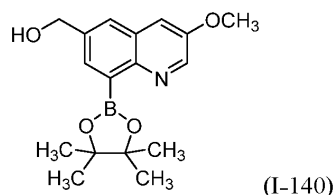
[2713] 중간체 I-139:

[2714] 2-메틸피리미딘-5-아민 (0.023 g, 0.215 mmol) 및 피리딘 (0.083 mL, 1.032 mmol)을 DCM 중 용해된 (2 mL) 이 용액에 DCM (1 mL) 중 용액으로서 중간체 I-139A (0.035 g, 0.108 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 I-139 (0.038 g, 0.096 mmol, 89%)를 수득하였다.

[2715] LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 398.0 (M+H)⁺.

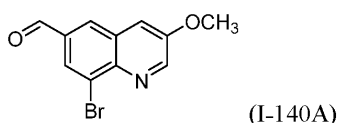
[2716] 중간체 I-140

[2717] (3-메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-6-일)메탄올



[2718]

[2719] 중간체 I-140A: 8-브로모-3-메톡시퀴놀린-6-카르브알데히드



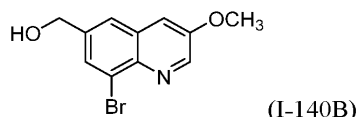
[2720]

[2721] 디옥산 (3.0 mL) 중 중간체 I-125 (0.050 g, 0.198 mmol) 및 이산화셀레늄 (0.132 g, 1.190 mmol)의 혼합물을

마이크로웨이브에서 180℃에서 9시간 동안 가열하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, EtOAc로 세척하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 헥산 중 0%에서 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 I-140A (0.051 g, 0.163 mmol, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 15% 출발 물질을 함유하였다. 추가 정제 없이 사용할 것이다.

[2722] LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z: 267.9 (M+H)⁺.

[2723] 중간체 I-140B: (8-브로모-3-메톡시퀴놀린-6-일)메탄올



[2724]

[2725] 중간체 I-140A (0.0502 g, 0.189 mmol)를 THF (1.887 ml) 중에 용해시키고, 수소화붕소나트륨 (7.14 mg, 0.189 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 I-140B (0.048 g, 0.179 mmol, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2726] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.89 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.91 (s, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.69분, MS (ESI) m/z: 269.9 (M+H)⁺.

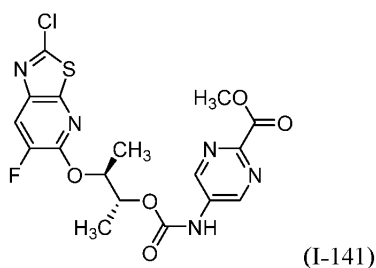
[2727] 중간체 I-140:

[2728] 중간체 I-140B (0.0524 g, 0.195 mmol), BISPIN (0.099 g, 0.391 mmol), 아세트산칼륨 (0.048 g, 0.489 mmol), 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.013 g, 0.016 mmol)을 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 1,4-디옥산 (3 ml) 중에 용해시키고 (확실히 밀봉된 병), 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 내에서 40분 (유지 시간 고정) 동안 130℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산에 용해시켜 상기 보론산 에스테르의 원액 10 mg/mL을 제공하였다. 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS에서의 보론산의 질량을 참조.

[2729] LC-MS: 방법 H, RT = 0.50분, MS (ESI) m/z: 234.0 (M+H)⁺.

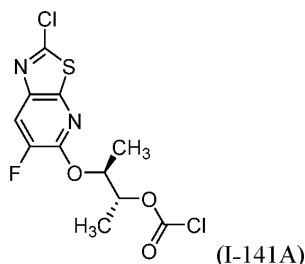
[2730] 중간체 I-141

[2731] 메틸 5-((((2R,3S)-3-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일) 옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



[2732]

[2733] 중간체 I-141A: (2R,3S)-3-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 부탄-2-일 카르보노클로리레이트



[2734]

[2735]

실온에서 THF (5 mL) 중 중간체 I-133 (0.058 g, 0.210 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 (0.739 mL, 1.048 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거하고, 중간체 I-141A (0.071 g, 0.209 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2736]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 339.1 (M+H)⁺.

[2737]

중간체 I-141:

[2738]

메틸 5-아미노피리미딘-2-카르복실레이트 (0.065 g, 0.425 mmol) 및 피리딘 (0.172 mL, 2.123 mmol)을 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 DCM (1 mL) 중 용액으로서 중간체 I-141A (0.072 g, 0.212 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 헥산 중 감압 하에 농축하였다. 0-100% EtOAc를 사용하여 이스코 상에서 정제하여 중간체 I-141 (0.066 g, 0.145 mmol, 68.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2739]

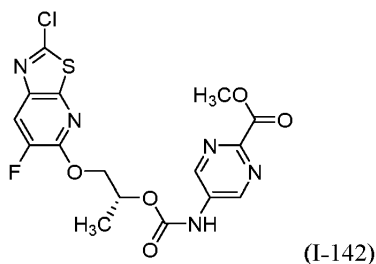
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 2H), 7.87 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.56 (dd, J=6.5, 2.8 Hz, 1H), 5.38-5.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 456.0 (M+H)⁺.

[2740]

중간체 I-142

[2741]

(R)-메틸 5-(((1-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일)옥시) 카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



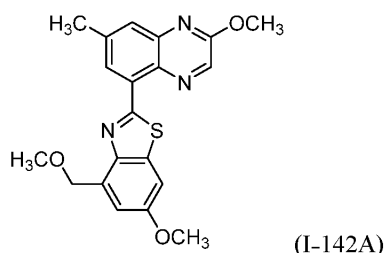
[2742]

[2743]

중간체 I-142A: (R)-1-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)

[2744]

프로판-2-일 카르보노클로리데이트



[2745]

[2746]

실온에서 THF (5 mL) 중 중간체 I-131 (0.058 g, 0.210 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스겐 (0.739 mL, 1.048 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거하여 중간체 I-142A (0.072 g, 0.221 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2747] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 325.1 (M+H)⁺.

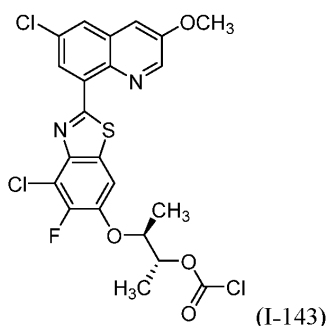
[2748] 중간체 I-142:

[2749] 메틸 5-아미노피리미딘-2-카르복실레이트 (0.068 g, 0.443 mmol) 및 피리딘 (0.179 mL, 2.214 mmol)을 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 DCM (1 mL) 중 용액으로서 중간체 I-142A (0.072 g, 0.221 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 헥산 중 감압 하에 농축하였다. 0-100% EtOAc를 사용하여 이스코 상에서 정제하여 I-142 (0.87 g, 0.197 mmol, 89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2750] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 2H), 7.89 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.42 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=11.9, 3.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=11.9, 6.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.6 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 442.0 (M+H)⁺.

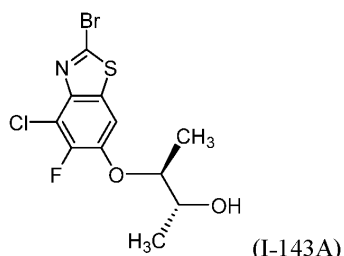
[2751] 중간체 I-143:

[2752] (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 카르보노클로리데이트



[2753]

[2754] 중간체 I-143A: (2R,3S)-3-((2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-올



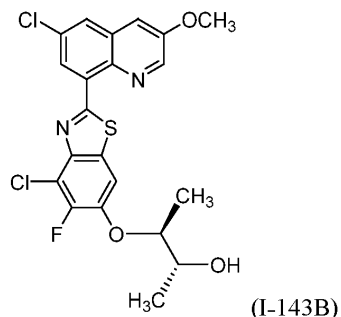
[2755]

[2756] THF (2.83 mL) 중 중간체 I-44 (0.200 g, 0.708 mmol)의 용액에 (4R,5R)-4,5-디메틸-1,3,2-디옥사티올란 2,2-디옥시드 (0.140 g, 0.920 mmol)에 이어서 탄산칼륨 (0.147 g, 1.062 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 65°C로 밤새 가열하였다. 조 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 진한 황산 (0.113 mL, 2.124 mmol)을 첨가하고, 이어서 물 (0.064 mL, 3.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 해동되도록 하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 mL 1.5 M K₂HPO₄로 켄칭하고, 100 mL EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 베이지색 고체를 수득하였으며, 이를 셀라이트 상에 건조 로딩하고, 이스코 (40g, 0-50% DCM/EtOAc)에 의해 정제하여 중간체 I-143A (0.145 g, 0.409 mmol, 57.8% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[2757] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=6.3, 3.4 Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 2.01 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.6 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.82분, MS (ESI) m/z: 353.9 (M+H)⁺.

[2758] 중간체 I-143B: (2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥

시)부탄-2-올



[2759]

[2760]

중간체 I-121 (149 mg, 0.467 mmol), 중간체 I-143A (145 mg, 0.467 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (20.52 mg, 0.028 mmol)를 디옥산 (8.523 mL) 및 Na_2CO_3 (2.104 mL, 4.21 mmol, 2 M) 중에 용해시키고, 오일 조에서 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 이스코 상에서 DCM 중 0-100% EtOAc를 사용하여 24g 칼럼 상에서 정제하여 중간체 I-143B (0.022 g, 0.047 mmol, 10.07% 수율)를 수득하였다:

[2761]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.40분, MS (ESI) m/z: 466.8 (M+H)⁺.

[2762]

중간체 I-143:

[2763]

실온에서 THF (5 mL) 중 중간체 I-143B (0.022 g, 0.047 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스젠 (0.166 mL, 0.235 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거하여 중간체 I-143 (0.025 g, 0.047 mmol, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2764]

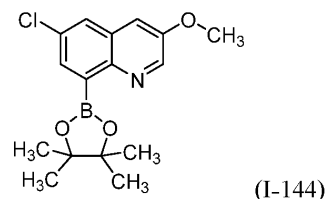
LC-MS: 방법 H, RT = 1.41분, MS (ESI) m/z: 530.8 (M+H)⁺.

[2765]

중간체 I-144

[2766]

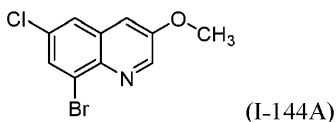
2-에톡시-7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴녹살린



[2767]

[2768]

중간체 I-144A: 5-브로모-2-에톡시-7-메틸퀴녹살린



[2769]

[2770]

중간체 I-1G (372 mg, 1.287 mmol)를 EtOH (10 mL) 중에 현탁시키고, 에탄올 중 21% 소듐 에톡사이드 (2 mL, 5.36 mmol)와 혼합하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 회전증발기로 제거하고, 잔류물을 EtOAc 20 mL 및 물 15 mL 중에 용해시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (10 mL x2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 (24 g 칼럼, 0-50% EtOAc/헥산 구배) 상에 로딩하여 중간체 I-144A (292 mg, 1.093 mmol, 85% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2771]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.85 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H) LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 269.1 (M+H)⁺.

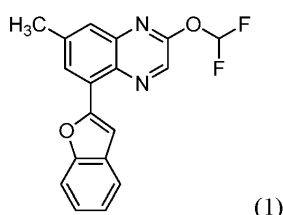
[2772] 중간체 I-144:

[2773] 밀봉된 튜브에서, 중간체 I-144A (290 mg, 1.086 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (551 mg, 2.171 mmol), 아세트산칼륨 (213 mg, 2.171 mmol)를 1,4-디옥산 (5 mL) 중에서 혼합하였다. 버블링 N₂로 10분 동안 탈기한 후, Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ 부가물 (44.3 mg, 0.054 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 120℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트에 로딩하였다. 이 스코 (40g 칼럼, 18분에 0-50% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 I-144 (0.311 g, 0.990 mmol, 91% 수율)를 수득하였다.

[2774] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.47 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.26 (br. s., 3H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z: 233.0 (M+H)⁺. 보론산의 참조 질량.

[2775] 실시예 1

[2776] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린



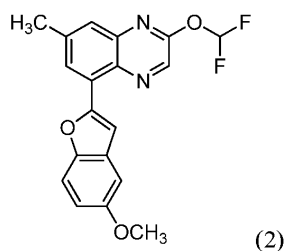
[2777]

[2778] 톨루엔 (1.8 mL) 및 EtOH (0.600 mL) 중 중간체 I-1G (40 mg, 0.138 mmol), 벤조푸란-2-일보론산 (28.0 mg, 0.173 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (6.78 mg, 8.30 μmol)의 혼합물을 아르곤으로 2.0분 동안 탈기하였다. 이 용액에 탄산나트륨 (2M, 0.121 mL, 0.242 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 DMSO/아세트니트릴 (6 mL/6 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 70 -100% B, 40 mL/분의 유량)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 1 (28 mg, 0.085 mmol, 61.4% 수율)을 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[2779] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.85 (t, JHF = 71.85 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=8.3, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 2.66 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -88.42 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.32분, MS (ESI) m/z: 327.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC (낮은 pH, 254 nm): 선파이어, RT = 12.62분, 100% 순도; 엑스브리지, RT = 8.29분, 99% 순도.

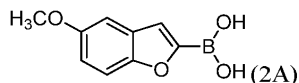
[2780] 실시예 2

[2781] 2-(디플루오로메톡시)-5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린



[2782]

[2783] 중간체 2A: (5-메톡시벤조푸란-2-일)보론산



[2784]

[2785] THF (4.0 mL) 중 5-메톡시벤조푸란 (188 mg, 1.269 mmol)에, -78℃에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (1.190 mL, 1.903 mmol)을 적가하였다. 용액은 미황색이 되었다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반한 다음, 트리이소프로필 보레이트 (0.737 mL, 3.17 mmol)를 첨가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반한 후, 냉각조를 제거하고, 교반을 실온에서 1.5시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl 3.0 mL로 켄칭하였다. 실온에서 25분 동안 교반한 후, 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름/한 방울의 MeOH 중에 용해시키고, 4 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 2분 동안 헥산으로 용리시킨 다음, 0%에서 60%의 10분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 2A (170 mg, 0.886 mmol, 69.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2786] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 7.41 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.45분, MS (ESI) m/z : 149.0 (M-B(OH)_2) $^+$.

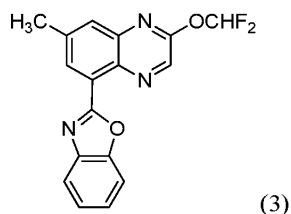
[2787] 실시예 2:

[2788] 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL) 중 중간체 I-1G (22 mg, 0.076 mmol), 중간체 2A (18.26 mg, 0.095 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (4.97 mg, 6.09 μ mol)의 혼합물을 아르곤으로 2.0분 동안 탈기시켰다. 이 용액에 탄산나트륨 (2M, 0.067 mL, 0.133 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 30분 동안 가열한 다음, EtOAc/물로 희석하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 잔류물을 DMSO/MeOH (6 mL/4 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 70 -100% B, 40 mL/분의 유량)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 2 (15 mg, 0.042 mmol, 54.8% 수율)를 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[2789] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.21 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -87.80 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.27분, MS (ESI) m/z : 357.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (낮은 pH, 254 nM): 선파이어, RT = 12.92분, 99% 순도; 엑스브리지, RT = 9.70분, 99% 순도.

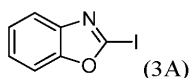
[2790] 실시예 3

[2791] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]옥사졸



[2792]

[2793] 중간체 3A: 2-아이오도벤조[d]옥사졸



[2794]

[2795] -10℃로 냉각된 THF (0.5 mL) 중 브로민화마그네슘 (52 mg, 0.282 mmol)에 헥산 중 1.6 N n-BuLi (0.530 mL, 0.847 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -10℃ 내지 0℃에서 1.0시간 동안 교반하였다. THF (0.5 mL) 중

벤조[d]옥사졸 (101 mg, 0.847 mmol)을 첨가하고, 갈색 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반하였다. THF (0.5 mL) 중 아이오딘 (79 mg, 0.311 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 10% Na₂S₂O₃으로 켄칭하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 0% 내지 30%의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 3A (47 mg, 0.192 mmol, 67.9% 수율)를 고체로서 수득하였다.

[2796] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.67-7.60 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.73분, MS (ESI) m/z: 246.0 (M+H)⁺.

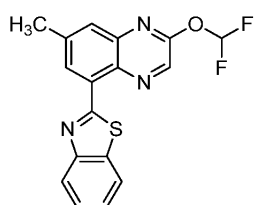
[2797] 실시예 3:

[2798] 중간체 I-1 (31 mg, 0.092 mmol), 중간체 3A (29.4 mg, 0.120 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (6.03 mg, 7.38 μmol)에 톨루엔 (0.9 mL) 및 EtOH (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플라싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.101 mL, 0.203 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 110℃에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 40-100% B, 40 mL/분의 유량)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 3 (27 mg, 0.082 mmol, 89% 수율)을 백색 동결건조물로서 수득하였다.

[2799] ¹H NMR (500MHz, 아세토니트릴-d₃) 8.74 (br. s., 1H), 8.32 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.71 (t, JHF = 71.53 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 2.69 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 아세토니트릴-d₃) δ -90.12 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 40에서 100% B. RT = 1.81분, MS (ESI) m/z: 328.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC (낮은 pH, 254 nM): 선파이어, RT = 9.41분, 99% 순도; 엑스브리지, RT = 7.19분, 99% 순도.

[2800] 실시예 4

[2801] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



(4)

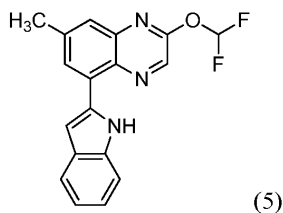
[2802]

[2803] 마이크로웨이브 반응관에 디클로로비스(클로로-디-tert-부틸포스핀)팔라듐 (1.118 mg, 2.076 μmol), Cu(Xantphos)I (6.39 mg, 8.30 μmol), 탄산세슘 (85 mg, 0.259 mmol), 벤조[d]티아졸 (0.017 mL, 0.156 mmol) 및 중간체 I-1G (30 mg, 0.104 mmol)를 채웠다. 톨루엔 (1.0 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 100℃에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 60-100% B, 40 mL/분의 유량)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 4 (2.2 mg, 6.34 μmol, 6.11% 수율)를 백색 동결건조물로서 수득하였다.

[2804] ¹H NMR (500MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 8.84 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.87 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (t, JHF = 71.82 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 아세토니트릴-d₃) δ -90.06 (s, 2F); LC-MS: 방법 H, 50에서 100% B. RT = 1.93분, MS (ESI) m/z: 344.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC (낮은 pH, 254 nM): 선파이어, RT = 12.49분, 100% 순도; 엑스브리지, RT = 9.38분, 99% 순도.

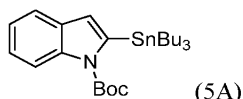
[2805] 실시예 5

[2806] 2-(디플루오로메톡시)-5-(1H-인돌-2-일)-7-메틸퀴놀살린



[2807]

[2808] 중간체 5A: tert-부틸 2-(트리부틸스탄닐)-1H-인돌-1-카르복실레이트



[2809]

[2810] THF (12 mL) 중 디이소프로필아민 (0.984 mL, 6.90 mmol)에, -78℃에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (4.32 mL, 6.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 다음에, tert-부틸 1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.935 mL, 4.60 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 트리부틸주석 클로라이드 (1.489 mL, 5.52 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안에 이어서 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 키텔하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 0% 내지 30%의 18분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 5A (2.1 g, 4.15 mmol, 90% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2811] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.98-7.94 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.74-6.69 (m, 1H), 1.71 (s, 9H), 1.58-1.49 (m, 7H), 1.33 (sxt, J=7.3 Hz, 6H), 1.11-1.06 (m, 5H), 0.89 (t, J=7.4 Hz, 9H); LC-MS: 방법 A, 60에서 100% B. RT = 1.86분, MS (ESI) m/z: 관찰되지 않음.

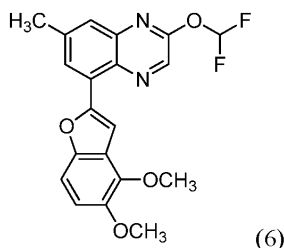
[2812] 실시예 5:

[2813] 톨루엔 (1.2 mL) 중 중간체 5A (65.7 mg, 0.130 mmol) 및 중간체 I-1G (30 mg, 0.104 mmol)의 용액을 아르곤으로 3분 동안 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (6.00 mg, 5.19 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 125℃에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 단지 15% 전환율을 나타내었다. 이어서, 추가의 양의 중간체 5A (65.7 mg, 0.130 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (6.00 mg, 5.19 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 125℃에서 추가의 1.0시간 동안 가열하였다. 톨루엔을 진공 하에 제거하였다. 4.0 디옥산 중 N HCl (2.076 mL, 8.30 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 50 -100% B, 40 mL/분의 유량)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 5 (5.0 mg, 0.014 mmol, 13.92% 수율)를 황색 동결건조물로서 수득하였다.

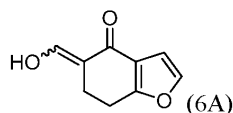
[2814] ¹H NMR (500MHz, 아세트니트릴-d₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.71 (t, JHF = 71.82 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.23 (ddd, J=8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 아세트니트릴-d₃) δ -90.04 (s, 2F); LC-MS: 방법 H, 0에서 100% B. RT = 1.88분, MS (ESI) m/z: 326.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC (방법 A): 선과이어, RT = 11.54분, 99% 순도; 엑스브리지, RT = 9.21분, 90% 순도.

[2815] 실시예 6

[2816] 2-(디플루오로메톡시)-5-(4,5-디메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린



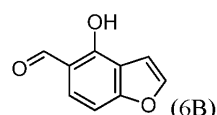
[2817]
[2818] 중간체 6A: 5-(히드록시메틸렌)-6,7-디히드로벤조푸란-4(5H)-온



[2819]
[2820] 0℃에서 THF (25 mL) 중 수소화나트륨 (1.175 g, 29.4 mmol) 및 수소화칼륨 (0.098 g, 0.734 mmol)에 에틸 포르메이트 (2.99 mL, 36.7 mmol)를 첨가하고, 이어서 THF (5.0 mL) 중 6,7-디히드로벤조푸란-4(5H)-온 (1.0 g, 7.34 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하고, 50℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0℃로 냉각시키고, 3.0 mL MeOH/물로 켄칭하고, pH를 1.0 N HCl을 사용하여 7로 조정하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 6A (1.36 g, 8.28 mmol, 113% 수율)를 황색 액체로 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR은 1: 7의 비율 중 케토 및 엔올 형태의 혼합물을 나타내었다.

[2821] 엔올 형태: (500MHz, 클로로포름-d)의 ¹H NMR δ 7.39-7.36 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.74 (d, J=2.2 Hz, 1H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.68 (td, J=7.0, 0.8 Hz, 2H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.19 및 1.35분, MS (ESI) m/z: 165.0 (M+H)⁺.

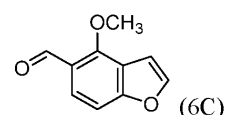
[2822] 중간체 6B: 4-히드록시벤조푸란-5-카르브알데히드



[2823]
[2824] 디옥산 중 DDQ (2.074 g, 9.14 mmol)의 현탁액 (6.0 mL)에 디옥산 (7.0 mL) 중 중간체 6A (1.2 g, 7.31 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 이를 EtOAc로 희석하고, 15분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 클로로포름으로 연화처리하고, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시키고, 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 0% 내지 40%의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 6B (0.66 g, 4.07 mmol, 55.7% 수율)를 미갈색 고체로서 수득하였다.

[2825] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 12.01 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.2, 0.8 Hz, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.65분, MS (ESI) m/z: 163.0 (M+H)⁺.

[2826] 중간체 6C: 4-메톡시벤조푸란-5-카르브알데히드

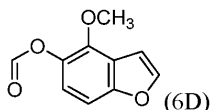


[2827]

[2828] DMF (6.0 mL) 중 중간체 6B (0.66 g, 4.07 mmol)에 탄산칼륨 (1.547 g, 11.19 mmol)에 이어서 아이오도메탄 (0.445 mL, 7.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 회석하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 6C (0.68 g, 3.86 mmol, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2829] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 10.51 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.08 (dd, $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.62분, MS (ESI) m/z : 177.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2830] 중간체 6D: 4-메톡시벤조푸란-5-일 포르메이트

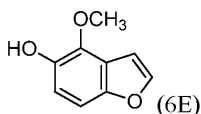


[2831]

[2832] 디클로로메탄 (4.0 mL) 중 중간체 6C (0.31 g, 1.760 mmol)의 교반 용액에 mCPBA (0.557 g, 2.420 mmol)를 첨가하였다. 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 트리플루오로아세트산 (0.136 mL, 1.760 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반하였다. 티오아황산나트륨 (10%, 1.0 mL)을 첨가하여 반응물을 퀀칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 6D (0.34 g, 1.769 mmol, 101% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2833] LC-MS: 방법 A, RT = 1.53분, MS (ESI) m/z : 215.0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[2834] 중간체 6E: 4-메톡시벤조푸란-5-올

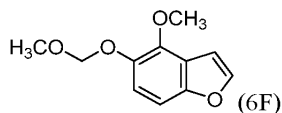


[2835]

[2836] MeOH (5.0 mL) 중 중간체 6D (0.34 g, 1.769 mmol)에 탄산칼륨 (0.428 g, 3.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반되도록 하였다. MeOH을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 0% 내지 40%의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 6E (0.22 g, 1.340 mmol, 76% 수율)를 점성 오일로서 수득하였다.

[2837] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.40분, MS (ESI) m/z : 187.0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[2838] 중간체 6F: 4-메톡시-5-(메톡시메톡시)벤조푸란



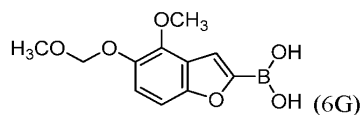
[2839]

[2840] 0°C에서 DMF (4.0 mL) 중 중간체 6E (0.21 g, 1.279 mmol)에 수소화나트륨 (0.070 g, 1.759 mmol, 미네랄 중 60%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물은 진청색으로 변화하였다. 클로로메틸 메틸 에테르 (0.136 mL, 1.791 mmol)를 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 물, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 0% 내지 30%

의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 6F (0.24 g, 1.153 mmol, 90% 수율)를 수득하였다.

[2841] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.56 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.91 (dd, $J=2.2$, 0.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.70분, MS (ESI) m/z : 231.0 ($M+H$) $^+$.

[2842] 중간체 6G: (4-메톡시-5-(메톡시메톡시)벤조푸란-2-일)보론산

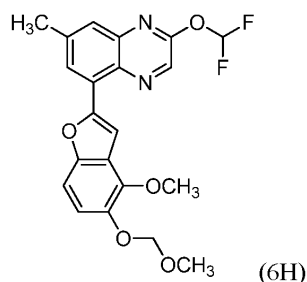


[2843]

[2844] THF (4.0 mL) 중 중간체 6F (0.236 g, 1.133 mmol)에, -78°C 에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (1.240 mL, 1.984 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반한 다음, 트라이소프로필 보레이트 (0.790 mL, 3.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 냉각조를 제거하여 실온으로 1.0시간 동안 가온되도록 하였다. TLC 및 HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl 4.0 mL로 켄칭하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 4 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 5%로 2분 동안에 이어서 5% 내지 85%로부터의 5분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 6G (0.23 g, 0.913 mmol, 81% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2845] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.39 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.72 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.42분, MS (ESI) m/z : 177.0.

[2846] 중간체 6H: 2-(디플루오로메톡시)-5-(4-메톡시-5-(메톡시메톡시)벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴놀살린

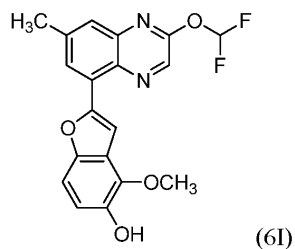


[2847]

[2848] 톨루엔 (1.8 mL) 및 EtOH (0.600 mL) 중 중간체 I-1G (30 mg, 0.104 mmol), 중간체 6G (32.7 mg, 0.130 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.93 mg, 7.26 μmol)의 혼합물을 아르곤으로 2.0분 동안 탈기시켰다. 이 용액에 탄산나트륨 (2M, 0.104 mL, 0.208 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 100°C 에서 30분 동안 가열하고, 이 시간에 HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 DMSO/아세트니트릴 (2 mL/3 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 50-100% B; RT = 9.5분)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 6H (26 mg, 0.060 mmol, 57.8% 수율)를 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[2849] ^1H NMR (500MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=1.9$, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (t, $J_{\text{HF}} = 71.80$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 아세트니트릴- d_3) δ -90.01 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.19분, MS (ESI) m/z : 417.1 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선과이어, RT = 12.38분, 99% 순도; 엑스브리지, RT = 9.66분, 94% 순도.

[2850] 중간체 6I: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메톡시벤조푸란-5-올



[2851]

[2852] THF (1.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 중간체 6H (16 mg, 0.038 mmol)에 6.0 N HCl (0.640 mL, 3.84 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 이를 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 6I (13 mg, 0.035 mmol, 91% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2853] ^1H NMR (500MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.53 (br. s., 1H), 4.14 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 아세토니트릴- d_3) δ -89.92 (br. s., 2F); LC-MS: 방법 A, RT = 1.86분, MS (ESI) m/z : 373.0 (M+H) $^+$.

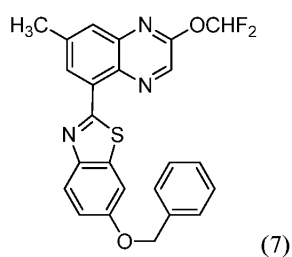
[2854] 실시예 6:

[2855] 실온에서 DMF (0.8 mL) 중 중간체 6I (13 mg, 0.035 mmol) 및 탄산세슘 (28.4 mg, 0.087 mmol)의 교반 용액에 아세토니트릴 (0.03 mL) 중 메틸 아이오다이드 (3.82 μl , 0.061 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.2 N HCl (2.0 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 60-100% B; RT = 8.5분)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 6 (9.5 mg, 0.024 mmol, 68.3% 수율)을 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[2856] ^1H NMR (500MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.24 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (t, $J_{\text{HF}} = 71.80$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 아세토니트릴- d_3) δ -90.01 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.15분, MS (ESI) m/z : 387.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선파이어, RT = 12.88분, 100% 순도; 엑스브리지, RT = 10.21분, 96% 순도.

[2857] 실시예 7

[2858] 6-(벤질옥시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[2859]

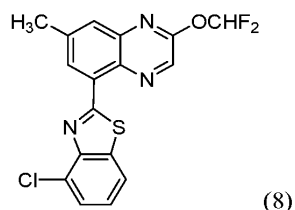
[2860] 실온에서 DMF (0.6 mL) 중 중간체 I-4D (10 mg, 0.028 mmol) 및 탄산세슘 (22.67 mg, 0.070 mmol)의 교반 용액에 아세토니트릴 (0.03 mL) 중 벤질 브로마이드 (5.79 μl , 0.049 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.2 N

HCl (2.0 mL)로 캔칭하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D), 10분에 걸쳐 55-95% B에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 7 (12.1 mg)을 수득하였다.

[2861] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.73 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.90 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.26 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.67 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, 0에서 100% B. RT = 3.33분, MS (ESI) m/z : 450.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

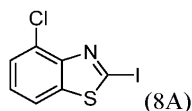
[2862] 실시예 8

[2863] 4-클로로-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[2864]

[2865] 중간체 8A: 4-클로로-2-아이오도벤조[d]티아졸



[2866]

[2867] 10°C (빙수로 냉각됨)에서 아세토니트릴 중 4-클로로벤조[d]티아졸-2-아민 (0.66 g, 3.57 mmol) 및 p-TSA 1수화물 (2.040 g, 10.72 mmol)의 현탁액 (16 mL)에 물 (4 mL) 중 아질산나트륨 (0.493 g, 7.15 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (1.483 g, 8.94 mmol)의 용액을 25분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10°C에서 10분 동안 교반하고, 실온으로 가온되도록 하고, 주말 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 중탄산나트륨 (pH를 9.0), 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름/톨루엔/ MeOH 중에 용해시키고, 40 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 0% 내지 30%의 18분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 8A (0.571 g, 1.932 mmol, 54.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2868] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.77 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.94분, MS (ESI) m/z : 296.0 및 298.0 ($M+H$) $^+$.

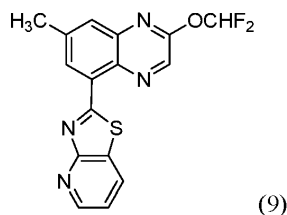
[2869] 실시예 8:

[2870] 중간체 I-1 (16 mg, 0.048 mmol), 중간체 8A (20 mg, 0.067 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (3.0 mg, 3.67 μmol)에 톨루엔 (1.2 mL) 및 EtOH (0.4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.052 mL, 0.105 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 110°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS를 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 55-90% B, 10분에 걸침)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 8 (4.2 mg)을 수득하였다.

[2871] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.79 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 0에서 100% B. RT = 3.66분, MS (ESI) m/z : 378.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

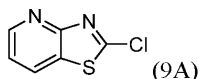
[2872] 실시예 9

[2873] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[4,5-b]피리딘



[2874]

[2875] 중간체 9A: 2-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘



[2876]

[2877] 디클로로메탄 중 티아졸로[4,5-b]피리딘-2-티올 (343 mg, 2.039 mmol)의 슬러리 (0.5 mL)에 술푸릴 클로라이드 (3.32 mL, 40.8 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 50℃에서 2.0시간 동안, 및 실온에서 밤새 교반하였다. 황색 현탁액에 빙수를 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하여 과량의 술푸릴 클로라이드를 분해하였다. EtOAc 및 4.0 N NaOH를 첨가하여 pH를 10-12로 조정하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 5%로 3분 동안에 이어서 5% 내지 60%로부터의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 9A (265 mg, 1.553 mmol, 76% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2878] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (dd, $J=5.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z : 171 및 173 ($M+H$) $^+$.

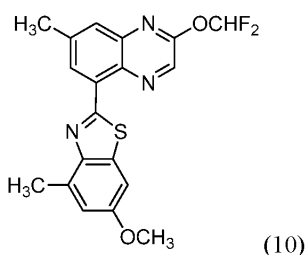
[2879] 실시예 9:

[2880] 중간체 I-1 (17 mg, 0.051 mmol), 중간체 9A (11.22 mg, 0.066 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (3.30 mg, 4.05 μmol)에 톨루엔 (0.9 mL) 및 EtOH (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.056 mL, 0.111 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 수집하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 40-90% B, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 9 (11.2 mg)를 수득하였다.

[2881] ^1H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.93 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (dd, $J=4.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 0에서 100% B. RT = 2.59분, MS (ESI) m/z : 345.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 95%.

[2882] 실시예 10

[2883] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[2884]

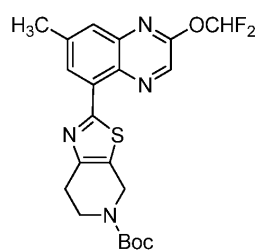
[2885] 중간체 I-1 (25 mg, 0.074 mmol), 중간체 I-3 (24 mg, 0.093 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포

스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (4.86 mg, 5.95 μmol)에 톨루엔 (1.2 mL) 및 EtOH (0.4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.082 mL, 0.164 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 110°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. EtOAc/염수를 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 DMF (3.5 mL) 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 60-100% B, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 10 (15 mg)을 수득하였다.

[2886] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (t, JHF = 71.89 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.66분, MS (ESI) m/z: 388.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

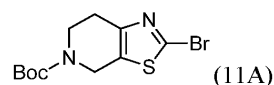
[2887] 실시예 11

[2888] tert-부틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트



[2889]

[2890] 중간체 11A: tert-부틸 2-브로모-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트



[2891]

[2892] tert-부틸 니트라이트 (0.181 mL, 1.371 mmol)를 건조 아세트니트릴 (3.0 mL) 중 브로민화구리 (II) (297 mg, 1.332 mmol)에 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 건조 아세트니트릴 중 tert-부틸 2-아미노-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.783 mmol)의 현탁액 (4.0 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 아세트니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 0% 내지 50%의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 11A (85 mg, 0.266 mmol, 34.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2893] ^1H NMR (500MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 4.56 (t, J=1.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.86분, MS (ESI) m/z: 319.0 및 321.0 (M+H) $^+$.

[2894] 실시예 11:

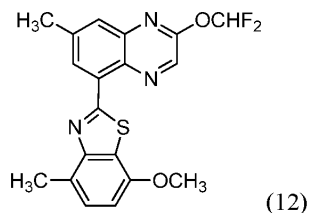
[2895] 중간체 I-1 (30 mg, 0.089 mmol), 중간체 11A (34.2 mg, 0.107 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.83 mg, 7.14 μmol)에 톨루엔 (2.1 mL) 및 EtOH (0.7 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.098 mL, 0.196 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 정제용 LC/MS (방법 D)에 의해 정제하여 실시예 11 (23.4 mg, 0.052 mmol, 57.9% 수율)을 수득하였다:

[2896] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.69 (t,

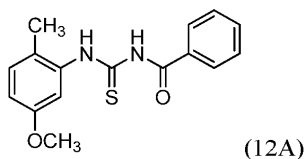
JHF = 71.80 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.83 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.51분, MS (ESI) m/z: 449.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[2897] 실시예 12

[2898] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



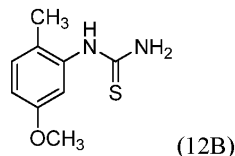
[2899]
[2900] 중간체 12A: N-((5-메톡시-2-메틸페닐)카르바모티오일)벤즈아미드



[2901]
[2902] 아세톤 중 5-메톡시-2-메틸아닐린 (1.47 g, 10.72 mmol)의 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (1.924 g, 11.79 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 아세톤을 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 EtOAc/헥산 (1:4)로 연화처리하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 12A (3.1 g, 10.32 mmol, 96% 수율)를 녹색 고체로서 수득하였다.

[2903] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 12.33 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.11분, MS (ESI) m/z: 301(M+H)⁺.

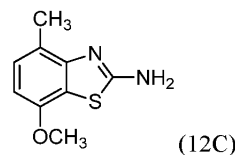
[2904] 중간체 12B: 1-(5-메톡시-2-메틸페닐)티오우레아



[2905]
[2906] 70℃에서 가열된 THF (20 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 중간체 12A (3.1 g, 10.32 mmol)의 용액에 4.0 N NaOH (7.74 mL, 31.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 두었다. THF 및 MeOH을 진공 하에 제거하였다. 이어서, 조 생성물을 물 중에 현탁시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 공기 중에 건조시킨 다음, 고진공 하에 건조시켜 중간체 12B (1.6 g, 8.15 mmol, 79% 수율)를 고체로서 수득하였다.

[2907] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.3, 2.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 197.0 (M+H)⁺.

[2908] 중간체 12C: 7-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-아민

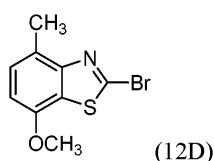


[2909]

[2910] 실온에서 AcOH 중 중간체 12B (1.43 g, 7.29 mmol)의 현탁액 (20 mL)에 아세토니트릴 (15 mL) 중 벤질트리메틸 암모늄 트리브로마이드 (2.84 g, 7.29 mmol)를 적가하였다 (15분). 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 대부분의 용매를 진공 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, pH를 1.0 N NaOH를 사용하여 8로 조정하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물의 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 12C (1.42 g, 7.31 mmol, 100% 수율)를 고체로서 수득하였다. ^1H NMR 및 HPLC는 > 90% 순도를 나타내었다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2911] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.09 (dd, J=8.1, 0.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 195.0 (M+H) $^+$.

[2912] 중간체 12D: 2-브로모-7-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[2913]

[2914] Tert-부틸 니트라이트 (0.225 mL, 1.699 mmol)를 아세토니트릴 (5.0 mL) 중 브로민화구리 (II) (354 mg, 1.586 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 아세토니트릴 (3.0 mL) 중 중간체 12C (220 mg, 1.133 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 출발 물질 내지 목적 모노-브로모 및 바람직하지 않은 디-브로모 생성물의 완전한 전환을 나타내었다. 아세토니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 0% 내지 20%의 18분 구배로 용리시켰다. TLC는 2종의 생성물이 이스코 칼럼에 의해 분리되지 않음을 나타냈다. 이어서, 조 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 10분, RT = 7.0분에 50-100% B)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 12D (120 mg, 0.465 mmol, 41.0% 수율)를 수득하였다.

[2915] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.22 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.65 (d, J=0.8 Hz, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.17분, MS (ESI) m/z: 258.0 및 260.0 (M+H) $^+$.

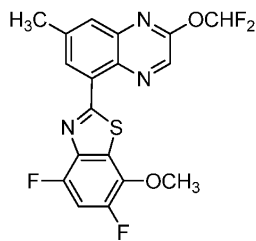
[2916] 실시예 12:

[2917] 중간체 I-1 (20 mg, 0.059 mmol), 중간체 12D (19.97 mg, 0.077 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (3.89 mg, 4.76 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.074 mL, 0.149 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 125°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 DMF (4.0 mL) 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 60-100% B, 25분에 걸침)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 12 (2.5 mg)를 수득하였다.

[2918] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.81 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (t, JHF = 71.53 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.77분, MS (ESI) m/z: 388.0 (M+H) $^+$.

[2919] 실시예 13

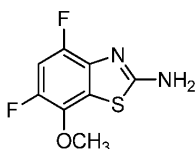
[2920] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,6-디플루오로-7-메톡시벤조[d]티아졸



(13)

[2921]

[2922] 중간체 13A: 4,6-디플루오로-7-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



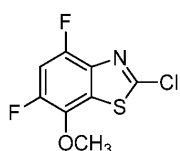
(13A)

[2923]

[2924] 아세트니트릴 (6 mL) 중 2,4-디플루오로-5-메톡시아닐린 (270 mg, 1.697 mmol)에 티오시안산암모늄 (194 mg, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 아세트니트릴 (3.0 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (662 mg, 1.697 mmol)를 첨가하였다 (10분). 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름/MeOH 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 5%로 3분 동안에 이어서 5% 내지 75%로부터의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 13A (240 mg, 1.110 mmol, 65.4% 수율)를 연한색 고체로서 수득하였다.

[2925] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 6.98 (dd, $J=12.1, 10.5$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=1.7$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 메탄올- d_4) δ -132.46 (s, 1F), -139.29 (s, 1F); LC-MS: 방법 A, RT = 1.54분, MS (ESI) m/z : 217.0 (M+H) $^+$.

[2926] 중간체 13B: 2-클로로-4,6-디플루오로-7-메톡시벤조[d]티아졸



(13B)

[2927]

[2928] 40°C에서 아세트니트릴 (6.0 mL) 중 구리 (II) 클로라이드 (82 mg, 0.611 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (0.087 mL, 0.661 mmol)를 첨가한 다음, 중간체 13A (110 mg, 0.509 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1.0시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하도록 두었다. 이를 EtOAc로 희석하고, 0.5 HCl, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 13B (12 mg, 0.051 mmol, 10.01% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2929] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.07 (dd, $J=12.1, 9.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=2.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름- d) δ -125.09 (s, 1F), -130.33 (s, 1F); LC-MS: 방법 A, RT = 2.01분, MS (ESI) m/z : 236.0 및 238.0 (M+H) $^+$.

[2930] 실시예 13:

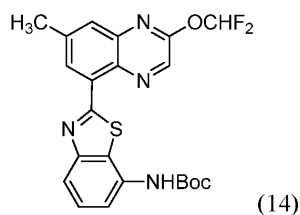
[2931] 중간체 I-1 (12 mg, 0.036 mmol), 중간체 13B (11.36 mg, 0.048 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (2.332 mg, 2.86 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.045 mL, 0.089 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 125°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하

고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 70-100% B; RT= 9.0분)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 13 (2.0 mg, 4.84 μ mol, 13.55% 수율)을 수득하였다.

[2932] ^1H NMR (500MHz, 아세토니트릴- d_3) δ 8.84 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.91 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=12.0, 10.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 아세토니트릴- d_3) δ -89.97 (s, 2F), -127.74 (s, 1F), -133.31 (s, 1F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.30분, MS (ESI) m/z: 410.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선파이어, RT = 13.23분, 99% 순도; 엑스브리지, RT = 8.56분, 99% 순도.

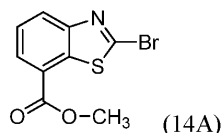
[2933] 실시예 14

[2934] tert-부틸 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일) 카르바메이트



[2935]

[2936] 중간체 14A: 메틸 2-브로모벤조[d]티아졸-7-카르복실레이트

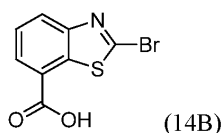


[2937]

[2938] Tert-부틸 니트라이트 (1.111 mL, 8.40 mmol)를 건조 아세토니트릴 (15 mL) 중 브로민화구리 (II) (1.770 g, 7.92 mmol)에 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 건조 아세토니트릴 (15 mL) 중 메틸 2-아미노벤조[d]티아졸-7-카르복실레이트 (1.0 g, 4.80 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 50℃에서 45분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 아세토니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 14A (1.2 g, 4.41 mmol, 92% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2939] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 8.19 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.02분, MS (ESI) m/z: 272.0 274.0 (M+H) $^+$.

[2940] 중간체 14B: 2-브로모벤조[d]티아졸-7-카르복실산



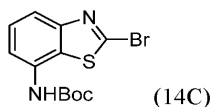
[2941]

[2942] THF (12 mL) 중 중간체 14A (0.64 g, 2.352 mmol)의 용액에 물 (4.0 mL) 중에 용해시킨 수산화리튬 1수화물 (0.296 g, 7.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5N HCl (20 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 14B (0.60 g, 2.325 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2943] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.8

Hz, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.76분, MS (ESI) m/z: 258.0 및 260.0 (M+H)⁺.

[2944] 중간체 14C: tert-부틸 (2-브로모벤조[d]티아졸-7-일)카르바메이트



[2945]

[2946] THF 중 중간체 14B (80 mg, 0.310 mmol)의 현탁액 (2.0 mL)에 TEA (0.065 mL, 0.465 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 내지 투명한 용액으로 변화하였다. 이 용액에 EtOAc 중 트리메틸실릴 아지드 (0.045 mL, 0.341 mmol) 및 T3P 50wt% (0.203 mL, 0.341 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, tert-부탄올 (0.039 mL, 0.403 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2.0시간 동안 가열하였다. 추가의 2.0 당량의 트리에틸아민 및 3 당량의 t-BuOH을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 8.0시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 0% 내지 30%의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 14C (36 mg, 0.109 mmol, 35.3% 수율)를: 백색 고체로서 수득하였다.

[2947] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.79 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 6.48 (br. s., 1H), 1.58 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.99분, MS (ESI) m/z: 329.0 및 331.0 (M+H)⁺.

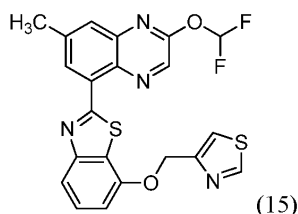
[2948] 실시예 14:

[2949] 중간체 I-1 (28 mg, 0.083 mmol), 중간체 14C (32.9 mg, 0.100 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.44 mg, 6.66 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.104 mL, 0.208 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 35분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 4 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 0% 내지 30%의 10분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 조 생성물 20 mg을 수득하였다. 이 조 생성물을 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 60 -100% B; RT = 8.5분)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 14 (11 mg, 28% 수율)를 수득하였다.

[2950] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (t, JHF = 71.53 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.62 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.00분, MS (ESI) m/z: 459.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC (방법 A): 선과 이어, RT = 11.9분, 100% 순도; 엑스브리지, RT = 7.46분, 97% 순도.

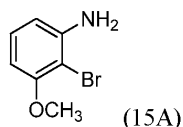
[2951] 실시예 15

[2952] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(티아졸-4-일메톡시)벤조[d]티아졸



[2953]

[2954] 중간체 15A: 2-브로모-3-메톡시아닐린

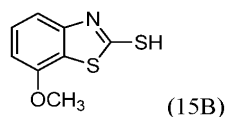


[2955]

[2956] EtOH 중 2-브로모-1-메톡시-3-니트로벤젠 (3.90 g, 16.81 mmol) 및 철 분말 (2.82 g, 50.4 mmol)의 현탁액 (50 mL)에 진한 HCl (3.08 mL, 37.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 2.0시간 동안 가열하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 중탄산나트륨 중에 현탁시켰다. 불용성 물질을 습윤 셀라이트의 여과 내지 패드에 의해 제거하였다. 여과물의 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 15A (3.25 g, 16.09 mmol, 96% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2957] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.08 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 202.0 및 204.0 (M+H) $^+$.

[2958] 중간체 15B: 7-메톡시벤조[d]티아졸-2-티올

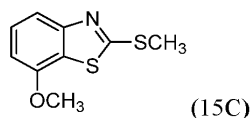


[2959]

[2960] DMF (20 mL) 중 중간체 15A (3.25 g, 16.09 mmol) 및 칼륨 0-에틸 카르보노디티오에이트 (6.45 g, 40.2 mmol)의 용액을 아르곤 하에 135℃에서 6.0시간 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 30 mL 1.0 N HCl의 20 mL 물에 이어서 첨가로 희석하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시킨 다음, 톨루엔 (3X)으로 체이싱하여 중간체 15B (3.1 g, 15.71 mmol, 98% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2961] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.77 (br. s., 1H), 7.38 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.63분, MS (ESI) m/z: 198.0(M+H) $^+$.

[2962] 중간체 15C: 7-메톡시-2-(메틸티오)벤조[d]티아졸

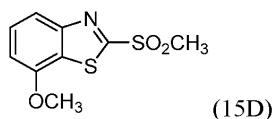


[2963]

[2964] 실온에서 DMF (40 mL) 중 중간체 15B (2.01 g, 10.19 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (3.52 g, 25.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (0.796 mL, 12.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였으며, 이 때 HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 이를 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 15C (2.2 g, 10.41 mmol, 102% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[2965] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.0, 0.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.00분, MS (ESI) m/z: 212.0 (M+H) $^+$.

[2966] 중간체 15D: 7-메톡시-2-(메틸술폰닐)벤조[d]티아졸



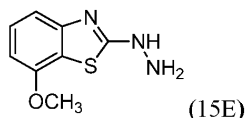
[2967]

[2968] MeOH (100 mL) 중에 용해시킨 중간체 15C의 용액 (2.2 g, 10.41 mmol)에 물 (100 mL) 중에 현탁된 옥손의 용액

(19.20 g, 31.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 디메틸 술피드 (4.62 mL, 62.5 mmol)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 실온에서 45분 동안 교반한 후, 메탄올을 진공 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc/물로 회석하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 수집하였다. 유기 층을 물 (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 15D (2.5 g, 10.28 mmol, 99% 수율)를 연한색 고체로서 수득하였다.

[2969] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.83 (dd, $J=8.3$, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.42 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.55분, MS (ESI) m/z : 243.9 (M+H) $^+$.

[2970] 중간체 15E: 2-히드라지닐-7-메톡시벤조[d]티아졸

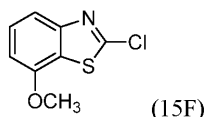


[2971]

[2972] EtOH 중 중간체 15D (2.5 g, 10.28 mmol)의 현탁액 (15 mL)에 히드라진 1수화물 (15.55 mL, 308 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2분 동안 초음파처리하고, 오일 조에서 100°C에서 1.0시간 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 MeOH 중에 재용해시키고, MeOH을 진공 하에 제거하였다. 이어서, 이 조에 빙냉수 (6.0 mL)를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 30분 동안 공기 중에서 건조시킨 다음, 고진공 하에 밤새 중간체 15E (1.67 g, 8.55 mmol, 83% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[2973] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.17 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=8.0$, 0.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=8.3$, 0.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.32 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, 0에서 100% B. RT = 1.15분, MS (ESI) m/z : 196.0 (M+H) $^+$.

[2974] 중간체 15F: 2-클로로-7-메톡시벤조[d]티아졸

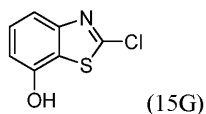


[2975]

[2976] 둥근-바닥 플라스크 내에서 디클로로메탄 (8.0 mL) 중에 중간체 15E (1.6 g, 8.19 mmol)에 티오닐 클로라이드 (8.37 mL, 115 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 사전-가열된 오일 조에서 55°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 티오닐 클로라이드를 EtOAc로 1회 체이싱하고, 진공 하에 제거하여 황색 고체를 수득하였다. 고체를 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 15F (1.6 g, 8.01 mmol, 98% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2977] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.36 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.98분, MS (ESI) m/z : 199.9 201.9 (M+H) $^+$.

[2978] 중간체 15G: 2-클로로벤조[d]티아졸-7-올



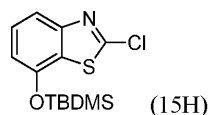
[2979]

[2980] 염화알루미늄 (2.67 g, 20.03 mmol)을 톨루엔 (40 mL) 중 중간체 15F (1.6 g, 8.01 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. HPLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (30 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서

건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 EtOAc/헥산 (1:3)로 연화처리하였다. 침전물을 수집하여 중간체 15G (1.3 g)를 수득하였다. 여과물을 농축시키고, 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 5%로 2분 동안에 이어서 5% 내지 50%로부터의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 추가의 생성물 (96 mg)을 수득하였다.

[2981] LC-MS: 방법 A, RT = 1.66분, MS (ESI) m/z: 186.0 및 188.0 (M+H)⁺.

[2982] 중간체 15H: 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-클로로벤조[d]티아졸

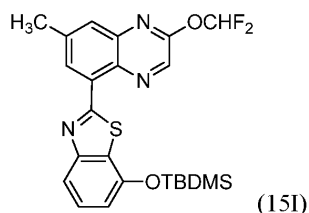


[2983]

[2984] DMF (20 mL) 중 중간체 15G (1.39 g, 7.49 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (1.467 g, 9.73 mmol) 및 이미다졸 (0.892 g, 13.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 중간체를 0%에서 15%의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 15H (2.14 g, 7.14 mmol, 95% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[2985] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.60 (dd, J=8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.29 (s, 6H); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.38분, MS (ESI) m/z: 300.0 및 302.0 (M+H)⁺.

[2986] 중간체 15I: 7-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸

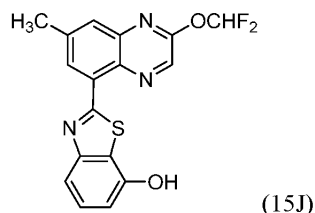


[2987]

[2988] 중간체 I-1 (1.05 g, 3.12 mmol), 중간체 15H (1.077 g, 3.59 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (0.128 g, 0.156 mmol)에 톨루엔 (9 mL), EtOH (3 mL) 및 탄산나트륨 (2M, 3.12 mL, 6.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 135℃에서 70분 동안 가열하였다. HPLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과에 의해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 톨루엔/클로로포름 중에 용해시키고, 80 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 0% 내지 75%의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 15I (0.98 g, 2.069 mmol, 66.2% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[2989] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.68 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=7.8, 0.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.35 (s, 6H); ¹⁹F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.74 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 80에서 100% B. RT = 2.41 분, MS (ESI) m/z: 474.0 (M+H)⁺.

[2990] 중간체 15J: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-올



[2991]

[2992] 실온에서 THF (15 mL) 중 중간체 15I (1.96 g, 4.14 mmol)의 용액에 아세트산 (0.521 mL, 9.10 mmol)을 첨가하고, 이어서 THF 중 1.0 N TBAF (4.97 mL, 4.97 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였으며, 이 때 HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 (2X), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 EtOAc/헥산 (1:4)로 연화처리하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 중간체 15J (1.40 g, 3.893 mmol, 94.0% 수율)를 수득하였다. 여과물을 추가로 농축시키고, 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 5%-50% EtOAc로 12분에 걸쳐 용리시키면서 정제하여 추가의 생성물 (60 mg)을 수득하였다.

[2993] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.72 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (t, $J_{\text{HF}} = 71.80$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=7.7, 0.6$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 메탄올- d_4) δ -91.07 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 1.68분, MS (ESI) m/z : 360.0 (M+H) $^+$.

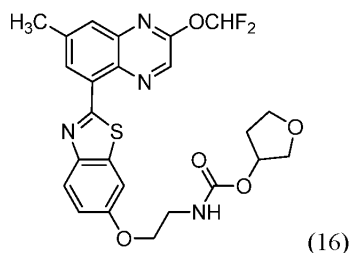
[2994] 실시예 15:

[2995] THF (1.0 mL) 중 4-히드록시메틸 티아졸 (24.03 mg, 0.209 mmol) 및 DIAD (0.041 mL, 0.209 mmol)의 용액을 중간체 15J의 혼합물 (25 mg, 0.070 mmol)에 적가하고, THF (0.5 mL) 중 트리페닐포스핀 (36.5 mg, 0.139 mmol)을 65°C에서 가열하였다. 첨가의 종료 시, HPLC 및 LCMS는 생성물로의 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMSO/아세토니트릴 (2 mL/1 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 65 -100% B; RT = 7.2분)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 15 (10 mg, 0.022 mmol, 31.2% 수율)를 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[2996] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 8.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.69 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.49 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J=0.6$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름- d) δ -89.74 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 1.94분, MS (ESI) m/z : 457.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선파이어, RT = 11.07분, 99% 순도; 엑스브리지, RT = 7.14분, 99% 순도.

[2997] 실시예 16

[2998] 테트라히드로푸란-3-일 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트



[2999]

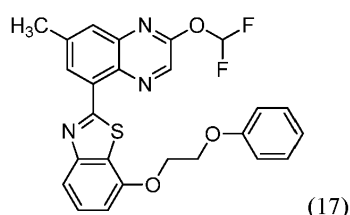
[3000] 디클로로메탄 (0.6 mL) 중 THF-3-올 (8.21 mg, 0.093 mmol)의 교반 용액에 톨루엔 중 20% 포스젠 (0.078 mL, 0.149 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 수득된 클로로포르메이트를 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 디클로로메탄 (0.6 mL) 중 중간체 I-4 (15

mg, 0.037 mmol) 및 TEA (0.026 mL, 0.186 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 아세트니트릴/DMSO (1 mL/0.5 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 60 -100% B; RT = 6분)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 16 (3.0 mg, 5.69 μ mol, 15.27% 수율)을 수득하였다.

[3001] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (t, JHF = 71.53 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.35-5.24 (m, 2H), 4.18 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.99-3.86 (m, 3H), 3.69 (q, J=5.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.20 (dd, J=14.2, 6.2 Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.77 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, RT = 2.31분, MS (ESI) m/z: 517.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선파이어, RT = 8.80 분, 98% 순도; 엑스브리지, RT = 5.64분, 98% 순도.

[3002] 실시예 17

[3003] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-(2-페녹시에톡시)벤조[d]티아졸



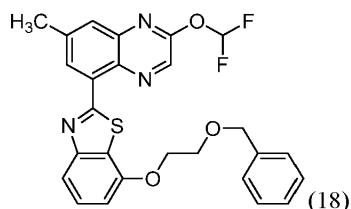
[3004]

[3005] THF (1.0 mL) 중 2-페녹시에탄올 (20.76 mg, 0.150 mmol) 및 DIAD (0.029 mL, 0.150 mmol)의 용액을 중간체 15J의 혼합물 (18 mg, 0.050 mmol)에 적가하고, THF (0.5 mL) 중 트리페닐포스핀 (26.3 mg, 0.100 mmol)을 65 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열하였다. 첨가의 종료 시, HPLC 및 LCMS는 생성물로의 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMSO/아세트니트릴 (1 mL/1 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 80 -100% B; RT = 8분)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 17 (13 mg, 0.026 mmol, 52.5% 수율)을 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[3006] ^1H NMR (500MHz, 메탄올-d $_4$) δ 8.66 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.0 Hz, 2H), 6.95-6.89 (m, 3H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 4.41-4.36 (m, 2H), 2.59 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 메탄올-d $_4$) δ -93.93 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.35분, MS (ESI) m/z: 480.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선파이어, RT = 5.27분, 97% 순도; 엑스브리지, RT = 2.99분, 97% 순도.

[3007] 실시예 18

[3008] 7-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일) 벤조[d]티아졸



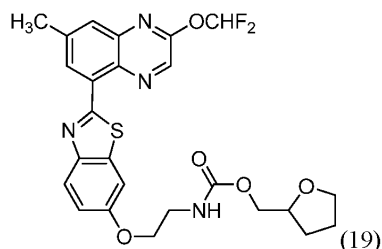
[3009]

[3010] THF (1.0 mL) 중 2-(벤질옥시)에탄올 (22.87 mg, 0.150 mmol) 및 DIAD (0.029 mL, 0.150 mmol)의 용액을 중간체 15J의 혼합물 (18 mg, 0.050 mmol)에 적가하고, THF (0.5 mL) 중 트리페닐포스핀 (26.3 mg, 0.100 mmol)을 65 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열하였다. 첨가의 종료 시, HPLC 및 LCMS는 생성물로의 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 DMSO/아세트니트릴 (1 mL/1 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 65 -100% B; RT = 7.2분)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 18 (5.0 mg, 9.83 μ mol, 19.62% 수율)을 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[3011] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.87 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.84 (dd, J=2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 2.72 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.74 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.33분, MS (ESI) m/z: 494.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선파이어, RT = 5.58분, 96% 순도; 엑스브리지, RT = 3.01분, 98% 순도.

[3012] 실시예 19

[3013] (테트라히드로푸란-2-일)메틸 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트



[3014]

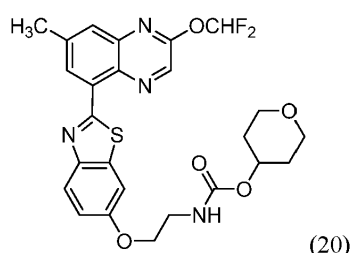
[3015] 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 (THF-2-일)메탄올 (0.194 mL, 1.997 mmol)의 용액에 톨루엔 중 포스젠, 20% (3.15 mL, 5.99 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 클로로포르메이트 (0.32 g, 1.944 mmol, 97% 수율)를 무색 액체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3016] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 중간체 I-4 (15 mg, 0.037 mmol)의 용액에 DIEA (0.052 mL, 0.298 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 상기 수득된 클로로포르메이트 (18.40 mg, 0.112 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 아세토니트릴/DMSO (1 mL/1.0 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 60-100% B; RT = 6.5분)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 19 (14 mg, 0.026 mmol, 68.7% 수율)를 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[3017] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.73 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 4.25 (dd, J=11.3, 3.0 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 3H), 4.03 (dd, J=11.1, 7.6 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.69 (q, J=5.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.77 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 1.88분, MS (ESI) m/z: 531.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선파이어, RT = 4.06분, 97% 순도; 엑스브리지, RT = 3.02분, 97% 순도.

[3018] 실시예 20

[3019] 테트라히드로-2H-피란-4-일 (2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트



[3020]

[3021] 디클로로메탄 중 테트라히드로-2H-피란-4-올 (0.196 mL, 2.056 mmol) 및의 용액 (2.0 mL)에 톨루엔 중 포스젠,

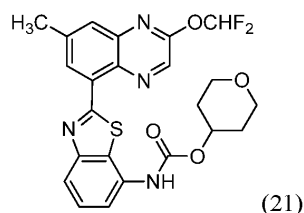
20% (3.25 mL, 6.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 클로로포르메이트 (0.33 g, 2.005 mmol, 98% 수율)를 무색 액체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3022] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 중간체 I-4 (15 mg, 0.037 mmol)의 용액에 DIEA (0.052 mL, 0.298 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 클로로포르메이트 (18.40 mg, 0.112 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 아세트니트릴/DMSO (1 mL/1.0 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 60 -100% B; RT = 6.5분)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 20 (4.0 mg, 7.39 μ mol, 19.82% 수율)을 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[3023] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.19 (t, J=5.1 Hz, 3H), 3.99-3.93 (m, 4H), 3.70 (q, J=5.3 Hz, 3H), 3.58 (t, J=9.5 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.98 (d, J=10.7 Hz, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -89.78 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 1.86분, MS (ESI) m/z: 531.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선과이어, RT = 4.09분, 97% 순도; 엑스브리지, RT = 3.04분, 98% 순도.

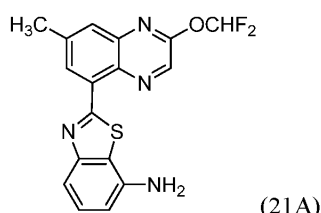
[3024] 실시예 21

[3025] 테트라히드로-2H-피란-4-일 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-7-일)카르바메이트



[3026]

[3027] 중간체 21A: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-아민



[3028]

[3029] 에틸 아세테이트 (1.0 mL) 및 MeOH 중 실시예 14 (90 mg, 0.196 mmol)의 현탁액 (1.0 mL)에 4.0 디옥산 중 N HCl (2.454 mL, 9.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 50-100% B; RT = 6분)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에서 밤새 두어 용매를 제거하였다. TFA를 EtOAc에 재용해시켜 제거하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 용매의 증발 및 동결건조시킨 후, 중간체 21A (47 mg, 0.125 mmol, 63.5% 수율)를 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[3030] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (t, JHF = 71.80 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, 40에서 100% B. RT = 1.60분, MS (ESI) m/z: 359.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선과이어, RT = 5.54분, 95% 순도; 엑스브리지, RT = 4.54분, 95% 순도.

[3031] 실시예 21:

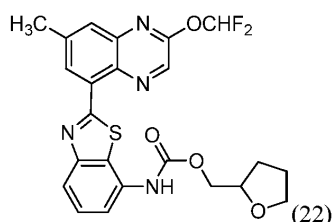
[3032] THF (0.8 mL) 중 중간체 21A (15 mg, 0.042 mmol)의 용액에 TEA (0.035 mL, 0.251 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2분 동안 교반한 후, 실시예 20에서 제조된 클로로포르메이트 (20.67 mg, 0.126 mmol)를 첨가하였다. 반

응 혼합물을 50℃에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 1.0 N HCl (0.25 mL)로 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 40-75% B, 10분에 걸침)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 21 (8 mg)을 수득하였다.

[3033] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.72 (s, 2H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 5.01 (dt, $J=8.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.98 (br. s., 2H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.08 (dd, $J=9.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.83 (ddt, $J=13.2, 8.8, 4.3$ Hz, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.18분, MS (ESI) m/z : 487.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3034] 실시예 22

[3035] (테트라히드로푸란-2-일)메틸 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)카르바메이트



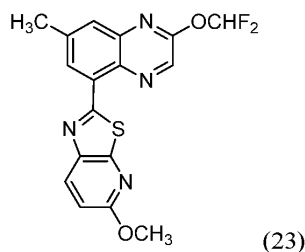
[3036]

[3037] THF (0.5 mL) 중 중간체 21A (15 mg, 0.042 mmol)의 용액에 TEA (0.035 mL, 0.251 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2분 동안 교반한 후, 실시예 19에서 제조된 클로로포르메이트 (15.16 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1.0 N HCl (0.25 mL)로 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 40-75% B, 13분에 걸침)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 22 (9 mg)를 수득하였다.

[3038] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.73 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 4.31 (dd, $J=11.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.86 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.10 (dd, $J=12.1, 5.8$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.18분, MS (ESI) m/z : 487.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

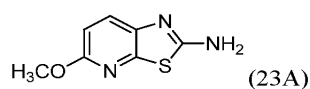
[3039] 실시예 23

[3040] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘



[3041]

[3042] 중간체 23A: 5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민



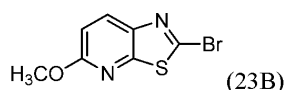
[3043]

[3044] 아세트니트릴 (14 mL) 중 6-메톡시피리딘-3-아민 (636 mg, 5.12 mmol)에 티오시안산암모늄 (585 mg, 7.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 아세트니트릴 (5.0 mL) 중 벤질 트리메틸암모늄 트리브로마이드 (1998 mg, 5.12 mmol)를 적가하였다 (10분). 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새

교반하였다. HPLC 및 LCMS는 목적 질량을 포함하는 단일 주요 피크를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 23A (900 mg, 4.97 mmol, 97% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR은 > 90% 순도를 나타내었다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3045] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 181.9 (M+H) $^+$.

[3046] 중간체 23B: 2-브로모-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘



[3047]

[3048] Tert-부틸 니트라이트 (0.175 mL, 1.324 mmol)를 건조 아세토니트릴 (5mL) 중 브로민화구리 (II) (266 mg, 1.192 mmol)에 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 중간체 23A (160 mg, 0.883 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 아세토니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5N HCl로 켄칭하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 일부 불용성 불순물을 습윤 셀라이트의 패드에 의한 여과에 의해 제거하였다. 여과물의 유기 층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 23B (194 mg, 0.792 mmol, 90% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3049] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.92분, MS (ESI) m/z: 244.8 및 246.8 (M+H) $^+$.

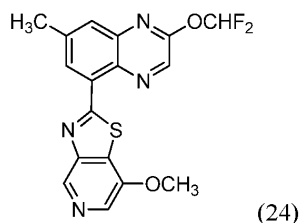
[3050] 실시예 23:

[3051] 중간체 I-1 (25 mg, 0.074 mmol), 중간체 23B (22.79 mg, 0.093 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (3.04 mg, 3.72 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.082 mL, 0.164 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130°C에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 23 (8.0 mg)을 수득하였다.

[3052] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (t, JHF = 71.25 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.39분, MS (ESI) m/z: 375.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

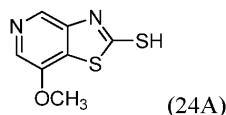
[3053] 실시예 24

[3054] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메톡시티아졸로[4,5-c]피리딘



[3055]

[3056] 중간체 24A: 7-메톡시티아졸로[4,5-c]피리딘-2-티올

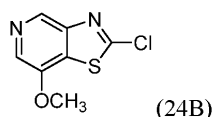


[3057]

[3058] DMF (2 mL) 중 4-클로로-5-메톡시피리딘-3-아민 (0.25 g, 1.576 mmol) 및 칼륨 0-에틸 카르보노디티오에이트 (0.695 g, 4.34 mmol)의 용액을 아르곤 하에 135℃에서 3.0시간 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10 mL 1.0 N HCl을 첨가한 다음, 2.0 mL 물로 희석하였다. 침전된 형성된을 실온에서 15분 동안 교반한 다음 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조한 다음, 동결건조된 중간체 24A (0.27 g, 1.362 mmol, 86% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3059] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.02 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 198.9 (M+H) $^+$.

[3060] 중간체 24B: 2-클로로-7-메톡시티아졸로[4,5-c]피리딘



[3061]

[3062] 디클로로메탄 중 중간체 24A (60 mg, 0.303 mmol)의 슬러리 (0.3 mL)에 술푸릴 클로라이드 (0.492 mL, 6.05 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 황색 현탁액에 얼음/물을 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하여 과량의 술푸릴 클로라이드 (발열!)를 분해하였다. EtOAc 및 4.0 N NaOH를 첨가하여 pH를 10-12로 조정하였다. 유기 층을 수집하고 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 4 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 5% EtOAc로 2분 동안에 이어서 5%에서 60%의 10분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 24B (40 mg, 0.199 mmol, 65.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3063] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 8.95 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.11 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 200.9 및 202.9 (M+H) $^+$.

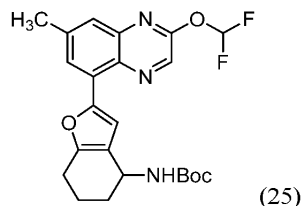
[3064] 실시예 24:

[3065] 중간체 I-1 (30 mg, 0.089 mmol), 중간체 24B (22.38 mg, 0.112 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (3.64 mg, 4.46 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.098 mL, 0.196 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 35-80% B에 이어서 이후 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 24 (4.1 mg)를 수득하였다.

[3066] ^1H NMR (400MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (t, JHF = 71.50 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 아세트니트릴- d_3) δ -77.11 (br. s., ^3F , TFA), -90.66 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, RT = 1.95분, MS (ESI) m/z: 374.9 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 91%.

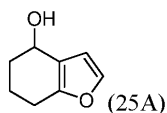
[3067] 실시예 25

[3068] tert-부틸 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-4-일)카르바메이트



[3069]

[3070] 중간체 25A: 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-4-올

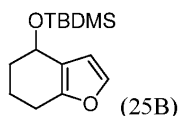


[3071]

[3072] 0℃에서 MeOH (110 mL) 중 6,7-디히드로벤조푸란-4(5H)-온 (4.94 g, 36.3 mmol)의 용액에 NaBH₄ (1.579 g, 41.7 mmol)를 3 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2.0시간 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완료를 나타내었다. MeOH를 감압 하에 제거하였다. 잔류물에 EtOAc, 물을 첨가하였다. pH를 포화 염화암모늄/0.5 N HCl을 사용하여 7로 조정하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 25A (4.96 g, 35.9 mmol, 99% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[3073] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.29-7.26 (d, J=1.77 Hz, 1H), 6.41 (d, J=1.77 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.64 (br. s., 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H)⁺.

[3074] 중간체 25B: tert-부틸디메틸((4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-4-일)옥시)실란

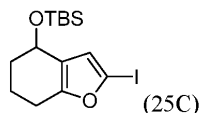


[3075]

[3076] DMF (60 mL) 중 중간체 25A (4.96 g, 35.9 mmol)의 용액에 이미다졸 (3.67 g, 53.8 mmol) 및 TBDMS-Cl (6.76 g, 44.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 120 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 20분에 걸쳐 hexan 중 0% 내지 10% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 25B (8.34 g, 33.0 mmol, 92% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[3077] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.27-7.25 (m, 1H), 6.33 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, 40에서 100% B. RT = 2.30분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H)⁺.

[3078] 중간체 25C: tert-부틸((2-아이오도-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-4-일)옥시) 디메틸실란



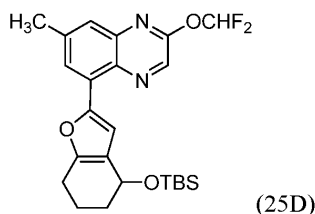
[3079]

[3080] THF (4.0 mL) 중 중간체 25B (300 mg, 1.188 mmol)에, -78℃에서 hexan 중 1.6 N n-BuLi (1.114 mL, 1.783 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 빙조로 0℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 드라이 아이스/아세트론 조에 의해 -78℃로 냉각시키고, 1 mL THF 중 아이오딘 (362 mg, 1.426 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 10분 동안에 이어서, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 10% Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를

증발시킨 후, 중간체 25C (414 mg, 0.996 mmol, 84% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR은 >90% 순도를 나타내었다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3081] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 6.47 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, 80에서 100% B. RT = 1.76분, MS (ESI) m/z : 없음 ($M+H$) $^+$.

[3082] 중간체 25D: 5-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린

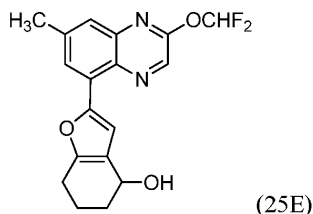


[3083]

[3084] 중간체 25C (410 mg, 1.084 mmol) 및 중간체 I-1 (335 mg, 0.997 mmol)에 톨루엔 (3 mL) 및 EtOH (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 고체가 이어서 용해될 때까지 실온에서 교반하고, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (35.4 mg, 0.043 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (2M, 1.084 mL, 2.167 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에서 130°C에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 15% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 25D (320 mg, 0.591 mmol, 54.5% 수율)를 수득하였다:

[3085] LC-MS: 방법 A, 80에서 100% B. RT = 2.74분, MS (ESI) m/z : 461.22 ($M+H$) $^+$.

[3086] 중간체 25E: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-4-올

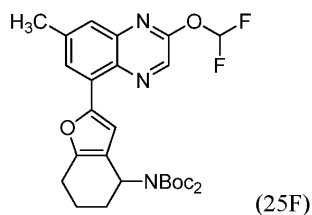


[3087]

[3088] 실온에서 THF (0.834 mL, 0.834 mmol) 중 THF (2.0 mL) 중 중간체 25D (320 mg, 0.695 mmol)에 1.0 N TBAF의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4.0시간 동안 교반하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 12분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 25E (80 mg, 0.226 mmol, 32.6% 수율)를 수득하였다.

[3089] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J_{\text{HF}} = 71.28$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.78 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.13분, MS (ESI) m/z : 347.3 ($M+H$) $^+$.

[3090] 중간체 25F: tert-부틸 N-[(tert-부톡시)카르보닐]-N-{2-[2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일]-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조푸란-4-일}카르바메이트



[3091]

[3092]

THF (2.0 mL) 중 중간체 25E (74 mg, 0.214 mmol) 및 DIAD (0.091 mL, 0.470 mmol)의 용액을 디-tert-부틸 이미노디카르복실레이트의 혼합물 (81 mg, 0.374 mmol)에 적가하고, THF (1.0 mL) 중 트리페닐포스핀 (112 mg, 0.427 mmol)을 50℃에서 가열하였다. 첨가의 종료 시 HPLC 및 LCMS는 생성물로의 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 18분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 25F (12 mg, 0.022 mmol, 10.29% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3093]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, JHF = 71.80 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.47-1.44 (s, 18H); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.47분, MS (ESI) m/z: 446.2 (M-Boc) $^+$.

[3094]

실시예 25:

[3095]

중간체 25F (12 mg, 0.022 mmol)에 TFA (3.39 μ l, 0.044 mmol)를 함유하는 디클로로메탄 (1.0 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 숙성시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 10 분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 25 (5.3 mg)를 수득하였다.

[3096]

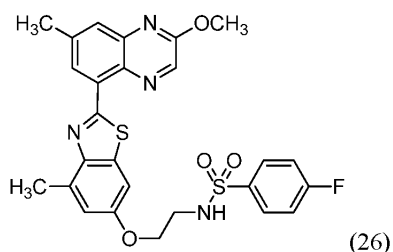
^1H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (t, JHF = 72.80 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 4.70 (br. s., 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.03 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.74 (dd, J=10.2, 6.3 Hz, 1H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.59분, MS (ESI) m/z: 468.3 (M+Na) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3097]

실시예 26

[3098]

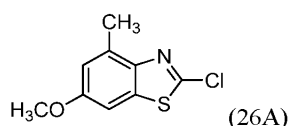
4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[3099]

[3100]

중간체 26A: 2-클로로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[3101]

[3102]

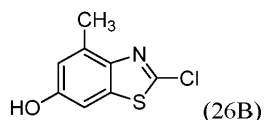
40℃에서 아세트니트릴 (8 mL) 중 구리 (II) 클로라이드 (1.661 g, 12.35 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (1.769 mL, 13.38 mmol)에 이어서 고체로서의 중간체 I-3A (2 g, 10.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 HCl, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 26A (2.4 g, 11.23

mmol, 99% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3103] ^1H NMR은 > 95% 순도를 나타내었다.

[3104] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.07 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.93-6.77 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 방법 B, 0에서 100% B), 체류 시간: 2.08분, $[\text{M}+1]^+ = 213.9$

[3105] 중간체 26B: 2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올

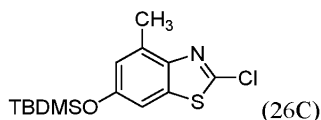


[3106]

[3107] 염화알루미늄 (4.49 g, 33.7 mmol)을 톨루엔 (50 mL) 중 중간체 26A (2.4 g, 11.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (50 mL)로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (3X), 포화 중탄산나트륨 (3X), 물 (3X)로 세척하고, 진공 하에 1.0시간 동안 공기-건조시켰다. 이를 추가로 고진공 하에 밤새 건조시켜 중간체 26B를 갈색 고체 (1.9 g)로서 수득하였다.

[3108] ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.06 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.57 (s, 3H). LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 1.72분, MS (ESI) m/z: 200.0 및 202.0 (M + H)⁺.

[3109] 중간체 26C: 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸

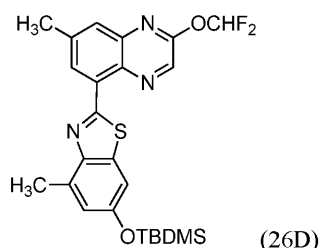


[3110]

[3111] DMF (50 mL) 중 중간체 26B (2.2 g, 11.02 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (2.325 g, 15.43 mmol) 및 이미다졸 (1.313 g, 19.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 120g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 50% EtOAc의 30분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 26C (1.57 g, 5.00 mmol, 45.4% 수율)를 옐로우색 고체로서 수득하였다.

[3112] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.09-6.94 (m, 1H), 6.81 (dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H). LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.72분, MS (ESI) m/z: 314.0 및 316.0.0 (M + H)⁺.

[3113] 중간체 26D: 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸



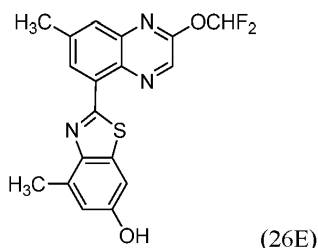
[3114]

[3115] 중간체 I-1 (310mg, 0.922 mmol), 중간체 26C (333 mg, 1.061 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (37.7 mg, 0.046 mmol)에 톨루엔 (3 mL), EtOH (1 mL) 및 탄산나트륨 (2M, 0.922 mL, 1.844 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을

마이크로웨이브 반응기 내에서 135℃에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과에 의해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 75% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 26D (450 mg, 0.923 mmol, 100% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[3116] LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.72분, MS (ESI) m/z: 488.0 (M + H)⁺.

[3117] 중간체 26E: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올

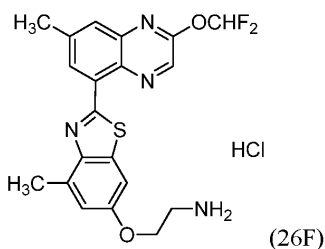


[3118]

[3119] 실온에서 THF (5 mL) 중 중간체 26D (450 mg, 0.923 mmol)의 용액에 아세트산 (0.116 mL, 2.030 mmol)를 첨가하고, 이어서 THF 중 1.0 N TBAF (1.107 mL, 1.107 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 (2X), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 헥산 중 5% EtOAc에서 50% EtOAc의 12g 이스코 칼럼 용리에 의해 정제하여 중간체 26E (290 mg, 0.777 mmol, 84% 수율)를 수득하였다.

[3120] ¹H NMR (500MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 8.81 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.89-7.51 (m, 1H), 7.28 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 1.44분, MS (ESI) m/z: 373.9 (M + H)⁺.

[3121] 중간체 26F: 2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄아민 히드로클로라이드



[3122]

[3123] DIAD의 용액 (0.391 mL, 2.009 mmol)을 중간체 26E의 혼합물 (250 mg, 0.670 mmol)에 첨가하였다. 톨루엔 (5 mL) 중 Tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (108 mg, 0.670 mmol) 및 트리페닐포스핀 (351 mg, 1.339 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM 1mL 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리시키면서 20분 동안 정제하였다. 목적 분획을 농축시켰다. 샘플을 DCM 5mL 중에 재용해시키고, 4N HCl/디옥산 (8.37 mL, 33.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 중간체 26F (250 mg, 0.552 mmol, 82% 수율)를 고체로서 수득하였다.

[3124] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.62 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.54 (t, JHF = 72 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 2H), 3.98 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.58 (s, 4H); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.12분, MS (ESI) m/z: 416.9 (M + H)⁺.

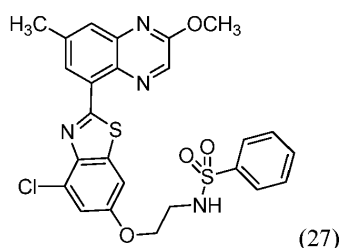
[3125] 실시예 26:

[3126] DMF (1 mL) 중 중간체 26F (15 mg, 0.033 mmol) 및 DIEA (0.058 mL, 0.331 mmol)의 용액에 DCM 0.2ml 중 4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (7.73 mg, 0.040 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 MeOH 1 ml 중에 용해시키고, 소듐 메톡시드 (0.199 mL, 0.099 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 C, 20분에 걸쳐 45-85% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 26 (7.0 mg)을 수득하였다.

[3127] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.3, 5.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.06 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.360분, MS (ESI) m/z: 539.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

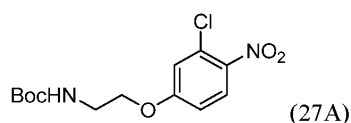
[3128] 실시예 27

[3129] N-(2-((4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술포아미드



[3130]

[3131] 중간체 27A: tert-부틸 (2-(3-클로로-4-니트로페녹시)에틸)카르바메이트

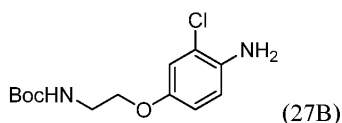


[3132]

[3133] THF (8 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (918 mg, 5.70 mmol)의 용액에 톨루엔 중 0.5 M 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (12.53 mL, 6.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 2-클로로-4-플루오로-1-니트로벤젠 (500 mg, 2.85 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 55°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 45% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 27A (425 mg, 1.342 mmol, 47.1% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다.

[3134] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.04-8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.58 (q, J=5.3 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.97 분, MS (ESI) m/z: 261.1 및 263.1 (M-t-Bu)⁺.

[3135] 중간체 27B: tert-부틸 (2-(4-아미노-3-클로로페녹시)에틸)카르바메이트



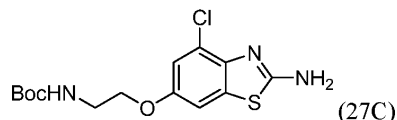
[3136]

[3137] MeOH (10 mL) 중 중간체 27A (0.42 g, 1.326 mmol)의 용액에 염화암모늄 (1.135 g, 21.22 mmol) 및 아연 분진 (0.694 g, 10.61 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. MeOH을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하고, 실온

에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과물을 수집하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 27B (380 mg, 1.325 mmol, 100% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[3138] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 6.87 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.75-6.68 (m, 2H), 4.98 (br. s., 1H), 3.95 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.47분, MS (ESI) m/z : 187.1 및 189.1 (M-Boc) $^+$.

[3139] 중간체 27C: tert-부틸 (2-((2-아미노-4-클로로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 카르바메이트

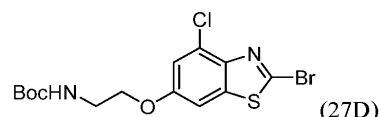


[3140]

[3141] 아세트니트릴 (5.0 mL) 중 중간체 27B (465 mg, 1.622 mmol)에 티오시안산암모늄 (216 mg, 2.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (2.0 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (854 mg, 2.189 mmol)를 적가하였다 (5분). 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 약 30% 출발 물질이 존재하는 것을 나타내었다. 이어서, 추가의 양의 티오시안산암모늄 (211 mg, 2.77 mmol) 및 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (415 mg, 1.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트니트릴을 진공 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc, THF /포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물의 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 27C (460 mg, 1.204 mmol, 74.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3142] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (s, 2H), 7.30 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.92 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.27 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.67분, MS (ESI) m/z : 344.1 (M+H) $^+$.

[3143] 중간체 27D: tert-부틸 (2-((2-브로모-4-클로로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸) 카르바메이트

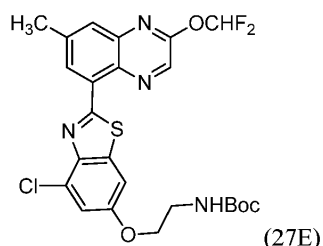


[3144]

[3145] Tert-부틸 니트라이트 (0.249 mL, 1.885 mmol)를 아세트니트릴 (6 mL) 중 브로민화구리 (II) (421 mg, 1.885 mmol)에 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (6 mL)에 현탁된 중간체 27C (405 mg, 1.178 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5N HCl로 켄칭하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 여과물의 유기 층을 수집하고, 0.5 N HCl, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 24 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 18분에 걸쳐 hexan 중 0% 내지 35% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 27D (411 mg, 1.008 mmol, 86% 수율)를 반고체로서 수득하였고, 이는 고체로 동결건조되었다.

[3146] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.18 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.09 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.58 (q, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.72분, MS (ESI) m/z : 407.0 및 409.0 (M+H) $^+$.

[3147] 중간체 27E: tert-부틸 (2-((4-클로로-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트



[3148]

[3149]

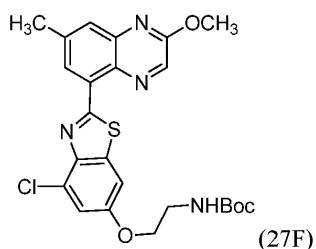
중간체 27D (358 mg, 0.878 mmol) 및 중간체 I-1 (295 mg, 0.878 mmol)에 톨루엔 (6 mL) 및 EtOH (2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 실온에서 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (35.9 mg, 0.044 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 탄산나트륨 (2M, 0.878 mL, 1.756 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에서 120℃에서 35분 동안 두었다. HPLC 및 TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 24 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 35% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 27E (421 mg, 0.784 mmol, 89% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3150]

^1H NMR (400MHz, 아세트ونی트릴- d_3) δ 8.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=1.9$, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (t, $J_{\text{HF}} = 71.53$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ^{19}F NMR (376MHz, 아세트ونی트릴- d_3) δ -90.04 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 40에서 100% B. RT = 2.44분, MS (ESI) m/z : 537.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3151]

중간체 27F: tert-부틸 (2-((4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트



[3152]

[3153]

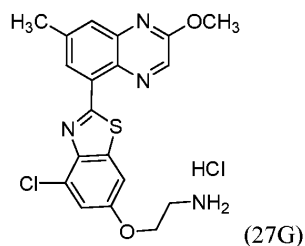
DMF (5.0 mL) 중 중간체 27E (400 mg, 0.745 mmol)에 MeOH 중 0.5 N NaOMe (3.28 mL, 1.639 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하고, THF (3.0 mL) 및 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 1.0 N HCl (1.862 mL, 1.862 mmol)로 킨칭하였다. THF (50 mL)를 첨가한 다음, 염수를 첨가하였다. 혼합물은 깨끗한 용액으로 변화하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 27F (370 mg, 0.739 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3154]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=1.8$, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 5.78$ Hz, 2 H), 4.09 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); LC-MS: 방법 A, 40에서 100% B. RT = 2.44분, MS (ESI) m/z : 501.2 및 503.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3155]

중간체 27G: 2-((4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄아민 히드로클로라이드



[3156]

[3157]

중간체 27F (0.32 g, 0.639 mmol)에 4.0 디옥산 (15.97 mL, 63.9 mmol)에 이어서 MeOH 중 N HCl (8.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 15분 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 EtOAc/포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 27G (50 mg, 0.114 mmol, 17.90% 수율)를 수득하였다.

[3158]

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.99분, MS (ESI) m/z : 401.1 및 403.1 ($M+H$) $^+$.

[3159]

실시예 27:

[3160]

DMF (0.8 mL) 중 중간체 27G (24 mg, 0.055 mmol)에 DIEA (0.058 mL, 0.329 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2분 동안 교반한 후, 벤젠술폰일 클로라이드 (10.61 μ l, 0.082 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 C, 20분에 걸쳐 40-85% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 27 (6.4 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

[3161]

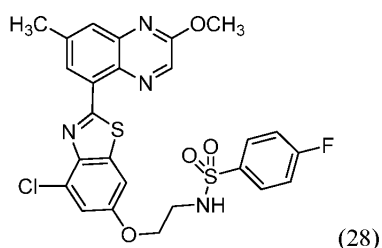
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 4H), 7.15 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 5H), 3.22 (br. s., 2H), 2.65 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.55분, MS (ESI) m/z : 541.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3162]

실시예 28

[3163]

N-(2-((4-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[3164]

[3165]

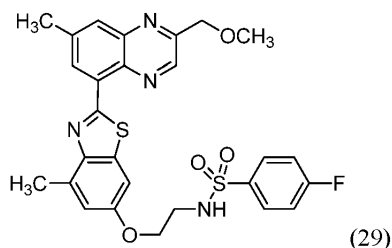
DMF (0.8 mL) 중 중간체 27G (30 mg, 0.069 mmol)에 DIEA (0.060 mL, 0.343 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4분 동안 교반한 후, 4-플루오로벤젠술폰일 클로라이드 (14.68 mg, 0.075 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (1.0 mL)로 켄칭하고, 정제용 LC/MS (방법 C, 20분에 걸쳐 45-85% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 28 (8.9 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

[3166]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.14 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 5H), 3.24 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z : 559.0 및 561.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3167] 실시예 29

[3168] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



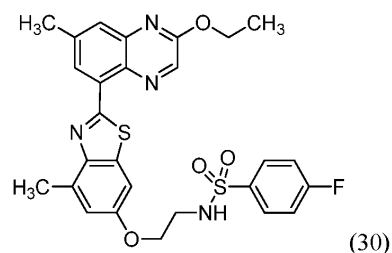
[3169]

[3170] 중간체 I-2 (41 mg, 0.177 mmol), 중간체 I-5 (79 mg, 0.177 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.21 mg, 8.83 μ mol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.177 mL, 0.353 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집된 황산나트륨 상에 건조시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 DMSO/MeOH (각각 3.5 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, RT = 7.2분; 10분에 65-100% B에 이어서 2분에 100%B)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 29 (59 mg, 0.106 mmol, 59.8% 수율)를 수득하였다.

[3171] ^1H NMR (400MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.98-7.89 (m, 3H), 7.26 (td, J=8.7, 1.8 Hz, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 4.82 (s, 2H), 4.07 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 아세트니트릴- d_3) δ -107.47 (s, 1F); LC-MS: 방법 A, RT = 2.32분, MS (ESI) m/z: 553.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC (방법 A): 선파이어, RT = 10.81분, 99% 순도; 엑스브리지, RT = 6.64분, 99% 순도.

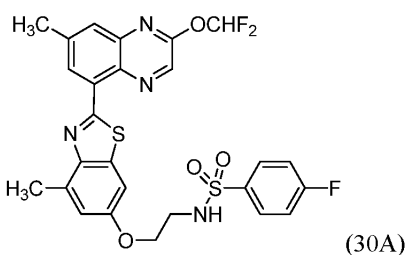
[3172] 실시예 30

[3173] N-(2-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[3174]

[3175] 중간체 30A: N-(2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[3176]

[3177] 중간체 I-1 (40 mg, 0.119 mmol), 중간체 I-5 (48.2 mg, 0.108 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.07 mg, 8.65 μ mol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M,

0.119 mL, 0.238 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집된 황산나트륨 상에 건조시키고, 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 20분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 75% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 30A (50 mg, 0.087 mmol, 80% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3178] LC-MS: 방법 A, RT = 2.71분, MS (ESI) m/z: 575.1 (M+H)⁺.

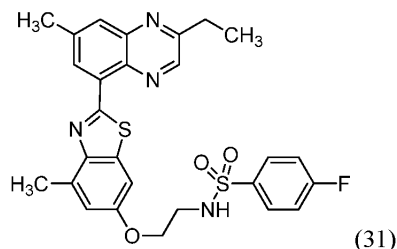
[3179] 실시예 30:

[3180] EtOH (0.5 mL) 및 THF (0.4 mL) 중에 용해시킨 중간체 30A (14 mg, 0.024 mmol)에 에탄올 (0.027 mL, 0.073 mmol) 중 소듐 에톡사이드 (21wt%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 추가의 양의 에탄올 중 소듐 에톡사이드 (0.027 mL, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMSO/MeOH (1:1) 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 65-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 30 (11.3 mg)을 수득하였다.

[3181] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.54 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.48분, MS (ESI) m/z: 553.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

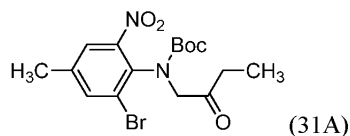
[3182] 실시예 31

[3183] N-(2-((2-(2-에틸-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[3184]

[3185] 중간체 31A: tert-부틸 (2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)(2-옥소부틸)카르바메이트

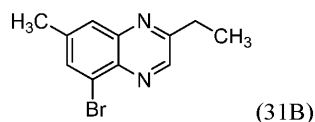


[3186]

[3187] 실온에서 DMF (15 mL) 중 중간체 I-1B (1.28 g, 3.87 mmol)에 Cs₂CO₃ (2.204 g, 6.76 mmol)을 첨가하였다. 갈색 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 아세트니트릴 (0.4 mL) 중 1-브로모부탄-2-온 (0.592 mL, 5.80 mmol)을 첨가하였다. 갈색 용액은 황색으로 변화하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 10분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 40% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 31A (1.5 g, 3.74 mmol, 97% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다.

[3188] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d)은 2 회전이성질체의 존재를 나타내었다. δ 7.73-7.67 (m, 2H), 4.51-4.05 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.47 및 2.42 (s, 3H), 1.53 및 1.37 (s, 9H), 1.18 및 1.13 (t, J = 7.26 Hz, 3 H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.99분, MS (ESI) m/z: 310.0 및 303.0 (M-Boc)⁺.

[3189] 중간체 31B: 5-브로모-2-에틸-7-메틸퀴녹살린

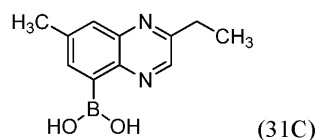


[3190]

[3191] 에틸 아세테이트 (8 mL) 중 중간체 31A (1.55 g, 3.86 mmol)에 4.0 디옥산 중 N HCl (11.59 mL, 46.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 탈보호된 중간체를 황색 오일로서 수득하였다. 탈보호된 중간체를 THF (20 mL) 중에 용해시켰다. 염화주석 (II) 2수화물 (2.88 g, 12.75 mmol)을 첨가하고, 이어서 진한 HCl (0.476 mL, 5.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 1.0시간 동안 사전-가열된 오일조에 두고 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 침전물을 분리 깔때기에 의해 제거하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 31B (0.93 g, 3.70 mmol, 96% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[3192] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (s, 1H), 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 2.99 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.93분, MS (ESI) m/z: 251.1 및 253.1 (M+H) $^+$.

[3193] 중간체 31C: (2-에틸-7-메틸퀴녹살린-5-일)보론산



[3194]

[3195] 디옥산 (3.0 mL) 중 중간체 31B (129 mg, 0.514 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (261 mg, 1.027 mmol), 아세트산칼륨 (101 mg, 1.027 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (16.78 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 버블링하여 10분 동안 탈기하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 130°C에서 30분 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 MeOH/DMSO (1:1) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 2분에 20-100% B; 이어서 10분에 100%B; RT = 3.5 분)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 31C (50 mg, 0.231 mmol, 45.1% 수율)를 고체로서 수득하였다. CDCl_3 중 ^1H NMR은 이성질체 형태의 존재를 시사하였다. HPLC 및 LCMS는 단일 피크를 나타내었다.

[3196] LC-MS: 방법 A, RT = 1.86분, MS (ESI) m/z: 217.0 (M+H) $^+$.

[3197] 실시예 31:

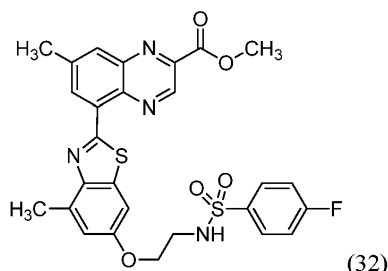
[3198] 중간체 31C (8.73 mg, 0.040 mmol), 중간체 I-5 (18 mg, 0.040 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (2.64 mg, 3.23 μmol)에 톨루엔 (0.9 mL) 및 EtOH (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.040 mL, 0.081 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집된 황산나트륨 상에 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 31 (15.2 mg)을 수득하였다.

[3199] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.06 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.23 (t, J=5.1 Hz, 2H),

3.09 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.59분, MS (ESI) m/z: 537.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

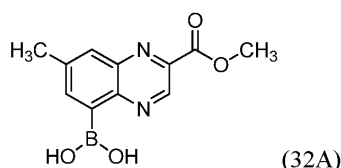
[3200] 실시예 32

[3201] 메틸 5-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트



[3202]

[3203] 중간체 32A: (2-(메톡시카르보닐)-7-메틸퀴녹살린-5-일)보론산

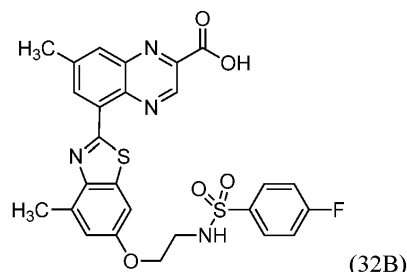


[3204]

[3205] 디옥산 (3.0 mL) 중 메틸 5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트 (103 mg, 0.366 mmol), 4,4',4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (205 mg, 0.806 mmol), 아세트산칼륨 (90 mg, 0.916 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (11.97 mg, 0.015 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 버블링하여 10분 동안 탈기하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 MeOH/DMSO (1:1) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, ; RT = 3.5분; 10분에 30-100% B에 이어서 2분에 100%B)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 32A (46 mg, 0.187 mmol, 51.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3206] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 9.43 (s, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 4.11 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.64분, MS (ESI) m/z: 247.1 보론산 (M+H)⁺.

[3207] 중간체 32B: 5-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실산



[3208]

[3209] 중간체 32A (24 mg, 0.098 mmol), 중간체 I-5 (43.4 mg, 0.098 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (3.98 mg, 4.88 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.098 mL, 0.195 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. LCMS는 산의 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/THF (40 mL/20 mL)로 희석하고, 0.5 N HCl

로 산성화하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하고, 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 15-55% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 중간체 32B (38.5 mg)를 수득하였다.

[3210] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 8.05 (t, J=5.2 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 4.07 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.04분, MS (ESI) m/z: 553.2 (M+H) $^+$.

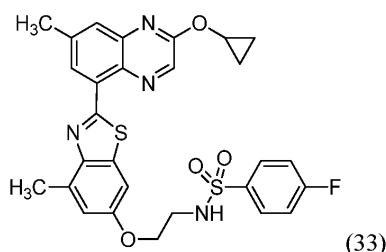
[3211] 실시예 32:

[3212] 실온에서 CH_2Cl_2 (2.0 mL) 및 MeOH 중 중간체 32B (28 mg, 0.051 mmol)의 현탁액 (0.5 mL)에 디에틸 에테르 중 (디아조메틸)트리메틸실란 2.0 M (0.076 mL, 0.152 mmol)을 첨가하였다. 현탁액은 투명하게 변화하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 32 (16.4 mg)를 수득하였다.

[3213] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.24 (br. s., 2H), 2.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.28분, MS (ESI) m/z: 567.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3214] 실시예 33

[3215] N-(2-((2-(2-시클로프로폭시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[3216]

[3217] 중간체 33A: 시클로프로판올

[3218] (33A)

[3219] 0°C에서 10% NaOH (5.0 mL) 중 시클로프로필보론산 (0.65 g, 7.57 mmol)의 용액에 30% 과산화수소의 용액 (21.44 mL, 189 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 디에틸 에테르로 희석하고, 포화 NaHSO_3 (15 mL)로 켄칭하였다. 15분 동안 교반한 후, 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 0°C에서 농축시켜 중간체 33A (0.16 g, 2.75 mmol, 36.4% 수율)를 무색 액체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3220] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 3.62-3.41 (m, 1H), 0.69-0.40 (m, 4H).

[3221] 실시예 33:

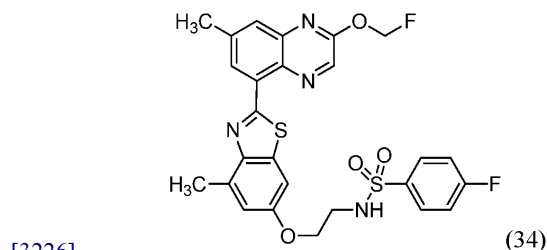
[3222] 60% 수소화나트륨 (15.66 mg, 0.392 mmol)에 DMF (0.5 mL) 중 중간체 33A (37.9 mg, 0.653 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. DMF (1.0 mL) 중 중간체 30A (15 mg, 0.026 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 25분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 DMF/아세트니트릴 (1:1, 2.2 mL) 중에 용해시키고, 정제용

LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 33 (8.6 mg)을 수득하였다.

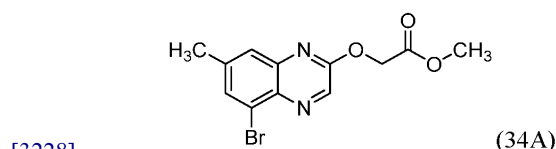
[3223] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.05 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.22 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.67분, MS (ESI) m/z: 565.1(M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3224] 실시예 34

[3225] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠설폰아미드



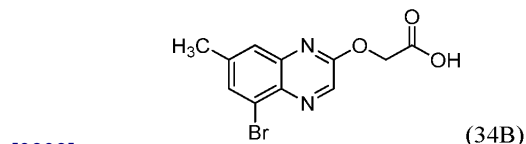
[3227] 중간체 34A: 메틸 2-((5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-일)옥시)아세테이트



[3229] 수조로 냉각된 DMF (15 mL) 중 수소화나트륨, 60% (411 mg, 10.27 mmol)에 메틸 2-히드록시아세테이트 (0.959 mL, 12.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. DMF (5 mL) 중 중간체 I-1G (900 mg, 3.11 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 12분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 34A (811 mg, 2.61 mmol, 84% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3230] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.51 (s, 1H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.97분, MS (ESI) m/z: 311.0 및 313.0 (M+H) $^+$.

[3231] 중간체 34B: 2-((5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-일)옥시)아세트산

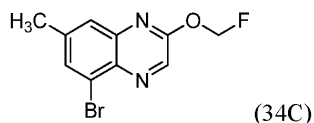


[3233] 실온에서 THF (16 mL) 중에 용해시킨 중간체 34A (811 mg, 2.61 mmol)에 1.0 N NaOH (4.56 mL, 4.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물 로 희석하고, 1.0 N HCl (4.95 mL, 4.95 mmol)로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 34B (730 mg, 2.457 mmol, 94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3234] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.63 (s, 1H), 7.77 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.5, 0.9 Hz, 1H),

5.12 (s, 2H), 2.53 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.81분, MS (ESI) m/z: 297.0 및 299.0 (M+H)⁺.

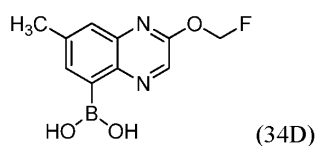
[3235] 중간체 34C: 5-브로모-2-(플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린



[3237] 실온에서 디클로로메탄 중 중간체 34B (400 mg, 1.346 mmol)의 현탁액 (30 mL)에 크세논 디플루오라이드 (251 mg, 1.481 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4.0시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 양의 크세논 디플루오라이드 (251 mg, 1.481 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액은 이 시점에서 투명한 용액으로 변화하였다. 크세논 디플루오라이드 (387 mg, 2.289 mmol)의 제3 부분을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4.0시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨의 첨가에 의해 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 24 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 34C (55 mg, 0.203 mmol, 15.07% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3238] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 (s, 1H), 7.82 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=1.7, 1.0 Hz, 1H), 6.28 및 6.16 (d, JHF = 51.28 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -157.89 (s, 1F); LC-MS: 방법 A, RT = 1.97분, MS (ESI) m/z: 271.0 및 273.0 (M+H)⁺.

[3239] 중간체 34D: (2-(플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)보론산



[3241] 디옥산 (2.0 mL) 중 중간체 34C (48 mg, 0.177 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (71.9 mg, 0.283 mmol), 아세트산칼륨 (34.8 mg, 0.354 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.78 mg, 7.08 μmol)의 혼합물을 아르곤으로 버블링하여 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A; 10분에 30-100% B에 이어서 2분에 100%B)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 34D (20 mg, 0.085 mmol, 47.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3242] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 1H), 6.24 및 6.14 (d, JHF = 51.50 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 메탄올-d₄) δ -158.05 (br. s., 1F); LC-MS: 방법 A, RT = 1.87분, MS (ESI) m/z: 237.0 (M+H)⁺.

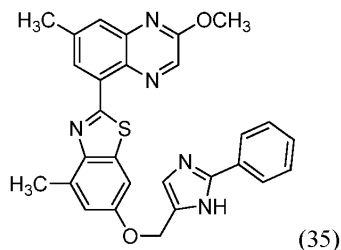
[3243] 실시예 34:

[3244] 중간체 34D (9.54 mg, 0.040 mmol), 중간체 I-5 (18 mg, 0.040 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (2.64 mg, 3.23 μmol)에 톨루엔 (0.9 mL) 및 EtOH (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.040 mL, 0.081 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집된 황산나트륨 상에 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 LC/MS (방법 G, 20분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 34 (19.9 mg)를 수득하였다.

[3245] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.37 및 6.23 (d, JHF = 51.44 Hz, 2H), 4.06 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.24 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.52분, MS (ESI) m/z: 557.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

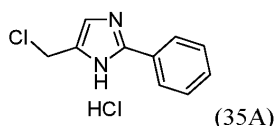
[3246] 실시예 35

[3247] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸-6-((2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메톡시)벤조[d]티아졸



[3248]

[3249] 중간체 35A: 5-(클로로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸 히드로클로라이드

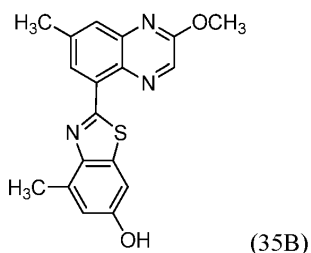


[3250]

[3251] 실온에서 (2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄올 (0.216 g, 1.240 mmol)에 티오닐 클로라이드 (0.453 ml, 6.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 65°C에서 2.0시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (5.0 mL)으로 희석하고, 생성된 용액을 증발시켰다. 클로로포름과 추가로 공증발시켜 중간체 35A (0.28 g, 1.222 mmol, 99% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3252] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.21-8.15 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 4.93 (s, 2H).

[3253] 중간체 35B: 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올



[3254]

[3255] 실온에서 THF (4.0 mL) 중에 용해시킨 중간체 26D (561 mg, 1.150 mmol)에 MeOH 중 5.4 M 소듐 메톡사이드 (0.746 mL, 4.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 진적색으로 변화하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl (2.88 mL, 2.88 mmol)로 토크하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 중간체 35B (300 mg, 0.889 mmol, 77% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3256] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.47 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.45분, MS (ESI) m/z: 338.1 (M+H) $^+$.

[3257] 실시예 35:

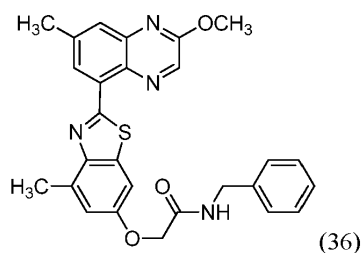
[3258] 실온에서 DMF (0.8 mL) 중 중간체 35B (25 mg, 0.074 mmol) 및 탄산세슘(97 mg, 0.296 mmol)의 교반 용액에 DMF (0.8 mL) 중 중간체 35A (37.3 mg, 0.163 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간

동안 교반한 다음, 추가의 양의 DMF (0.8 mL) 중 중간체 35A (37.3 mg, 0.163 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심증발을 통해 건조시켜 실시예 35 (6.1 mg)를 수득하였다.

[3259] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.84 (br. s., 2H), 7.74 (br. s., 1H), 7.61 (d, J=7.4 Hz, 3H), 7.12 (br. s., 1H), 5.26 (br. s., 2H), 4.09 (br. s., 3H), 2.77 (br. s., 3H), 2.66 (br. s., 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.54분, MS (ESI) m/z: 494.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 98%.

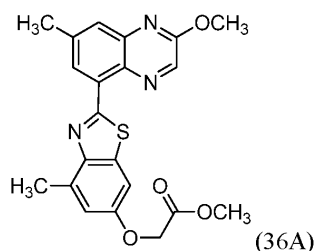
[3260] 실시예 36

[3261] N-벤질-2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세트아미드



[3262]

[3263] 중간체 36A: 메틸 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트



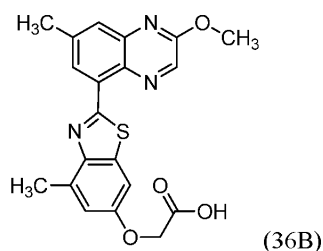
[3264]

[3265] DMF 중 중간체 35B (240 mg, 0.711 mmol)의 현탁액 (10 mL)에 THF (2.0 mL) 및 탄산세슘 (695 mg, 2.134 mmol)를 첨가하였다. 용액은 황색으로부터 갈색으로 변화하였다. 메틸 브로모아세테이트 (0.328 mL, 3.56 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 50°C에서 2.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc/THF 및 물로 희석하였다. 생성물은 이 단계에서 용해하지 않을 수 있었다. 유기 현탁액을 수용액으로부터 분리하고, 농축하여 용매 및 물을 제거하였다. 조 물질을 아세트니트릴 및 물의 혼합물로 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세트니트릴로 세척하고, 건조시켜 중간체 36A (280 mg, 0.684 mmol, 96% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3266] ^1H NMR은 DMSO- d_6 중 매우 불량한 용해도로 인해 얻지 못했다.

[3267] LC-MS: 방법 A, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 410.0 (M+H) $^+$.

[3268] 중간체 36B: 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세트산



[3269]

[3270] 실온에서 THF (2.0 mL) 및 MeOH 중 중간체 36A (44 mg, 0.107 mmol)의 현탁액 (0.5 mL)에 1.0 N NaOH (0.537 mL, 0.537 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 때때로 1분 동안 초음파처리 (3X)하면서 실온에서 2.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 1.0 N HCl (0.537 mL, 0.537 mmol)을 첨가한 다음, EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 동결건조시켜 중간체 36B (42 mg, 0.102 mmol, 95% 수율)를 담황색 동결건조물로서 수득하였다.

[3271] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.57 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=2.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z : 396.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 96%.

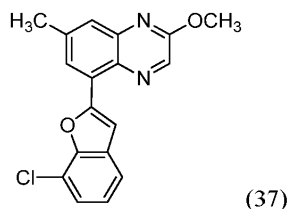
[3272] 실시예 36:

[3273] DMF 중 중간체 36B (12.5 mg, 0.032 mmol) 및 페닐메탄아민 (0.014 mL, 0.126 mmol)의 현탁액 (1.0 mL)에 EtOAc 중 DIEA (0.044 mL, 0.253 mmol)에 이어서 T3P 50wt% (0.075 mL, 0.126 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 MeOH/물 중 0.1% TFA의 첨가에 의해 켄칭하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 15분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 10-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 36 (9.8 mg)을 수득하였다.

[3274] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.72 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.11 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.39 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.55분, MS (ESI) m/z : 485.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 95%.

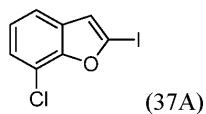
[3275] 실시예 37

[3276] 5-(7-클로로벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴놀살린



[3277]

[3278] 중간체 37A: 7-클로로-2-아이오도벤조푸란

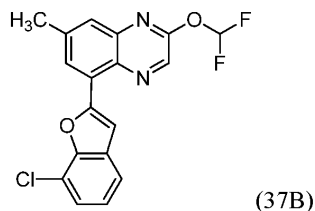


[3279]

[3280] THF (4.0 mL) 중 디이소프로필아민 (0.280 mL, 1.966 mmol)에, -78°C 에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (1.229 mL, 1.966 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF (1.0 mL) 중 7-클로로벤조푸란 (200 mg, 1.311 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF (1.0 mL) 중 아이오딘 (665 mg, 2.62 mmol)을 갈색이 지속될 때까지 적가하였다 (약 1.3 당량). 반응 혼합물을 -78°C 에서 0.5시간 동안에 이어서, 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄 (5.0 mL) 및 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5.0 mL)으로 켄칭하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물 중간체 37A (360 mg, 1.189 mmol, 91% 수율)를 미갈색 오일로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3281] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.40 (dd, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.99 (s, 1H). LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 1.07분, MS (ESI) m/z : MW는 관찰되지 않음 (M+H) $^+$.

[3282] 중간체 37B: 5-(7-클로로벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린



[3283]

[3284] 중간체 I-1 (45.6 mg, 0.180 mmol), 중간체 37A (50.0 mg, 0.180 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.87 mg, 7.18 μ mol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 0.157 mL, 0.314 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 조 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 37B (64 mg, 0.177 mmol, 99% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3285] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (t, JHF = 71.53 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.79 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 2.70분, MS (ESI) m/z: 361.0 (M+H) $^+$.

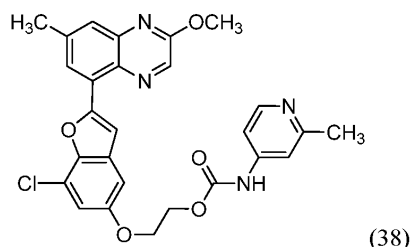
[3286] 실시예 37:

[3287] 실온에서 THF (1.5 mL) 및 MeOH (1.5 mL) 중에 용해시킨 중간체 37B (35 mg, 0.097 mmol)에 MeOH 중 4.3 M 소듐 메톡사이드 (0.090 mL, 0.388 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. LCMS는 약 60% 전환율을 나타내었다. 이어서, 추가의 양의 MeOH 중 4.3 M 소듐 메톡사이드 (0.090 mL, 0.388 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2.0시간 동안 계속하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 메탄올을 진공하에 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl (2.0 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 65-100% B에 이어서, 100% B에서 8-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 37 (16.0 mg)을 수득하였다.

[3288] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 2.76분, MS (ESI) m/z: 325.1 및 327.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 95%.

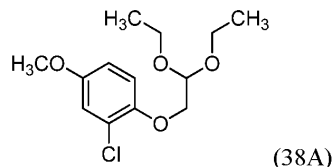
[3289] 실시예 38

[3290] 2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트



[3291]

[3292] 중간체 38A: 2-클로로-1-(2,2-디에톡시에톡시)-4-메톡시벤젠

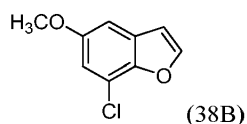


[3293]

[3294] DMF 중 수소화나트륨 (60%) (0.189 g, 4.73 mmol)의 현탁액 (5.0 mL)에 실온에서 DMF (3.0 mL) 중에 용해시킨 2-클로로-4-메톡시페놀 (0.5 g, 3.15 mmol)을 첨가하였다. 수소 발생이 중지된 후 (오일 조에서 40℃에서 20분 동안), 2-브로모-1,1-디에톡시에탄 (0.593 mL, 3.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 160℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 38A (0.95 g, 3.46 mmol, 110% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3295] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.93 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.84 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 2H), 1.27-1.22 (t, J = 7.04 Hz, 6H). LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 1.02분, MS (ESI) m/z: 297.0 (M+Na)⁺.

[3296] 중간체 38B: 7-클로로-5-메톡시벤조푸란

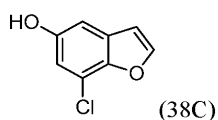


[3297]

[3298] 클로로벤젠 중 앰버리스트-15 (1.2 g, 2.91 mmol)의 혼합물 (100 mL)을 환류 (오일 조 온도 165℃) 하에 가열하여 공비 증류에 의해 물을 제거하였다. 증류물을 플라스크에 남아있는 부피가 약 80 mL가 될 때까지 제거하였다. 이어서, 이 혼합물에 1.0시간에 걸쳐 클로로벤젠 (9.0 mL) 중 중간체 38A (0.8 g, 2.91 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 추가의 2.0시간 동안 일정한 물을 제거하면서 환류 하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 앰버리스트-15를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 정제를 위해 이스코 칼럼에 직접 로딩하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 24 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 hexan 중 0% 내지 30% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 38B (0.32 g, 1.752 mmol, 60.2% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[3299] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.64 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.73 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 0.94분, MS (ESI) m/z: 183.0 (M+H)⁺.

[3300] 중간체 38C: 7-클로로벤조푸란-5-올

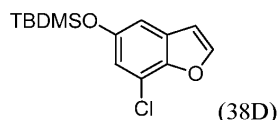


[3301]

[3302] 디클로로메탄 (4 mL) 중 중간체 38B (0.32 g, 1.752 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.680 g, 1.840 mmol)에, -78℃에서 헵탄 중 1.0 M 삼염화붕소 (4.12 mL, 4.12 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 3.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 및 얼음에 붓고, 20분 동안 교반하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 10% Na₂S₂O₃, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 hexan으로 1분 동안에 이어서 hexan 중 0%에서 50% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 38C (0.29 g, 1.720 mmol, 98% 수율)를 미갈색 고체로서 수득하였다.

[3303] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.2 Hz, 1H).

[3304] 중간체 38D: tert-부틸((7-클로로벤조푸란-5-일)옥시)디메틸실란

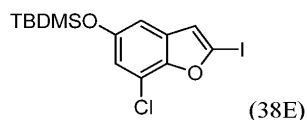


[3305]

[3306] DMF (4.0 mL) 중 중간체 38C (0.30 g, 1.780 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (0.402 g, 2.67 mmol) 및 이미다졸 (0.218 g, 3.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 0% 내지 15%의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 38D (0.4 g, 1.414 mmol, 79% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[3307] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.64 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.22 (s, 6H); LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: MS 관찰되지 않음 (M+H) $^+$.

[3308] 중간체 38E: tert-부틸((7-클로로-2-아이오도벤조푸란-5-일)옥시)디메틸실란

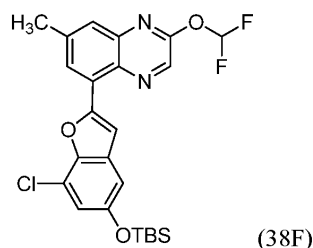


[3309]

[3310] THF (4.0 mL) 중 디이소프로필아민 (0.302 mL, 2.121 mmol)에, -78℃에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (1.326 mL, 2.121 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. THF (1.0 mL) 중 중간체 38D (0.4 g, 1.414 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF (1.0 mL) 중 아이오딘 (0.610 g, 2.404 mmol)을 갈색이 유지될 때까지 적가하고 (약 1.2 당량), 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안에 이어서, 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄 (5.0 mL) 및 10% Na₂S₂O₃ (5.0 mL)으로 켄칭하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 38E (0.51 g, 1.148 mmol, 81% 수율)를 미갈색 오일로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3311] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.21 (s, 6H). LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 1.36분, MS (ESI) m/z: 목적하는 MS는 전혀 관찰되지 않음 (M+H) $^+$.

[3312] 중간체 38F: 5-(5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-7-클로로벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린



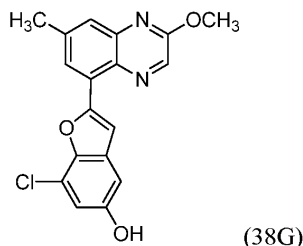
[3313]

[3314] 중간체 I-1 (0.311 g, 1.223 mmol), 중간체 38E (0.5 g, 1.223 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (0.040 g, 0.049 mmol)에 톨루엔 (4.5 mL) 및 EtOH (1.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (2M, 1.070 mL, 2.141 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 30분 동안 가열하

였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 조 반응 혼합물을 정제를 위해 이스코 칼럼에 직접 로딩하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 24 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 hexan 중 0% 내지 25% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 38F (0.36 g, 0.733 mmol, 59.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3315] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (t, JHF = 71.75 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.23 (s, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -89.72 (s, 1F); LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 1.51분, MS (ESI) m/z: 491.1 및 493.1 (M+H) $^+$.

[3316] 중간체 38G: 7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조푸란-5-올

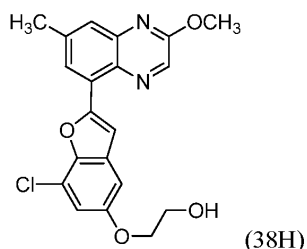


[3317]

[3318] 실온에서 THF (3.0 mL) 및 MeOH (3.0 mL) 중에 용해시킨 중간체 38F (0.36 g, 0.733 mmol)에 MeOH 중 4.3 M 소듐 메톡사이드 (0.767 mL, 3.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 1.0 N HCl (2.93 mL, 2.93 mmol)로 토크닝하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 중간체 38G (0.26 g, 0.687 mmol, 94% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3319] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 341.0 및 343.0 (M+H) $^+$.

[3320] 중간체 38H: 2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에탄올

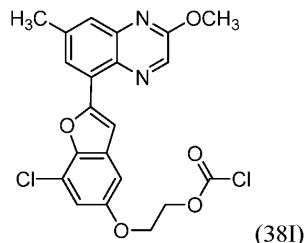


[3321]

[3322] DMF (3.0 mL) 및 THF 중 중간체 38G (145 mg, 0.426 mmol)의 현탁액 (2.0 mL)에 탄산세슘 (277 mg, 0.851 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF (0.5 mL) 중 2-브로모에틸 아세테이트 (0.063 mL, 0.574 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 65°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (6X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 황색 고체를 아세테이트로서 수득하였다. 조 아세테이트를 THF (3.0 mL) 및 MeOH (0.8 mL)의 혼합물 중에 현탁시켰다. 이 현탁액에 1.0 N NaOH (0.851 mL, 0.851 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 현탁액은 투명한 갈색 용액으로 변화하였다. HPLC 및 LCMS는 산으로의 에스테르의 깨끗한 전환을 나타내었다. 반응물을 물 1.0 mL 중 1.0 N HCl (0.638 mL, 0.638 mmol) 희석으로 토크닝하고, EtOAc로 추출하고, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 10분에 걸쳐 hexan 중 10% 내지 60% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 38H (110 mg, 0.286 mmol, 67.2% 수율)를 미황색 고체로서 수득하였다.

[3323] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (m, 2 H), 3.78-3.74 (m, 2H), 2.61 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 385.0 및 387.0 (M+H).

[3324] 중간체 38I: 2-([7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-1-벤조푸란-5-일]옥시)에틸 클로로포르메이트



[3325]

[3326] 실온에서 THF (3.0 mL) 중 용액 중간체 38H (100 mg, 0.260 mmol)에 톨루엔 중 15% 포스젠 (0.733 mL, 1.039 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용매를 고진공 하에 완전히 제거하여 중간체 38I (116 mg, 0.259 mmol, 100% 수율)를 미황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[3327] LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 447.1 (M+H)⁺.

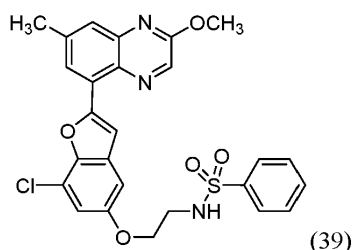
[3328] 실시예 38:

[3329] DCM (0.8 mL) 중 2-메틸피리딘-4-아민 (19.34 mg, 0.179 mmol)의 용액에 THF (0.8 mL) 중 중간체 38I (16 mg, 0.036 mmol)의 DIEA (0.062 mL, 0.358 mmol)에 이어서 첨가를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 소량의 MeOH/물/0.1% TFA의 첨가에 의해 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 18분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 38 (10 mg)을 수득하였다.

[3330] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.16 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.34 (d, J=3.9 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, . RT = 2.16분, MS (ESI) m/z: 519.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

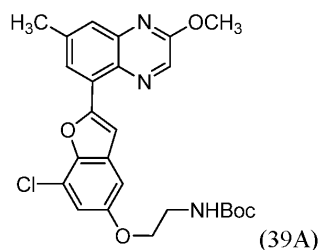
[3331] 실시예 39

[3332] N-(2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[3333]

[3334] 중간체 39A: tert-부틸 (2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조푸란-5-일)옥시)에틸)카르바메이트



[3335]

[3336]

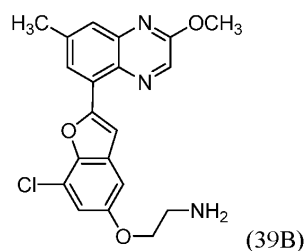
THF (1.0 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (85 mg, 0.528 mmol) 및 DIAD (0.123 mL, 0.634 mmol)의 용액을 중간체 38G의 혼합물 (72 mg, 0.211 mmol)에 적가하고, THF (2.0 mL) 중 트리페닐포스핀 (163 mg, 0.623 mmol)을 70℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 15분 동안 교반하였으며, 이 때 HPLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 헥산 중 5% 내지 45% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 39A (80 mg, 0.152 mmol, 72.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[3337]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.34 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, 2에서 98% B. RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 484.1(M+H)⁺.

[3338]

중간체 39B: 2-((7-클로로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에탄아민



[3339]

[3340]

DCM (2 mL) 중 중간체 39A (80 mg, 0.165 mmol)에 2,6-루티딘 (0.077 mL, 0.661 mmol)에 이어서 TMS-OTf (0.119 mL, 0.661 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO₃으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 1.0 ml로 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하고, 농축시켜 중간체 39B (60 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. 조 샘플을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[3341]

실시예 39:

[3342]

DMF (1.0 mL) 및 THF 중 중간체 39B (18 mg, 0.047 mmol)의 현탁액 (1.0 mL)에 DIEA (0.066 mL, 0.375 mmol)에 이어서 벤젠술포닐 클로라이드 (8.27 μl, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 7-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 39 (22.8 mg)를 수득하였다.

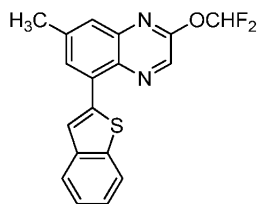
[3343]

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.91 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.99 (t, J=6.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.42 (q, J=5.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 2.66분, MS (ESI) m/z: 524.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B):100%.

[3344]

실시예 40

[3345] 5-(벤조[b]티오펜-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린



(40)

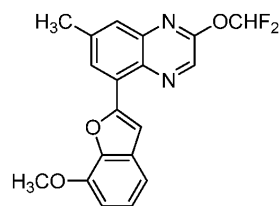
[3346]

[3347] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 벤조[b]티오펜-2-일트리부틸스탄난 (35.1 mg, 0.083 mmol) 및 중간체 I-1G (20 mg, 0.069 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (9.59 mg, 8.30 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 150°C에서 1시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 65-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 건조시키고, 동결건조시켜 40 (18 mg, 0.050 mmol, 72.2% 수율)을 수득하였다.

[3348] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.66 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.46 (m, 5H), 7.45-7.32 (m, 2H), 2.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -90.43 (s, 2F). LC-MS: 방법 B, RT = 2.55분, MS (ESI) m/z: 343.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 99%.

[3349] 실시예 41

[3350] 2-(디플루오로메톡시)-5-(7-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린



(41)

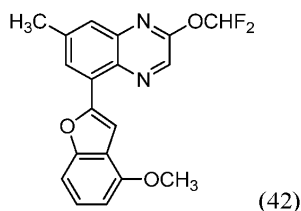
[3351]

[3352] (7-메톡시벤조푸란-2-일)보론산 (13.28 mg, 0.069 mmol) 및 중간체 I-1G에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (6.78 mg, 8.30 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 2M (0.069 mL, 0.138 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 140°C에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 건조시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 30-100% B)에 의해 정제하여 실시예 41 (8 mg, 0.022 mmol, 31.5% 수율)을 수득하였다.

[3353] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.66 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91-7.47 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.88 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) -90.12 (s, 2F). LC-MS: 방법 B, RT = 2.53분, MS (ESI) m/z: 357.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

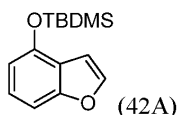
[3354] 실시예 42

[3355] 2-(디플루오로메톡시)-5-(4-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린



[3356]

[3357] 중간체 42A: (벤조푸란-4-일옥시)(tert-부틸)디메틸실란

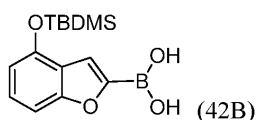


[3358]

[3359] DMF (5 mL) 중 벤조푸란-4-올 (200mg, 1.491 mmol)의 용액에 TBDMS-Cl (337 mg, 2.237 mmol) 및 이미다졸 (203 mg, 2.98 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 0-50% EtOAc/Hex로 용리하면서 정제하여, 목적 분획을 수집하여 중간체 42A (270 mg, 1.087 mmol, 72.9% 수율)를 수득하였다.

[3360] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 1H), 1.06 (s, 10H), 0.31-0.18 (m, 6H). LC-MS: 방법 B, RT = 2.55분, MS (ESI) m/z: 249 (M+H)⁺.

[3361] 중간체 42B: 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤조푸란-2-일보론산

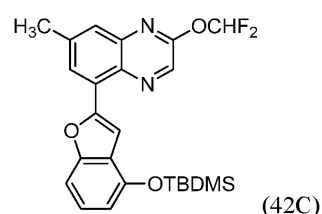


[3362]

[3363] THF (4 mL) 중 중간체 42A (270mg, 1.087 mmol)의 용액에 n-BuLi (0.815 mL, 1.304 mmol) -78℃에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 트리메틸 보레이트 (0.243 mL, 2.174 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 1 시간에 걸쳐 천천히 가온하였다. HCl (5.43 mL, 5.43 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12 g 이스코 칼럼에 의해 0-70% EtOAc/Hex로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 중간체 42B (190 mg, 0.650 mmol, 59.8% 수율)를 수득하였다.

[3364] LC-MS: 방법 C, RT = 2.35분, MS (ESI) m/z: 293 (M+H)⁺.

[3365] 중간체 42C: 5-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린



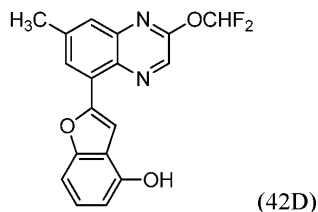
[3366]

[3367] 중간체 I-1 (50 mg, 0.173 mmol) 및 중간체 42B (60.7 mg, 0.208 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물, 디클로로메탄 (1:1) (16.95 mg, 0.021 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨(0.173 mL, 2M, 0.346 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120℃에서 30분 동안 두었다.

LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 중간체 42C (79 mg, 0.173 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

[3368] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.66 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88-7.47 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.69 (dd, J=6.3, 2.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.12-1.09 (m, 9H), 0.29 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376MHz, 아세토니트릴-d₃) δ -90.43 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.68분.

[3369] 중간체 42D: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-4-올



[3370]

[3371] MeOH (1 mL) 및 THF 중 중간체 42C (76mg, 0.166 mmol)의 용액에 HCl (0.277 mL, 12M, 3.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 중간체 42D (50 mg, 0.142 mmol, 85% 수율)를 수득하고, 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[3372] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87-7.47 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 1H), 2.66 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) -90.12 (s, 2F). LC-MS: 방법 B, RT = 4.44분, MS (ESI) m/z: 343.1 (M+H)⁺.

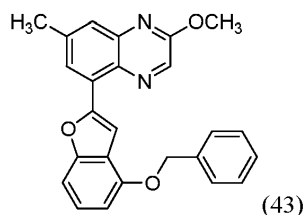
[3373] 실시예 42:

[3374] 아세토니트릴 (1 mL) 중 중간체 42D (10 mg, 0.029 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (28.6 mg, 0.088 mmol) 및 MeI (1.827 μl, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세토니트릴 1 ml 및 DMSO 1 ml로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 65-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 42 (5.6 mg, 0.015 mmol, 52.7% 수율)를 수득하였다.

[3375] ¹H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46-7.86 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.65 ppm (s, 3H). ¹⁹F NMR (클로로포름-d, 400MHz) -90.12 (s, 2F). LC-MS: 방법 B, RT = 4.56분, MS (ESI) m/z: 357.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

[3376] 실시예 43

[3377] 5-(4-(벤질옥시)벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴녹살린



[3378]

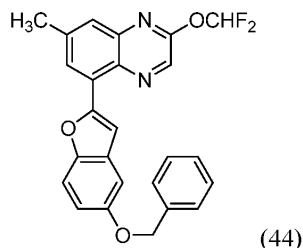
[3379] 아세토니트릴 (1 mL) 중 중간체 42D (10 mg, 0.029 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (28.6 mg, 0.088 mmol) 및 벤질 브로마이드 (3.47 μl, 0.029 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH 및

물 1.0 ml로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 65-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 43 (2.5 mg, 5.86 μmol , 20.07% 수율)을 수득하였다.

[3380] ^1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 6.72-6.80 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.63 ppm (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 3.25분, MS (ESI) m/z: 397.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 93.0%.

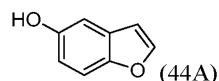
[3381] 실시예 44

[3382] 5-(5-(벤질옥시)벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린



[3383]

[3384] 중간체 44A: 벤조푸란-5-올

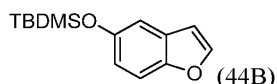


[3385]

[3386] 디클로로메탄 (8.0 mL) 중 5-메톡시벤조푸란 (0.71 g, 4.79 mmol)의 빙냉 용액에 디클로로메탄 중 1.0 M 삼브로민화붕소 (4.79 mL, 4.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC는 약 30-40% 출발 물질이 여전히 남아있는 것을 나타내었다. 이어서, 추가의 양의 디클로로메탄 중 1.0 M 삼브로민화붕소 (4.79 mL, 4.79 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. HPLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 빙수에 붓고, 15분 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 44A (0.33 g, 2.460 mmol, 51.3% 수율)를 미갈색 오일로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3387] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.60 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 4.78 (s, 1H); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.32분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H)⁺.

[3388] 중간체 44B: (벤조푸란-5-일옥시)(tert-부틸)디메틸실란

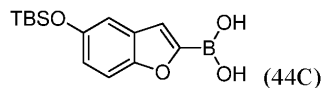


[3389]

[3390] DMF (8.0 mL) 중 중간체 44A (0.33 g, 2.460 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (0.519 g, 3.44 mmol) 및 이미다졸 (0.285 g, 4.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 24 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 20% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 44B (0.48 g, 1.932 mmol, 79% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[3391] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.60 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.70-6.69 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.23 (s, 6H); LC-MS: 방법 A, 50에서 100% B. RT = 2.19분, MS (ESI) m/z: 249 (M+H)⁺.

[3392] 중간체 44C: 5-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤조푸란-2-일보론산

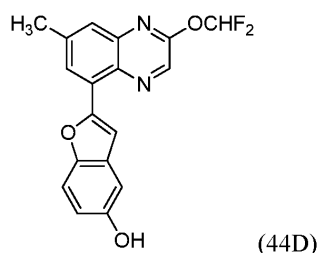


[3393]

[3394] THF (7.0 mL) 중 중간체 44B (0.48 g, 1.932 mmol)에, -78℃에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (1.993 mL, 3.19 mmol)을 적가하였다. 용액은 갈색으로 변화하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 다음, 트라이소프로필 보레이트 (1.346 mL, 5.80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 냉각 조를 제거하여 실온으로 0.5시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 이를 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl 20 mL로 토크하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 60% EtOAc의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 44C (0.416 g, 1.424 mmol, 73.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3395] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.22 (s, 6H); LC-MS: 방법 A, 0에서 100% B. RT = 2.30분, MS (ESI) m/z: 293.1 (M+H)⁺.

[3396] 중간체 44D: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-올



[3397]

[3398] 톨루엔 (6 mL) 및 EtOH (2.000 mL) 중 중간체 I-1G (324 mg, 1.122 mmol), 중간체 44C (410 mg, 1.403 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (36.7 mg, 0.045 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 2.0분 동안 탈기시켰다. 이 용액에 탄산나트륨 (2.0 M, 0.982 mL, 1.964 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 오일 조에서 85℃에서 밤새 가열하였다. 조 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 MeOH로 처리할 때 응고시켰다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3399] MeOH (4.0 mL) 중 에 및 THF (4.00 mL) 상기에서 수득된 조 생성물 (0.55 g, 1.205 mmol)에 12 N HCl (1.004 mL, 12.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. TLC는 약 40% 출발 물질 나머지를 나타내었다. 12 N HCl (1.004 mL, 12.05 mmol)의 추가의 부분을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 계속하였다. TLC는 깨끗한 반응을 나타내었다. 메탄올을 진공 하에 제거하고, 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름/THF 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 60% EtOAc의 10분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 44D (0.423 g, 1.236 mmol, 103% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3400] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.89 (t, JHF = 71.53 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -87.80 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, 0에서 100% B. RT = 2.30분, MS (ESI) m/z: 343.0 (M+H)⁺.

[3401] 실시예 44:

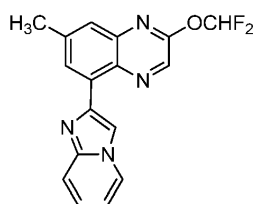
[3402] 아세트니트릴 (1 mL) 중 중간체 44D (20 mg, 0.058 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (57.1 mg, 0.175 mmol) 및 (브로모메

틸)벤젠 (100 mg, 0.584 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세토니트릴 1ml 및 DMSO 1ml로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 65-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 44 (17 mg, 0.037 mmol, 63.9% 수율)를 수득하였다.

[3403] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.63 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66-7.34 (m, 8H), 7.20 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (클로로포름-d, 400MHz):) -90.12 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.84분, MS (ESI) m/z: 433.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 100%.

[3404] 실시예 45

[3405] 2-(디플루오로메톡시)-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-7-메틸퀴녹살린



(45)

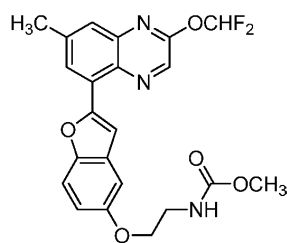
[3406]

[3407] 2-브로모이미다조[1,2-a]피리딘 (17.58 mg, 0.089 mmol) 및 중간체 I-1 (20 mg, 0.059 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.83 mg, 7.14 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.059 mL, 2M, 0.119 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120℃에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 30-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 45 (6.5 mg, 0.019 mmol, 32.1% 수율)를 수득하였다.

[3408] ^1H NMR (400MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 8.90 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.50 (s, 2H), 7.31 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 아세토니트릴-d₃) δ -90.60 (br. s., 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 1.66분, MS (ESI) m/z: 327.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 99%.

[3409] 실시예 46

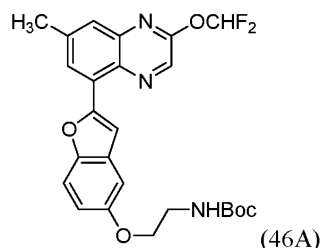
[3410] 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)에틸카르바메이트



(46)

[3411]

[3412] 중간체 46A: tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)에틸카르바메이트

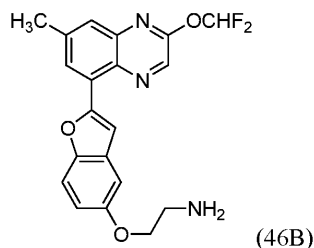


[3413]

[3414] 0℃에서 THF (1.0 mL) 중 트리페닐포스핀 (53.6 mg, 0.205 mmol)의 용액에 DIAD (0.040 mL, 0.205 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. THF (1.0 mL) 중 중간체 44D (35 mg, 0.102 mmol) 및 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (33.0 mg, 0.205 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 55℃로 밤새 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 DMSO/아세트니트릴 (1.5mL/1.5 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 30-100% B)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 46A (18 mg, 0.037 mmol, 36.3% 수율)를 황색 동결건조물로서 수득하였다.

[3415] ^1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.40-7.91 (m, 3H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.90-7.03 (m, 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 3.59 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H), 1.48 ppm (s, 9H). ^{19}F NMR (클로로포름-d, 376MHz): δ = -90.15 ppm (s, 2F). LC-MS: 방법 B, RT = 2.58분, MS (ESI) m/z: 486.1 (M+H) $^+$.

[3416] 중간체 46B: 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)에탄아민



[3417]

[3418] DCM (2 mL) 중 중간체 46A (13 mg, 0.027 mmol)의 용액에 TFA (0.206 mL, 2.68 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 10분에 30-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 46B (8 mg, 0.020 mmol, 75% 수율)를 수득하였다.

[3419] ^1H NMR (아세트니트릴-d₃, 400MHz): δ = 8.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49-7.89 (m, 3H), 7.27 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J=4.9 Hz, 2H), 2.65 ppm (s, 3H). ^{19}F NMR (아세트니트릴-d₃, 376MHz): δ = -76.15 (br. s., 3F), -90.48 ppm (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.02분, MS (ESI) m/z: 386.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

[3420] 실시예 46:

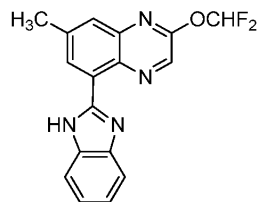
[3421] DCM 중 중간체 46B (6.5 mg, 0.013 mmol)의 현탁액 (1 mL)에 Et₃N (9.07 μ l, 0.065 mmol)에 이어서 메틸 클로로포르메이트 (2.016 μ l, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 46 (4.0 mg, 8.75 μ mol, 67.2% 수율)을 수득하였다.

[3422] ^1H NMR (아세트니트릴-d₃, 400MHz): δ = 8.71 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44-7.91 (m, 3H), 7.23 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.08 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H),

3.50 (q, J=5.7 Hz, 2H), 2.64 ppm (s, 3H). ^{19}F NMR (아세트니트릴- d_3 , 376MHz): δ = -90.47 ppm (s, 2F).
LC-MS: 방법 C, RT = 2.42분, MS (ESI) m/z: 444.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

[3423] 실시예 47

[3424] 5-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린



(47)

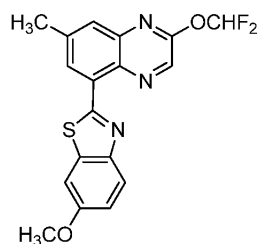
[3425]

[3426] 2-클로로-1H-벤조[d]이미다졸 (10.89 mg, 0.071 mmol) 및 중간체 I-1 (20 mg, 0.059 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.83 mg, 7.14 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.045 mL, 2M, 0.089 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링하고, 마이크로웨이브 반응기 내에 120°C에서 30분 동안에 이어서 140°C에서 20분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 20-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 47 (10 mg, 0.030 mmol, 50.5% 수율)을 수득하였다.

[3427] ^1H NMR (아세트니트릴- d_3 , 400MHz): δ = 8.85 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.79 (br. s., 1H), 7.46-7.93 (m, 6H), 2.66 ppm (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 아세트니트릴- d_3) δ -90.69 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 1.71분, MS (ESI) m/z: 327.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

[3428] 실시예 48

[3429] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸



(48)

[3430]

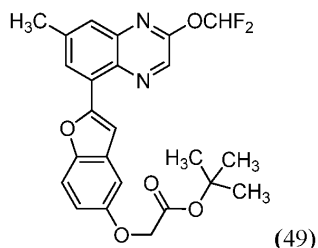
[3431] 2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸 (14.26 mg, 0.071 mmol) 및 중간체 I-1 (20 mg, 0.059 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.83 mg, 7.14 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.045 mL, 2M, 0.089 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120°C에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 65-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 48 (12.5 mg, 0.033 mmol, 55.1% 수율)을 수득하였다.

[3432] ^1H NMR (아세트니트릴- d_3 , 400MHz): δ = 8.70-8.83 (m, 2H), 7.95-8.04 (m, 1H), 7.48-7.90 (m, 3H), 7.12-7.21 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.69 ppm (s, 3H). ^{19}F NMR (아세트니트릴- d_3 , 400MHz): δ -90.12 (s, 2F).

LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z: 374.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

[3433] 실시예 49

[3434] tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시) 아세테이트



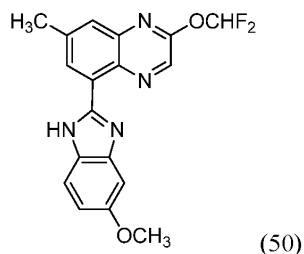
[3435]

[3436] DMF (1 mL) 중 중간체 44D (20 mg, 0.058 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (57.1 mg, 0.175 mmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (57.0 mg, 0.292 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DMSO 1 mL 및 아세토니트릴 1 mL로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 65-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 49 (20 mg, 0.043 mmol, 73.5% 수율)를 수득하였다.

[3437] ¹H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.64 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.42-7.86 (m, 3H), 7.12 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50-1.56 ppm (m, 9H). ¹⁹F NMR (클로로포름-d, 376MHz): δ = -90.15 ppm (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.61분, MS (ESI) m/z: 457.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 100%.

[3438] 실시예 50

[3439] 2-(디플루오로메톡시)-5-(5-(5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린



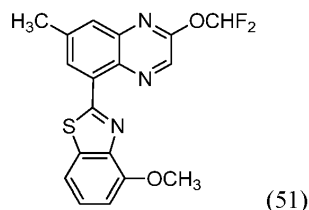
[3440]

[3441] 2-클로로-5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸 (13.04 mg, 0.071 mmol) 및 중간체 I-1 (20 mg, 0.059 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.83 mg, 7.14 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.059 mL, 2M, 0.119 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 140℃에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 30-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 50 (6 mg, 0.016 mmol, 27.5% 수율)을 수득하였다.

[3442] ¹H NMR (아세토니트릴-d₃, 400MHz): δ = 8.77 (br. s., 2H), 7.70 (s, 3H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.65 ppm (s, 3H). ¹⁹F NMR (아세토니트릴-d₃, 376MHz): δ = -76.64 (br. s., 3F), -90.69 ppm (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 1.78분, MS (ESI) m/z: 357.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%

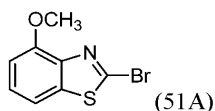
[3443] 실시예 51

[3444] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메톡시벤조[d]티아졸



[3445]

[3446] 중간체 51A: 2-브로모-4-메톡시벤조[d]티아졸



[3447]

[3448] 10℃ (빙수로 냉각됨)에서 아세트니트릴 중 4-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (2.5 g, 13.87 mmol) 및 p-TSA 1수화물 (7.92 g, 41.6 mmol)의 현탁액 (80 mL)에 물 (5 mL) 중 아질산나트륨 (1.914 g, 27.7 mmol) 및 브로민화칼륨 (4.13 g, 34.7 mmol)의 용액을 25분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 10분 동안 교반하고, 실온으로 가온되도록 하고, 2.0시간 동안 교반하였다. HPLC는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물에 중탄산나트륨 (pH를 9.0), 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 Na₂S₂O₃, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 120 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 4분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 40% EtOAc의 18분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 51A (2.51 g, 10.28 mmol, 74.1% 수율)를 미황색 고체로서 수득하였다.

[3449] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 6.92 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.79분, MS (ESI) m/z: 244.0 및 246.0 (M+H)⁺.

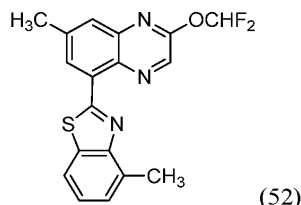
[3450] 실시예 51

[3451] 중간체 51A (10 mg, 0.041 mmol) 및 중간체 I-1 (20.66 mg, 0.061 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (4.01 mg, 4.92 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.031 mL, 2M, 0.061 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120℃에서 30분 동안 두었다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결 건조시켜 실시예 51 (2.5 mg, 6.43 μmol, 15.69% 수율)을 수득하였다.

[3452] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.93 (d, J=1.65 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.47-7.86 (m, 1H), 7.39 (t, J=7.97 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.70 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -89.62 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.45분, MS (ESI) m/z: 374.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 97%.

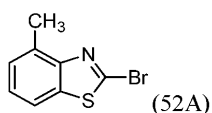
[3453] 실시예 52

[3454] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸



[3455]

[3456] 중간체 52A: 2-브로모-4-메틸벤조[d]티아졸



[3457]

[3458] 10℃ (빙수로 냉각됨)에서 아세트니트릴 (20 mL) 중 4-메틸벤조[d]티아졸-2-아민 (0.5 g, 3.04 mmol) 및 p-TSA 1수화물 (1.737 g, 9.13 mmol)의 백색 현탁액에 물 (5 mL) 중 아질산나트륨 (0.420 g, 6.09 mmol) 및 브로민화 칼륨 (0.906 g, 7.61 mmol)의 용액을 25분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 10분 동안 교반하고, 실온으로 가온되도록 하고, 1.0시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 중탄산나트륨 (pH를 9.0), 물 및 EtOAc까지 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 Na₂S₂O₃, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 40% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 52A (640mg, 2.81 mmol, 92% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3459] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.62 (td, J=0.69, 7.71 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 3H), 2.71 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.11분, MS (ESI) m/z: 227.0 및 229.0 (M+H)⁺.

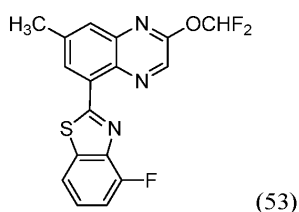
[3460] 실시예 52:

[3461] 중간체 52A (17mg, 0.074 mmol) 및 중간체 I-1 (30mg, 0.089 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.29 mg, 8.92 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.056 mL, 2M, 0.112 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120℃에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 65-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 52 (11.5 mg, 0.031 mmol, 41.5% 수율)를 수득하였다.

[3462] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.86 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.47-7.90 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ -90.12 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.68분, MS (ESI) m/z: 358.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

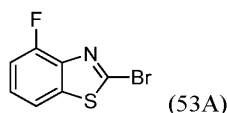
[3463] 실시예 53

[3464] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸



[3465]

[3466] 중간체 53A: 2-브로모-4-플루오로벤조[d]티아졸



[3467]

[3468] 10℃ (빙수로 냉각됨)에서 아세토니트릴 중 4-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민 (0.52 g, 3.09 mmol) 및 p-TSA 1 수화물 (1.764 g, 9.28 mmol)의 현탁액 (20 mL)에 물 (5 mL) 중 아질산나트륨 (0.427 g, 6.18 mmol) 및 브로민 화칼륨 (0.920 g, 7.73 mmol)의 용액을 25분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 10분 동안 교 반하고, 실온으로 가온되도록 하고, 1.0시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 중탄산나트륨 (pH를 9.0), 물 및 EtOAc까지 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조 시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 40% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 53A (640mg, 2.76 mmol, 89% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3469] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.59 (dd, $J=0.76, 8.08$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J=4.55, 8.08$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J=1.01, 8.08, 10.11$ Hz, 1H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.84분, MS (ESI) m/z : 231.9 및 233.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

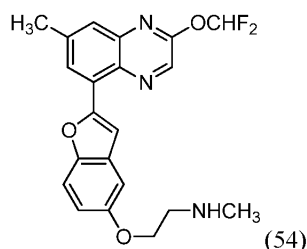
[3470] 실시예 53:

[3471] 중간체 53A (17.26 mg, 0.074 mmol) 및 중간체 I-1 (30mg, 0.089 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.29 mg, 8.92 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.056 mL, 2M, 0.112 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120℃에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 53 (15.0 mg, 0.039 mmol, 53.0% 수율)을 수득하였다.

[3472] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.92 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=0.88, 1.89$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=0.88, 7.96$ Hz, 1H), 7.48-7.87 (m, 1H), 7.39 (dt, $J=4.67, 8.02$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=1.01, 7.96, 10.48$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, 클로로포름-d) -90.12 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.53분, MS (ESI) m/z : 362.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 96%.

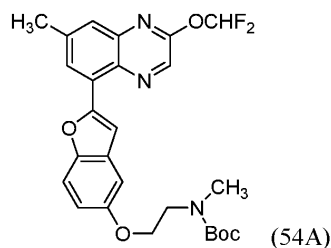
[3473] 실시예 54

[3474] 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)-N-메틸에탄아민



[3475]

[3476] 중간체 54A: tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)에틸(메틸)카르바메이트



[3477]

[3478]

THF (1.0 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시에틸)(메틸)카르바메이트 (41.0 mg, 0.234 mmol) 및 DIAD (0.057 mL, 0.292 mmol)의 용액을 80℃에서 시린지 펌프를 사용하여 THF (2 mL) 중 중간체 44D (20 mg, 0.058 mmol) 및 트리페닐포스핀 (30.7 mg, 0.117 mmol)의 혼합물에 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMF 1 ml 중에 용해시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 65-85% B에 이어서, 100% B에서 8-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 중간체 54A (14.8 mg, 0.028 mmol, 47.2% 수율)를 수득하였다.

[3479]

^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, $J=1.38$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49-7.83 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=2.48$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=2.48, 8.80$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=5.50$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J=5.23$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.69분, MS (ESI) m/z : 500.2 ($M+H$) $^+$.

[3480]

실시예 54:

[3481]

DCM (1 mL) 중 중간체 54A (9 mg, 0.018 mmol)의 용액에 TFA (1ml)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 30-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 54 (7 mg, 0.013 mmol, 74.9% 수율)를 수득하였다.

[3482]

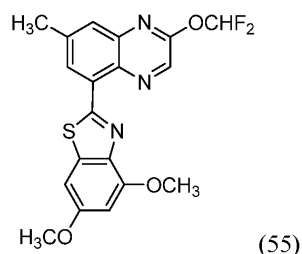
^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56-7.97 (m, 1H), 7.52 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=2.65, 8.97$ Hz, 1H), 4.28-4.38 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_3) δ -76.92 (br. s., 3F), -95.23--88.19 (m, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.02분, MS (ESI) m/z : 400.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 99%

[3483]

실시예 55

[3484]

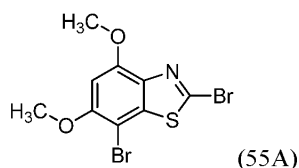
2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀린-5-일)-4,6-디메톡시벤조[d]티아졸



[3485]

[3486]

중간체 55A: 2,7-디브로모-4,6-디메톡시벤조[d]티아졸



[3487]

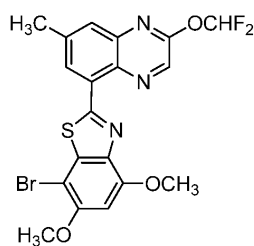
[3488]

10℃ (빙수로 냉각됨)에서 아세토니트릴 중 4,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (0.5 g, 2.378 mmol) 및 p-TSA

1수화물 (1.357 g, 7.13 mmol)의 혼합물 (20 mL)에 물 (5 mL) 중 아질산나트륨 (0.328 g, 4.76 mmol) 및 브로민화칼륨 (0.707 g, 5.95 mmol)의 용액을 25분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 10분 동안 교반하고, 실온으로 가온되도록 하고, 1.0시간 동안 교반하였다. 혼합물은 내지 투명한 갈색 용액으로 변화하였다. 반응 혼합물에 중탄산나트륨 (pH를 9.0), 물 및 EtOAc까지 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 Na₂S₂O₃, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 40% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 수집하여 중간체 55A (110 mg, 13% 수율)로 농축시켰다.

[3489] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.60 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.18분, MS (ESI) m/z: 351 353 및 355 (M+H)⁺.

[3490] 중간체 55B: 7-브로모-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4,6-디메톡시벤조[d]티아졸



(55B)

[3491]

[3492] 중간체 55A (26 mg, 0.074mmol) 및 중간체 I-1 (30 mg, 0.088mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (4.81 mg, 5.89 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.055 mL, 2M, 0.110 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 100℃에서 2시간 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 70-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 55B (8mg, 0.016 mmol, 22.07% 수율)를 수득하였다.

[3493] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.85 (d, J=1.77 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.79 (dd, J=0.88, 1.90 Hz, 1H), 7.47-7.89 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, 클로로포름-d) -90.12 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.56분, MS (ESI) m/z: 481.9 및 484.0 (M+H)⁺.

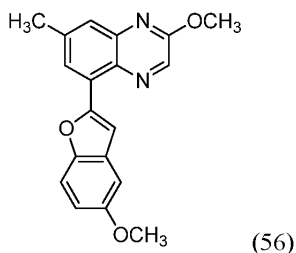
[3494] 실시예 55:

[3495] 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 중간체 55B (6 mg, 0.012 mmol)의 용액에 Pd/C (5 mg) 및 TEA (10.40 μl, 0.075 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 수소 풍선 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 45-90% B에 이어서, 100% B에서 10-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 55 (0.2 mg, 0.496 μmol, 3.99% 수율)를 수득하였다.

[3496] ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.76 (d, J=1.65 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.77 (d, J=0.83 Hz, 1H), 7.48-7.85 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.59 (d, J=2.20 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.46분, MS (ESI) m/z: 404 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 100%.

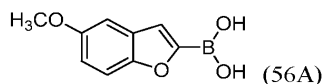
[3497] 실시예 56

[3498] 2-메톡시-5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴놀살린



[3499]

[3500] 중간체 56A: 5-메톡시벤조푸란-2-일보론산



[3501]

[3502] THF (4.0 mL) 중 5-메톡시벤조푸란 (188 mg, 1.269 mmol)에, -78°C 에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (1.190 mL, 1.903 mmol)을 적가하였다. 용액은 미황색으로 변화하였다. 혼합물을 -78°C 에서 20분 동안 교반한 다음, 트리이소프로필 보레이트 (0.737 mL, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 냉각 조를 제거하여 실온에서 1.5시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 이를 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl 3.0 mL로 켄칭하였다. 실온에서 25분 동안 교반한 후, 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 한 방울의 MeOH을 포함한 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 4 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 60% EtOAc의 10분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켜 중간체 56A (170 mg, 0.886 mmol, 69.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3503] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 7.41 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 1.45분, MS (ESI) m/z: 149.0 ($\text{M}-\text{B}(\text{OH})_2$) $^{+}$.

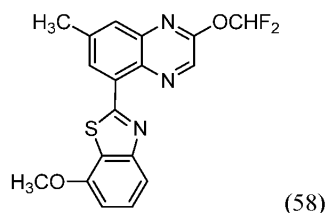
[3504] 실시예 56:

[3505] 중간체 I-9A (20 mg, 0.079 mmol) 및 중간체 56A (20.48 mg, 0.107 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.250 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 착물 (1:1) (5.16 mg, 6.32 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플라싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.079 mL, 2M, 0.158 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120°C 에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-90% B에 이어서, 100% B에서 10-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 56 (13.7 mg, 0.043 mmol, 54.1% 수율)을 수득하였다.

[3506] ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, $J=1.93$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=0.83$ Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.41 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=2.48$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=2.48, 8.80$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.63분, MS (ESI) m/z: 321 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3507] 실시예 58

[3508] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메톡시벤조[d]티아졸



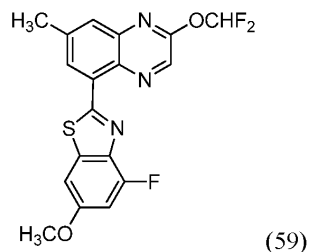
[3509]

[3510] 중간체 15F (15mg, 0.075 mmol) 및 중간체 I-1 (30.3 mg, 0.090 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.36 mg, 9.02 μ mol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.056 mL, 2M, 0.113 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120℃에서 30분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 65-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 58 (10.5 mg, 0.028 mmol, 37.1% 수율)을 수득하였다.

[3511] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.84 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.79 (dd, J=0.63, 8.21 Hz, 1H), 7.45-7.87 (m, 2H), 6.88 (d, J=7.83 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, 클로로포름-d) -90.12 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z: 374.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 99%.

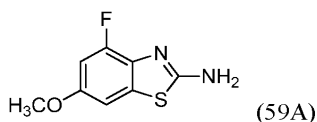
[3512] 실시예 59

[3513] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸



[3514]

[3515] 중간체 59A: 4-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



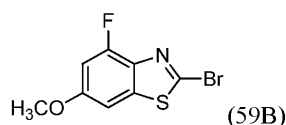
[3516]

[3517] 아세트니트릴 (14 mL) 중 2-플루오로-4-메톡시아닐린 (636 mg, 4.51 mmol)에 티오시안산암모늄 (515 mg, 6.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 수돗물로 냉각시키고, 아세트니트릴 (5.0 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (1757 mg, 4.51 mmol)를 적가하였다 (10분). 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름/소량의 MeOH 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 5% EtOAc로 3분 동안에 이어서 헥산 중 5%에서 75% EtOAc의 12분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 59A (0.65 g, 3.28 mmol, 72.8% 수율)를 연한색 고체로서 수득하였다.

[3518] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 6.84 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 2H), 6.55 (dd, J=12.1, 2.2 Hz, 1H),

3.74-3.72 (m, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO-d_6) δ -124.96 (s, 1F); LC-MS: 방법 A, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 199.0 (M+H).

[3519] 중간체 59B: 2-브로모-4-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸



[3520]

[3521] 아세트니트릴 중 중간체 59A (0.32 g, 1.614 mmol)의 현탁액 (15 mL)에 p-TSA 1수화물 (0.983 g, 5.17 mmol)를 첨가하였다. 형성된 염을 실온에서 15분 동안 및 10℃ (빙수로 냉각됨)에서 5분 동안 교반한 다음, 물 (5 mL) 중 아질산나트륨 (0.223 g, 3.23 mmol) 및 브로민화칼륨 (0.480 g, 4.04 mmol)의 용액을 2분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10℃ 내지 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨으로 키텅하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 2분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 30% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 59B (0.15 g, 0.572 mmol, 35.5% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[3522] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.07 (dd, J=2.2, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, 클로로포름-d) δ -119.63 (s, 1F); LC-MS: 방법 A, RT = 1.87분, MS (ESI) m/z: 262.0 및 264.0 (M+H) $^+$.

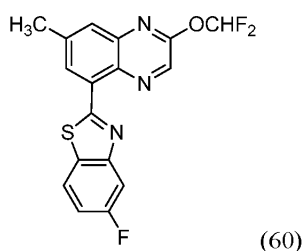
[3523] 실시예 59:

[3524] 중간체 59B (15 mg, 0.057 mmol) 및 중간체 I-1 (23.08 mg, 0.069 mmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.61 mg, 6.87 μmol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (0.043 mL, 2M, 0.086 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120℃에서 40분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 60-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 59 (8.5mg, 0.022 mmol, 37.9% 수율)를 수득하였다.

[3525] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.86 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.81 (d, J=0.76 Hz, 1H), 7.45-7.97 (m, 1H), 7.22 (d, J=2.27 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.15, 11.75 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -90.22 (s, 2F), -121.48 (br. s., 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.53분, MS (ESI) m/z: 391.9 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 100%.

[3526] 실시예 60

[3527] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸



[3528]

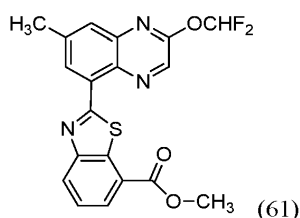
[3529] 2-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸 (15 mg, 0.080 mmol) 및 중간체 I-1 (32.2 mg, 0.096 mmol)에 톨루엔 (0.75

mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 고체가 용해될 때까지 교반한 다음, 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.83 mg, 9.59 μ mol)을 첨가하였다. 플라스크를 탈기하고, Ar로 플러싱하였다. 최종적으로, 탄산나트륨 (2M, 0.12 mL, 0.24 mmol)을 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤으로 5분 동안 버블링한 다음, 마이크로웨이브 반응기 내에 120℃에서 40분 동안 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 60 (18.8mg, 0.052 mmol, 65.1% 수율)을 수득하였다.

[3530] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.75 (d, J=1.65 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=4.81, 8.94 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.48, 8.53 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73-8.04 (m, 1H), 7.44 (dt, J=2.75, 9.08 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, a= 2.54분, MS (ESI) m/z: 361.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 100%.

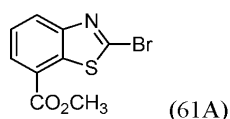
[3531] 실시예 61

[3532] 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀라진-5-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실레이트



[3533]

[3534] 중간체 61A: 메틸 2-브로모벤조[d]티아졸-7-카르복실레이트



[3535]

[3536] tert-부틸 니트라이트 (1.111 mL, 8.40 mmol)를 건조 아세트니트릴 (15 mL) 중 브로민화구리 (II) (1.770 g, 7.92 mmol)에 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 건조 아세트니트릴 중 메틸 2-아미노벤조[d]티아졸-7-카르복실레이트 (1.0 g, 4.80 mmol)의 현탁액 (15 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50℃에서 45분 동안 가열하였다. 아세트니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수 로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 61A (1.2 g, 4.41 mmol, 92% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3537] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.19 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H); LC-MS: 방법 A, RT = 2.02분, MS (ESI) m/z: 272.0 274.0 (M+H)⁺.

[3538] 실시예 61:

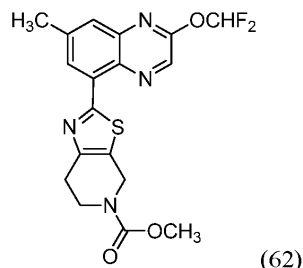
[3539] 중간체 I-1 (30 mg, 0.089 mmol), 중간체 61A (31.6mg, 0.116 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.83 mg, 7.14 μ mol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.098 mL, 2M, 0.196 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 61 (2.9mg, 7.08 μ mol, 7.93%)을 수득하였다.

[3540] ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J=1.65 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=0.83, 7.98 Hz, 1H),

8.15 (dd, J=0.83, 7.43 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (t, J=7.70 Hz, 1H), 7.52-7.82 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.41분, MS (ESI) m/z: 402.10 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 98%

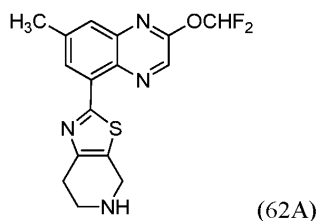
[3541] 실시예 62

[3542] 메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,7-디히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-5(4H)-카르복실레이트



[3543]

[3544] 중간체 62A: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘



[3545]

[3546] 실시예 11 (19 mg, 0.042 mmol)에 4.0 디옥산 중 N HCl (1059 μ l, 4.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 숙성시켰다. 용매를 제거하고, 생성물을 밤새 동결건조시켜 중간체 62A (14 mg, 0.034 mmol, 81% 수율)를 수득하였다.

[3547] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (t, JHF = 71.53 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 2.66 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 메탄올-d₄) δ -90.23 (s, 2F); LC-MS: 방법 A, RT = 1.70분, MS (ESI) m/z: 349.0 (M+H)⁺.

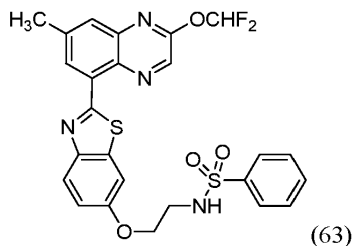
[3548] 실시예 62:

[3549] DCM (1 mL) 중 DCM (1 mL) 중 중간체 62A (9 mg, 0.026 mmol) 및 DIEA (0.023 mL, 0.129 mmol)에 메틸 클로로포르메이트의 용액 (4.00 μ l, 0.052 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 60-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 62 (8 mg, 0.018 mmol, 68.6% 수율)를 수득하였다.

[3550] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40-7.97 (m, 1H), 4.82 (br. s., 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.79 (s, 3H), 3.05 (br. s., 2H), 2.64 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -90.20 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.43분, MS (ESI) m/z: 406.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 92%.

[3551] 실시예 63

[3552] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸) 벤젠술폰아미드



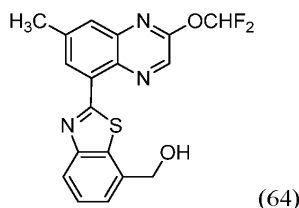
[3553]

[3554] DCM (2 ml) 중 중간체 I-4 (12 mg, 0.027 mmol) 및 DIEA (23.88 μ l, 0.137 mmol)의 용액에 DCM 0.2 ml 중 벤젠술폰일 클로라이드 (9.66 mg, 0.055 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 63 (10 mg, 0.018 mmol, 64.7% 수율)을 수득하였다.

[3555] ^1H NMR (400MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 8.90-8.58 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.90-7.50 (m, 7H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 4.06 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.33 (q, J=5.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 아세트니트릴- d_3) δ -90.50 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.39분, MS (ESI) m/z: 543.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 96%.

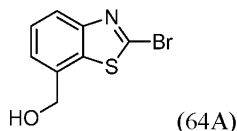
[3556] 실시예 64

[3557] (2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)메탄올



[3558]

[3559] 중간체 64A: (2-브로모벤조[d]티아졸-7-일)메탄올



[3560]

[3561] 0°C에서 THF (10 mL) 중 중간체 61A (0.53 g, 1.948 mmol)의 용액에 THF 중 1.0 M Super-H (4.28 mL, 4.28 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1.0시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0°C에서 포화 염화암모늄에 이어서 몇 방울의 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 18분 구배로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 64A (380 mg, 1.557 mmol, 80% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[3562] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.80 (d, J=8.08 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.71 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.33 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.58분, MS (ESI) m/z: 243 및 245 (M+H) $^+$.

[3563] 실시예 64:

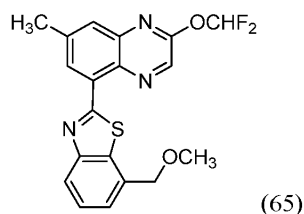
[3564] 중간체 I-1 (106 mg, 0.315 mmol), 중간체 64A (100mg, 0.410 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (20.59 mg, 0.025 mmol)에 톨루엔 (7.5 mL) 및 EtOH (2.500

mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.315 mL, 2M, 0.630 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 헥산 중 0-100% EtOAc로 15분 동안 용리된 12g 이스코 칼럼에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 A, 8분에 30-100% B)로 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 64 (88 mg, 0.261 mmol, 83% 수율)를 수득하였다.

[3565] ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=1.10, 1.93 Hz, 1H), 7.62-7.94 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.43 (dd, J=0.96, 7.29 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.69 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 메탄올-d₄) δ -91.06 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.24분, MS (ESI) m/z: 373.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

[3566] 실시예 65

[3567] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸



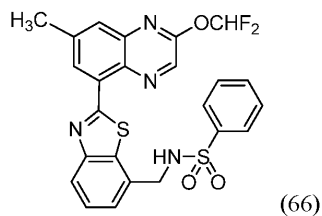
[3568]

[3569] THF 중 실시예 64 (18 mg, 0.048 mmol)의 현탁액 (1 mL)에 NaH (3.86 mg, 0.096 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, MeI (0.090 mL, 1.446 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 65 (2 mg, 5.06 μmol, 10.49% 수율)를 수득하였다.

[3570] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.82 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.08 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.88 (m, 2H), 7.39 (d, J=7.33 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -90.20 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.45분, MS (ESI) m/z: 387.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 99%.

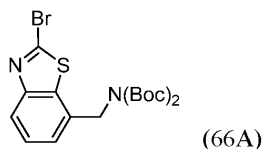
[3571] 실시예 66

[3572] N-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)메틸)벤젠술폰아미드



[3573]

[3574] 중간체 66A: tert-부틸 N-[(2-브로모-1,3-벤조티아졸-7-일)메틸]-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트

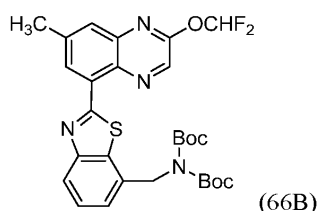


[3575]

[3576] THF (2 mL) 중 DIAD (0.134 mL, 0.688 mmol)의 용액을 THF (2 mL) 중 디-tert-부틸 이미노디카복실레이트 (150 mg, 0.688 mmol), 중간체 64A (56 mg, 0.229 mmol) 및 트리페닐포스핀 (181 mg, 0.688 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, DCM 및 포화 NaHCO₃로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 0-100% DCM/Hex로 용리시키면서 20분 동안 40g 이스코 칼럼에 의해 정제하고, 목적 분획을 수집하여 중간체 66A (55 mg, 0.124 mmol, 54.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3577] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.90 (d, J=7.98 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.84 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=0.83, 7.43 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 1.41-1.46 (m, 18H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.37분, MS (ESI) m/z: 908.9 [2M+23]⁺.

[3578] 중간체 66B: tert-부틸 N-[(tert-부톡시)카르보닐]-N-({2-[2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일]-1,3-벤조티아졸-7-일}메틸)카르바메이트

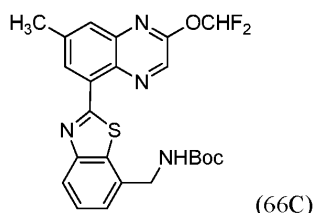


[3579]

[3580] 중간체 I-1 (37.9 mg, 0.113 mmol), 중간체 66A (50mg, 0.113 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.37 mg, 9.02 μmol)에 톨루엔 (7.5 mL) 및 EtOH (2.500 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.113 mL, 2M, 0.226 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 70-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 66B (21 mg, 0.035 mmol, 30.9% 수율)를 수득하였다.

[3581] ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=1.10, 1.93 Hz, 1H), 7.62-7.94 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.43 (dd, J=0.96, 7.29 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.69 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 메탄올-d) δ -90.20 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.62분, MS (ESI) m/z: 573.2 (M+H)⁺.

[3582] 중간체 66C: tert-부틸 (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-7-일)메틸카르바메이트



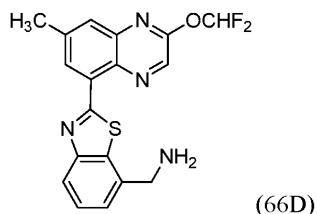
[3583]

[3584] DCM (1 mL) 중 중간체 66B (17 mg, 0.030 mmol)의 용액에 TFA (0.023 mL, 0.297 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 70-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 66C (13 mg, 0.027 mmol, 92% 수율)를 수득하였다.

[3585] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.83 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.87-7.48 (m, 3H), 7.37 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376MHz,

클로로포름-d) δ -90.20 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.44분, MS (ESI) m/z: 472.9 (M+H)⁺.

[3586] 중간체 66D: (2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)메탄아민



[3587]

[3588] DCM 중 중간체 66C (11 mg, 0.022 mmol, 94% 수율)의 용액에 TFA (359 μ l, 4.66 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 30-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 66D (11 mg, 0.022 mmol, 94% 수율)를 수득하였다.

[3589] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.92-7.59 (m, 3H), 7.52-7.44 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.70 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 메탄올-d₄) δ -78.07 (s, 3F), -92.13 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 1.91분, MS (ESI) m/z: 372.9 (M+H)⁺.

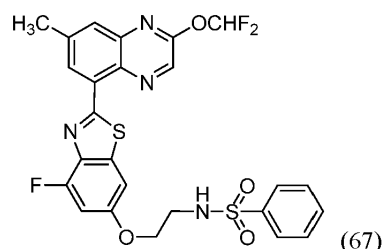
[3590] 실시예 66:

[3591] DCM 0.2ml 중 DCM (1 mL) 중 중간체 66D (8 mg, 0.016 mmol) 및 DIEA (0.014 mL, 0.082 mmol)에 벤젠술폰닐 클로라이드의 용액 (5.81 mg, 0.033 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 66 (3 mg, 5.21 μ mol, 31.7% 수율)을 수득하였다.

[3592] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 3H), 7.70-7.30 (m, 6H), 4.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -90.22 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.30분, MS (ESI) m/z: 513.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 90%

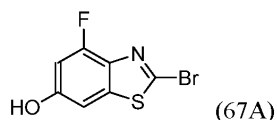
[3593] 실시예 67

[3594] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[3595]

[3596] 중간체 67A: 2-브로모-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-올



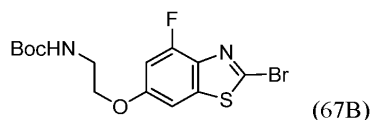
[3597]

[3598] 염화알루미늄 (308 mg, 2.308 mmol)을 톨루엔 (4 mL) 중 중간체 59B (220mg, 0.839 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로

로포름 중에 용해시키고, 12g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 5분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 40% EtOAc의 18분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 67A (45 mg, 0.181 mmol, 21.61% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3599] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 6.98 (dd, $J=2.3$, 0.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=11.9$, 2.3 Hz, 1H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.72분, MS (ESI) m/z : 247 및 249 ($M+H$) $^+$.

[3600] 중간체 67B: tert-부틸 2-(2-브로모-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

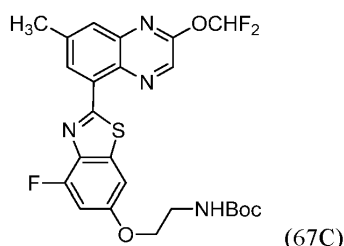


[3601]

[3602] THF (1 mL) 중 DIAD (0.088 mL, 0.453 mmol) 및 tert-부틸 (2-히드록시에틸) 카르바메이트 (0.070 mL, 0.453 mmol)의 용액을 80°C에서 시린지 펌프를 사용하여 THF (2 mL) 중 중간체 67A (45mg, 0.181 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (71.4 mg, 0.272 mmol)의 용액에 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM 1ml 중에 재용해시키고, 목적 분획을 수집하고, 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 12 g 이스코 칼럼에 의해 정제하여 중간체 67B (30mg, 0.077 mmol, 42.3% 수율)를 수득하였다.

[3603] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.05 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=11.4$, 2.3 Hz, 1H), 5.13-4.95 (m, 1H), 4.07 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.14분, MS (ESI) m/z : 391 및 393 ($M+H$) $^+$.

[3604] 중간체 67C: tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

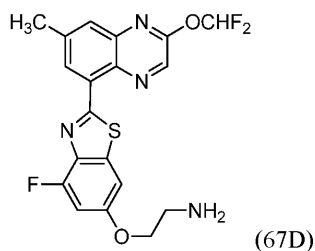


[3605]

[3606] 중간체 I-1 (23 mg, 0.068 mmol), 중간체 67B (29.4 mg, 0.075 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (4.47 mg, 5.47 μmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.250 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.068 mL, 2M, 0.137 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 농축하고, 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 70-100% B)에 의해 추가로 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 67C (30 mg, 0.054 mmol, 79% 수율)를 수득하였다.

[3607] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=1.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.95-7.41 (m, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=11.6$, 2.3 Hz, 1H), 4.13 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.69 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름- d) δ -90.55 (s, 2F), -123.30 (br. s., 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.47분, MS (ESI) m/z : 521.2 ($M+H$) $^+$.

[3608] 중간체 67D: 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄아민



[3609]

[3610] DCM (1 mL) 중 중간체 67C (25 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TFA (0.920 mL, 11.94 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 30-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 67D (22 mg, 0.040 mmol, 84% 수율)를 수득하였다.

[3611] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.00-7.55 (m, 1H), 7.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.43-4.30 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.69 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 메탄올- d_4) δ -77.57 (br. s., 3F), -84.34--98.20 (s ^2F), -123.30 (br. s., 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.03분, MS (ESI) m/z : 421.2 (M+H) $^+$.

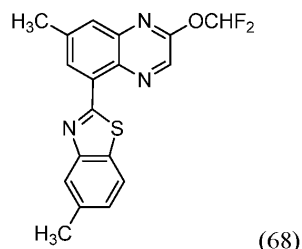
[3612] 실시예 67:

[3613] DCM 0.2 ml 중 DCM 중 중간체 67D (15mg, 0.028 mmol) 및 DIEA (49.0 μl , 0.281 mmol)에 벤젠술폰일 클로라이드의 용액 (7.20 μl , 0.056 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 67 (4mg, 6.64 μmol , 23.64% 수율)을 수득하였다.

[3614] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.86 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.87-7.43 (m, 1H), 7.10 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=11.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.47 (q, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름- d) δ -90.22 (s, 2F), -120.80 (br. s., 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.40분, MS (ESI) m/z : 560.9 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 95%.

[3615] 실시예 68

[3616] 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸



[3617]

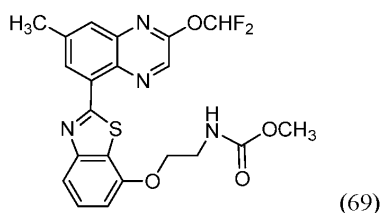
[3618] 중간체 I-1 (20 mg, 0.059 mmol), 2-클로로-5-메틸벤조[d]티아졸 (14.21 mg, 0.077 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (3.89 mg, 4.76 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.065 mL, 2M, 0.131 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획

을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 68 (11 mg, 0.030 mmol, 50.7% 수율)을 수득하였다.

[3619] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.85-7.48 (m, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 2.70 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름- d) δ -90.20 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.57분, MS (ESI) m/z : 357.9 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

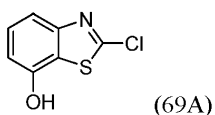
[3620] 실시예 69

[3621] 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트



[3622]

[3623] 중간체 69A: 2-클로로벤조[d]티아졸-7-올

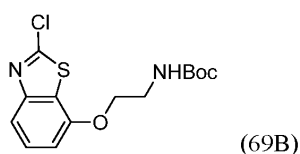


[3624]

[3625] 염화알루미늄 (184 mg, 1.377 mmol)을 톨루엔 (2 mL) 중 2-클로로-7-메톡시벤조[d]티아졸 (100mg, 0.501 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. HPLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 쉐킷하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 5분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 40% EtOAc의 10분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 69A (85 mg, 0.458 mmol, 91% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3626] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.47-7.36 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.72분, MS (ESI) m/z : 185.8 (M+H) $^+$.

[3627] 중간체 69B: tert-부틸 2-(2-클로로벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트

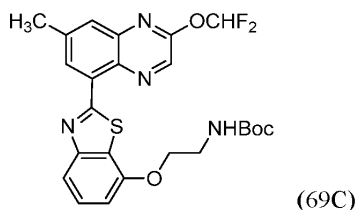


[3628]

[3629] THF (1 mL) 중 DIAD (0.223 mL, 1.145 mmol) 및 tert-부틸 (2-히드록시에틸) 카르바메이트 (0.177 mL, 1.145 mmol)의 용액을 80°C에서 시린지 펌프를 사용하여 THF (2 mL) 중 중간체 69A (85 mg, 0.458 mmol) 및 트리페닐포스핀 (180 mg, 0.687 mmol)의 용액에 3시간에 걸쳐 첨가하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO_3 로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 12 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하고, 목적 분획을 수집하여 중간체 69B (125 mg, 0.380 mmol, 83% 수율)를 수득하였다.

[3630] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.58 (dd, $J=8.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.60 (q, $J=5.3$ Hz, 2H), 1.51-1.44 (m, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.17분, MS (ESI) m/z : 329. (M+H) $^+$.

[3631] 중간체 69C: tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트

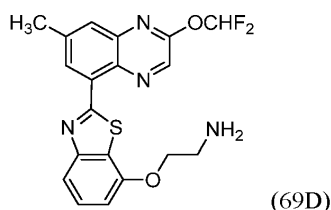


[3632]

[3633] 중간체 I-1 (29 mg, 0.086 mmol), 중간체 69B (32.6 mg, 0.099 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.64 mg, 6.90 μ mol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.250 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.086 mL, 2M, 0.173 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응물에 EtOAc/물을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 69C (35 mg, 0.068 mmol, 79% 수율)를 수득하였다.

[3634] ¹H NMR (400MHz, 아세트니트릴-d₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.97-7.56 (m, 1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.25 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.53 (q, J=5.8 Hz, 2H), 2.66 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376MHz, 아세트니트릴-d₃) δ -90.55 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.49분, MS (ESI) m/z: 503.0 (M+H)⁺.

[3635] 중간체 69D: 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)에탄아민



[3636]

[3637] DCM (1 mL) 중 중간체 69C (30 mg, 0.060 mmol)의 용액에 TFA (0.920 mL, 11.94 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 30-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 69D (30mg, 0.058 mmol, 96% 수율)를 수득하였다.

[3638] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.90 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.99-7.60 (m, 1H), 7.53 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 3.52 (t, J=4.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 메탄올-d₄) δ -77.64 (br. s., 3F), -91.57 (br. s., 2 F). LC-MS: 방법 C, RT = 1.96분, MS (ESI) m/z: 402.9 (M+H)⁺.

[3639] 실시예 69:

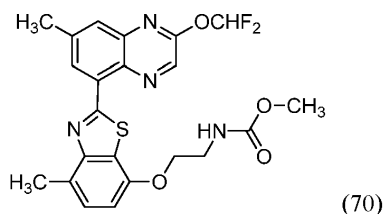
[3640] DCM (1 mL) 중 중간체 69D (10mg, 0.019 mmol) 및 DIEA (0.017 mL, 0.097 mmol)에 DCM 중 메틸 클로로포르메이트의 용액 (3.00 μ l, 0.039 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석한 다음, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 60-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 69 (5.5mg, 0.011 mmol, 58.6% 수율)를 수득하였다.

[3641] ¹H NMR (400MHz, 아세트니트릴-d₃) δ 8.84-8.81 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.90-7.46 (m, 5H), 6.99 (d, J=7.8

Hz, 1H), 4.29 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.65-3.56 (m, 6H), 2.70 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 아세토니트릴- d_3) δ -86.49--95.62 (m, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.36분, MS (ESI) m/z: 461.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 95%.

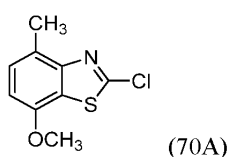
[3642] 실시예 70

[3643] 메틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트



[3644]

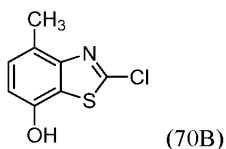
[3645] 중간체 70A: 2-클로로-7-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[3646]

[3647] 40℃에서 아세토니트릴 (60 mL) 중 구리 (II) 클로라이드 (1.030 g, 7.66 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (1.097 mL, 8.30 mmol)에 이어서 고체로서의 중간체 12C (1.24 g, 6.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1.0시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산 중 5% 디클로로메탄으로 2분 동안에 이어서 헥산 중 5%에서 50% 디클로로메탄의 12분 구배 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 70A (1.2 g, 5.62 mmol, 88% 수율)를 미황색 고체로서 수득하였다.

[3648] 중간체 70B: 2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸-7-올



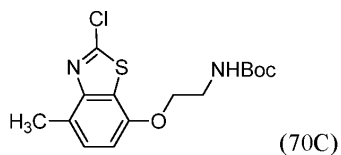
[3649]

[3650] 염화알루미늄 (369 mg, 2.77 mmol)을 톨루엔 (4 mL) 중 중간체 70A (215 mg, 1.006 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 수집하고, 물, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 5분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 40% EtOAc의 18분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 70B (105 mg, 0.526 mmol, 52.3% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3651] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 6.98 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.9, 2.3 Hz, 1H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.20분, MS (ESI) m/z: 547.2 (M+H) $^+$.

[3652] LC-MS: 방법 C, RT = 1.87분, MS (ESI) m/z: 199.8 (M+H) $^+$.

[3653] 중간체 70C: tert-부틸 2-(2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸-7-일옥시) 에틸카르바메이트

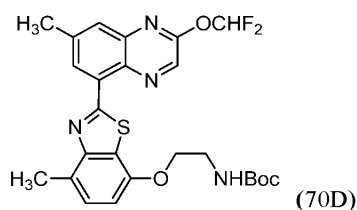


[3654]

[3655] THF (1 mL) 중 DIAD (0.243 mL, 1.252 mmol) 및 중간체 70B (100mg, 0.501 mmol)의 용액을 80℃에서 시린지 펌프를 사용하여 2시간 동안 THF (2 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시에틸) 카르바메이트 (0.194 mL, 1.252 mmol) 및 트리페닐포스핀 (197 mg, 0.751 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 및 포화 NaHCO₃로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 헥산 중 0 -100% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 40g 이스코 칼럼에 의해 정제하여, 목적 분획을 수집하여 중간체 70C (170mg, 0.496 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3656] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.17 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.57 (q, J=5.1 Hz, 2H), 2.60 (d, J=0.5 Hz, 3H), 1.55-1.42 (m, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.26분, MS (ESI) m/z: 342.9 (M+H)⁺.

[3657] 중간체 70D: tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-7-일옥시)에틸카르바메이트

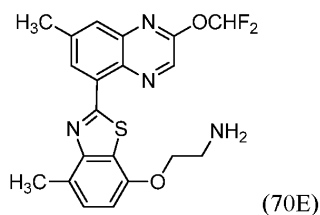


[3658]

[3659] 중간체 I-1 (33.9 mg, 0.101 mmol), 중간체 70C (45 mg, 0.131 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (6.60 mg, 8.08 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플라싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.111 mL, 2M, 0.222 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 중간체 70D (46 mg, 0.087 mmol, 86% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3660] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.87 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.81 (dd, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.94-7.46 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.25 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.67 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -90.17 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.63분, MS (ESI) m/z: 517.0 (M+H)⁺.

[3661] 중간체 70E: 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-7-일옥시)에탄아민



[3662]

[3663] DCM (1 mL) 중 중간체 70D (40 mg, 0.077 mmol)의 용액에 TFA (0.597 mL, 7.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 30-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조하여 중간체 70E (35 mg, 0.065 mmol)를 수득하였다.

mmol, 84% 수율)를 수득하였다.

[3664] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.01-7.54 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 메탄올- d_4) δ -78.76 (br. s., 3F), -92.71 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.10분, MS (ESI) m/z : 416.9 (M+H) $^+$.

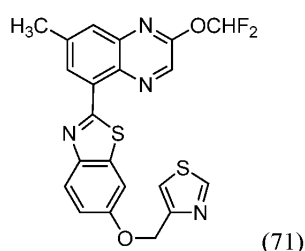
[3665] 실시예 70:

[3666] DCM (1 mL) 중 중간체 70E (10mg, 0.019 mmol) 및 DIEA (0.016 mL, 0.094 mmol)의 용액에 DCM 중 메틸 클로로포르메이트 (2.92 μl , 0.038 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 60-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 70 (5.5 mg, 0.019 mmol, 59% 수율)을 수득하였다.

[3667] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.80 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.11-7.68 (m, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.50-3.38 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -88.27 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.49분, MS (ESI) m/z : 475.0 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 96%.

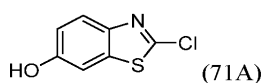
[3668] 실시예 71

[3669] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-(티아졸-4-일메톡시) 벤조[d]티아졸



[3670]

[3671] 중간체 71A: 2-클로로벤조[d]티아졸-6-올

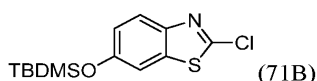


[3672]

[3673] 염화알루미늄 (6.01 g, 45.1 mmol)을 톨루엔 (80 mL) 중 2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸 (3 g, 15.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (50 mL)로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (3X), 포화 중탄산나트륨 (3X), 물 (3X)로 세척하고, 진공 하에 1.0시간 동안 공기-건조시켰다. 이를 추가로 고진공 하에 밤새 건조시켜 중간체 71A (2.6 g, 14.01 mmol, 93% 수율)를 연회색 고체로서 수득하였다. 조 샘플을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3674] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.65분, MS (ESI) m/z : 185.8 (M+H) $^+$.

[3675] 중간체 71B: 6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-클로로벤조[d]티아졸

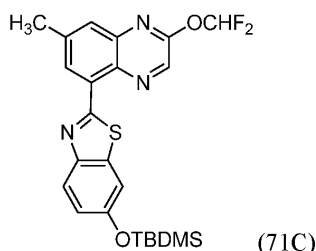


[3676]

[3677] DMF (50 mL) 중 중간체 71A (2.6 g, 14.01 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (2.96 g, 19.61 mmol) 및 이미다졸 (1.669 g, 24.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 120g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3 분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 50% EtOAc의 30분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 71B (3 g, 10.00 mmol, 71.4% 수율)를 투명한 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[3678] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.80 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.57분, MS (ESI) m/z: 300 (M+H)⁺.

[3679] 중간체 71C: 6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸

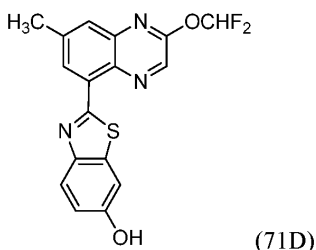


[3680]

[3681] 중간체 I-1 (1 g, 3.94 mmol), 중간체 71B (1.358 g, 4.53 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (0.161 g, 0.197 mmol)에 톨루엔 (9 mL), EtOH (3 mL) 및 탄산나트륨 (3.94 mL, 2 M, 7.87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 135°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 톨루엔/클로로포름 중에 용해시키고, 120 g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 75% 디클로로메탄 (유량 65 mL/분)의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 71C (1.6 g, 2.70 mmol, 68.6% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[3682] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.86-7.49 (m, 1H), 7.40 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.27 (s, 6H). LC-MS: 방법 C, 구배 시간 1분, RT = 2.30분, MS (ESI) m/z: 473.9 (M+H)⁺.

[3683] 중간체 71D: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-올



[3684]

[3685] 실온에서 THF (15 mL) 중 중간체 71C (1.75 g, 3.70 mmol)의 용액에 아세트산 (0.465 mL, 8.13 mmol)을 첨가하고, 이어서 THF 중 1.0 N TBAF (4.43 mL, 4.43 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 (2X), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 헥산 중 EtOAc (1:4)로 연화처리하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 중간체 71D (1 g, 2.78mmol, 75% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3686] ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93-7.53 (m, 3H), 7.34 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, 구배 시간 1분, RT

= 1.45분, MS (ESI) m/z : 359.9 (M+H)⁺.

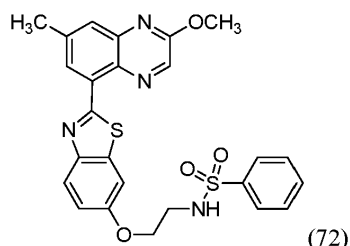
[3687] 실시예 71:

[3688] 톨루엔 (0.5 mL) 중 DIAD (0.019 mL, 0.100 mmol)의 용액을 톨루엔 (2 mL) 중 중간체 71D (12 mg, 0.033 mmol), 티아졸-4-일메탄올 (11.54 mg, 0.100 mmol) 및 트리페닐포스핀 (17.52 mg, 0.067 mmol)의 혼합물에 110 °C에서 5 부분으로 (각각 0.4 mL, 30분 동안) 첨가하였다. 혼합물은 투명한 용액으로 변화하고, 110°C에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 70-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 71 (5 mg, 9.86 μ mol, 29.5% 수율)을 수득하였다.

[3689] ¹H NMR (400MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.78-8.73 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.89-7.48 (m, 1H), 7.24 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.68 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 아세토니트릴-d₃) δ -90.50 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.38분, MS (ESI) m/z : 456.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 90%.

[3690] 실시예 72

[3691] N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



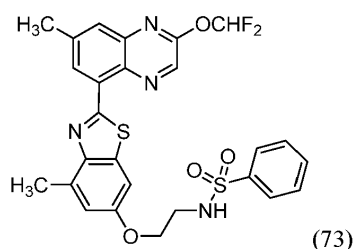
[3692]

[3693] THF (0.5 mL) 중 실시예 63 (6.9 mg, 0.013 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (0.076 mL, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 60-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 72 (4 mg, 7.11 μ mol, 55.9% 수율)를 수득하였다.

[3694] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.78 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.30 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.47 (q, J=5.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.37분, MS (ESI) m/z : 507.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 95%.

[3695] 실시예 73

[3696] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[3697]

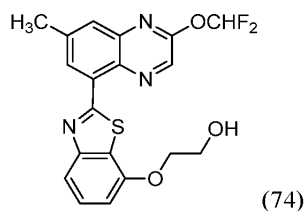
[3698] DCM (1mL) 중 중간체 26F (28 mg, 0.054 mmol)의 용액에 DIEA (0.095 mL, 0.542 mmol) 및 벤젠술폰일 클로라이드 (19.15 mg, 0.108 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거

하고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 70-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조하여 실시예 73 (15 mg, 0.025 mmol, 46.2% 수율)을 수득하였다.

[3699] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.87-7.44 (m, 5H), 7.15 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 4.10 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름- d) δ -90.22 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.46분, MS (ESI) m/z : 557.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 96%.

[3700] 실시예 74

[3701] 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)에탄올



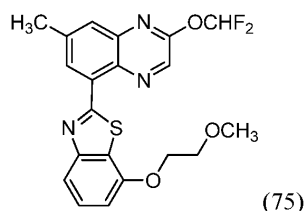
[3702]

[3703] 톨루엔 (0.5 mL) 중 DIAD (0.041 mL, 0.209 mmol)의 용액을 각각 0.4 mL의 5 부분으로 톨루엔 (2 mL) 중 중간체 15J (25 mg, 0.070 mmol), 2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에탄올 (20.34 mg, 0.139 mmol) 및 트리페닐포스핀 (36.5 mg, 0.139 mmol)의 혼합물에 110°C에서 30분 동안 첨가하였다. 혼합물은 깨끗한 용액으로 변화하고, 110°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 1 mL 중에 용해시키고, 12N HCl (0.290 mL, 3.48 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 74 (11.5 mg, 0.027 mmol, 38.5% 수율)를 수득하였다.

[3704] ^1H NMR (400MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 8.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.90-7.46 (m, 3H), 6.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 2.69 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 아세트니트릴- d_3) δ -90.50 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.33분, MS (ESI) m/z : 403.9 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 94%

[3705] 실시예 75

[3706] 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸



[3707]

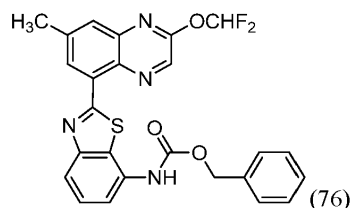
[3708] 톨루엔 (0.5 mL) 중 DIAD (0.016 mL, 0.083 mmol)의 용액을 각각 0.4 mL의 5 부분으로 톨루엔 (2 mL) 중 중간체 15J (10 mg, 0.028 mmol), 2-메톡시에탄올 (4.24 mg, 0.056 mmol) 및 트리페닐포스핀 (14.60 mg, 0.056 mmol)의 혼합물에 110°C에서 30분 동안 첨가하였다. 혼합물은 깨끗한 용액으로 변화하고, 110°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF 1mL 중에 재용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 60-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 75 (10 mg, 0.023 mmol, 82% 수율)를 수득하였다.

[3709] ^1H NMR (400MHz, 아세트니트릴- d_3) δ 8.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.84 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.90-7.43 (m, 3H), 6.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.44-4.25 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 아세트니트릴- d_3) δ -90.22 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.46분, MS (ESI) m/z : 418.0

(M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 99%.

[3710] 실시예 76

[3711] 벤질 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일카르바메이트



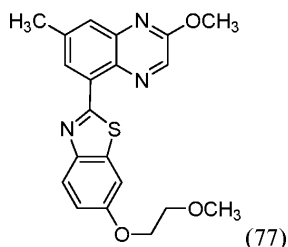
[3712]

[3713] DCM (1 mL) 중 중간체 21A (15 mg, 0.042 mmol)의 용액에 DIEA (0.044 mL, 0.251 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2분 동안 교반한 후, 벤질 카르보노클로리데이트 (0.013 mL, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF 1 mL 중에 재용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 50-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 실시예 76 (5 mg, 9.95 μmol, 23.77% 수율)을 수득하였다.

[3714] ¹H NMR (400MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 8.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.86-7.51 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 2.68 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 아세토니트릴-d₃) δ -90.22 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.41분, MS (ESI) m/z: 492.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 98%.

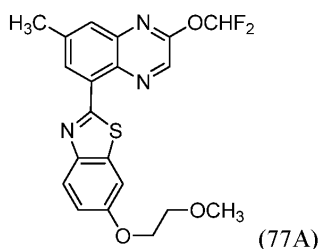
[3715] 실시예 77

[3716] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸



[3717]

[3718] 중간체 77A: 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸



[3719]

[3720] 톨루엔 (0.5 mL) 중 DIAD (0.016 mL, 0.083 mmol)의 용액을 110℃에서 30분 동안 각각 0.4 mL의 5 부분으로 톨루엔 (2 mL) 중 중간체 71D (10 mg, 0.028 mmol), 2-메톡시에탄올 (4.24 mg, 0.056 mmol) 및 트리페닐포스핀 (14.60 mg, 0.056 mmol)의 혼합물에 첨가한 다음, 110℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DMF 1 mL 중에 재용해시키고, 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 60-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 77A (10 mg, 0.023 mmol, 82% 수율)를 수득하였다.

[3721] ¹H NMR (400MHz, 아세토니트릴-d₃) δ 8.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.88-7.50 (m, 1H), 7.16 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H),

4.27-4.08 (m, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 아세토니트릴- d_3) δ -90.22 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.47분, MS (ESI) m/z: 418.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 A): 95%.

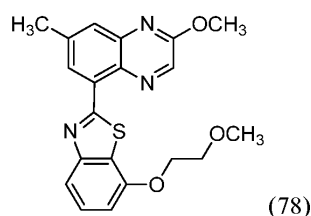
[3722] 실시예 77:

[3723] THF (0.5 mL) 중 중간체 77A (5 mg, 0.012 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (0.072 mL, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 1 방울에 의해 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 77 (3.0 mg, 7.79 μmol , 65.0% 수율)을 수득하였다.

[3724] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 2H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.41분, MS (ESI) m/z: 382.15 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[3725] 실시예 78

[3726] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)벤조[d]티아졸

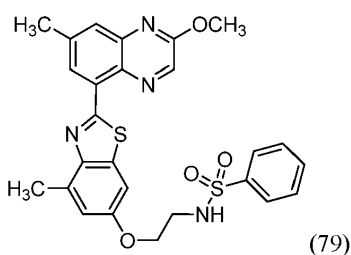


[3728] THF (0.5 mL) 중 실시예 75 (8.5 mg, 0.020 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (0.122 mL, 0.061 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 한 방울의 물에 의해 켄칭하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 78 (6.6 mg, 0.017 mmol, 85% 수율)을 수득하였다.

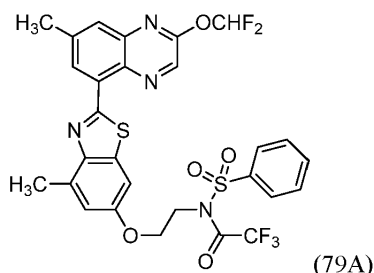
[3729] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (dd, J=5.4, 3.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.41분, MS (ESI) m/z: 382.15 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3730] 실시예 79

[3731] N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸) 벤젠술폰아미드



[3733] 중간체 79A: N-(2-(2-(2-(2-플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-2,2,2-트리플루오로-N-(페닐술폰)아세트아미드



[3734]

[3735]

DCM (1ml) 중 중간체 26F(28mg, 0.054 mmol)의 용액에 TFA (0.418 ml, 5.42 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 샘플을 진공 하에 밤새. 잔류물을 DCM (1ml)에 이어서 DIEA (0.095 ml, 0.542 mmol) 중에 용해시키고, 벤젠술포닐 클로라이드 (19.15 mg, 0.108 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (방법 A, 6분에 70-100% B)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 스피드백에 밤새 두어 용매를 제거한 다음, 동결건조시켜 중간체 79A (8 mg, 0.012 mmol, 22.62% 수율)를 수득하였다.

[3736]

LC-MS: 방법 C, RT = 2.68분, MS (ESI) m/z: 653 (M+H)⁺.

[3737]

실시예 79:

[3738]

THF (0.5 mL) 중 중간체 79A (8mg, 0.012 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (0.074 mL, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 1 방울에 의해 퀀칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 DMF 1 mL로 희석하고, 정제용 LC/MS (방법 C, 20분에 걸쳐 55-90% B에 이어서, 90% B에서 10-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 79 (3.9 mg, 7.49 μ mol, 61.1% 수율)를 수득하였다.

[3739]

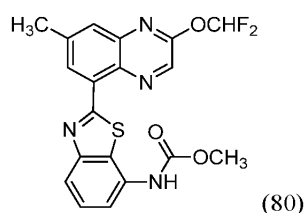
¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.03 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.34 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.48분, MS (ESI) m/z: 521.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3740]

실시예 80

[3741]

메틸 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일카르바메이트



[3742]

[3743]

DCM (1 mL) 중 중간체 21A (6mg, 0.017 mmol)의 용액에 DIEA (0.058 mL, 0.335 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2분 동안 교반한 후, 메틸 클로로포르메이트 (18.99 mg, 0.201 mmol)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMF 1ml 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 35-70% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 80 (3.6 mg, 8.30 μ mol, 49.6% 수율)을 수득하였다.

[3744]

¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.72-8.68 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84-7.52 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.24분, MS (ESI) m/z: 416.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 96%

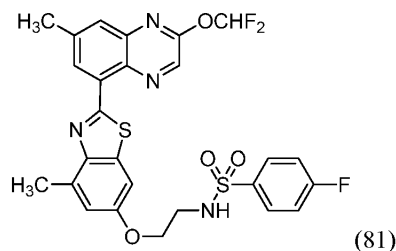
[3745]

실시예 81

[3746]

N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸베조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로베젠솔

폰아미드



[3747]

[3748]

DCM (1 mL) 중 중간체 26F (10mg, 0.022 mmol) 및 DIEA (0.039 mL, 0.221 mmol)의 용액에 DCM 0.2 ml 중 4-플루오로벤젠-1-술폰일 클로라이드 (8.59 mg, 0.044 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 45-85% B에 이어서, 100% B에서 7-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 81 (4.4mg, 7.66 μ mol, 34.7% 수율)을 수득하였다.

[3749]

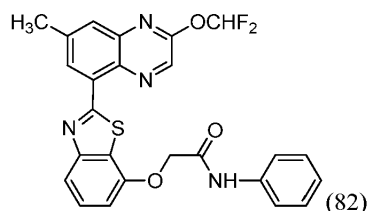
^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.71 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.78 (dd, $J=1.8$, 1.0 Hz, 1H), 7.83-7.51 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 3H), 6.80 (dd, $J=2.5$, 0.8 Hz, 1H), 4.05 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z : 575.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3750]

실시예 82

[3751]

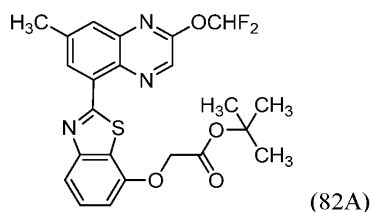
2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)-N-페닐아세트아미드



[3752]

[3753]

중간체 82A: tert-부틸 2-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일)옥시)아세테이트



[3754]

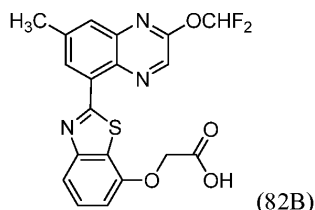
[3755]

DMF (1 mL) 중 중간체 15J (20 mg, 0.056 mmol)의 용액에 부틸 2-브로모아세테이트 (0.041 mL, 0.278 mmol) 및 NaH (4.45 mg, 0.111 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 중간체 82A (25 mg, 0.053 mmol, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3756]

^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.71 (s, 2H), 7.87-7.66 (m, 3H), 7.44 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.54분, MS (ESI) m/z : 474 (M+H) $^+$.

[3757] 중간체 82B: 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-7-일옥시)아세트산



[3758]

[3759] DCM (1 mL) 중 중간체 82A (16 mg, 0.034 mmol)의 용액에 TFA (0.260 mL, 3.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 DMF 1 ml 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, : 10분에 걸쳐 10-45% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 중간체 82B (14 mg, 0.034 mmol, 99% 수율)를 수득하였다.

[3760] LC-MS: 방법 C, RT = 2.25분, MS (ESI) m/z: 418(M+H)⁺.

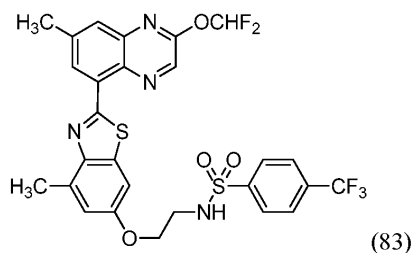
[3761] 실시예 82:

[3762] CH₂Cl₂ (1 mL) 중 중간체 82B (6.5 mg, 0.016 mmol)의 용액에 DIEA (27.2 μL, 0.156 mmol)를 첨가하고, 1-프로판포스폰산 시클릭 무수물, (T3P) (180 μL, 에틸 아세테이트 중 50 wt% 용액, 0.047 mmol)을 아닐린 (5.80, 0.062 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMF 1ml 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 7-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 82 (5.0 mg, 10.15 μmol, 65.2% 수율)를 수득하였다.

[3763] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.36-6.91 (m, 2H), 6.82 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.71 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.52 (t, J=8.0 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.73-1.57 (m, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.46분, MS (ESI) m/z: 493.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3764] 실시예 83

[3765] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드



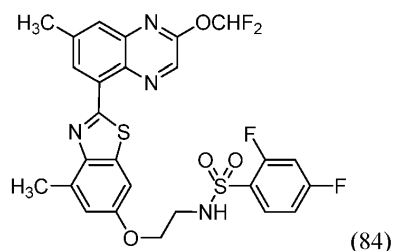
[3766]

[3767] DCM (1 mL) 중 중간체 26F (15 mg, 0.033 mmol) 및 DIEA (0.058 mL, 0.331 mmol)의 용액에 DCM 0.2 ml 중 4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (12.15 mg, 0.050 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 83 (6.2 mg, 9.93 μmol, 30.0% 수율)을 수득하였다.

[3768] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.97-7.84 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.21-6.91 (m, 2H), 6.69-6.46 (m, 1H), 6.02-5.83 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.54분, MS (ESI) m/z: 625.1(M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[3769] 실시예 84

[3770] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-2,4-디플루오로벤젠술포나미드



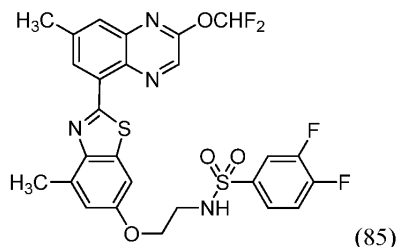
[3771]

[3772] DMF (1 mL) 중 중간체 26F (15 mg, 0.033 mmol) 및 DIEA (0.058 mL, 0.331 mmol)의 용액에 DCM 0.2 ml 중 2,4-디플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (10.56 mg, 0.050 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 C: 10분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 84 (7.8 mg, 0.013 mmol, 39.7% 수율)를 수득하였다.

[3773] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.72 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84-7.52 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (t, J=5.4 Hz, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.45분, MS (ESI) m/z: 593.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3774] 실시예 85

[3775] N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-3,4-디플루오로벤젠술포나미드



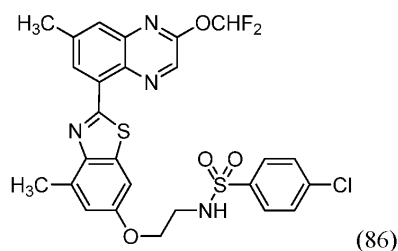
[3776]

[3777] DMF (1 mL) 중 중간체 26F (15 mg, 0.033 mmol) 및 DIEA (0.058 mL, 0.331 mmol)의 용액에 DCM 0.2 ml 중 3,4-디플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (10.56 mg, 0.050 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 C: 10분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 85 (2.3 mg, 3.88 μ mol, 11.72% 수율)를 수득하였다.

[3778] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.75-8.71 (m, 1H), 8.69-8.66 (m, 1H), 7.85-7.51 (m, 4 H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 4.07 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.38 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.51분, MS (ESI) m/z: 593.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[3779] 실시예 86

[3780] 4-클로로-N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술포나미드



[3781]

[3782]

DMF (1 mL) 중 중간체 26F (15 mg, 0.033 mmol) 및 DIEA (0.058 mL, 0.331 mmol)의 용액에 DCM 0.2 ml 중 4-클로로벤젠-1-술폰일 클로라이드 (10.49 mg, 0.050 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 샘플을 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 86 (4.9 mg, 8.29 μ mol, 25.03% 수율)을 수득하였다.

[3783]

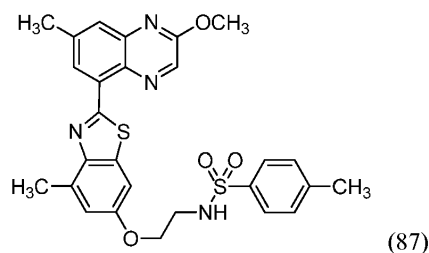
^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.82-8.64 (m, 1H), 8.08-7.61 (m, 7H), 7.48-7.37 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.53분, MS (ESI) m/z: 591.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3784]

실시예 87

[3785]

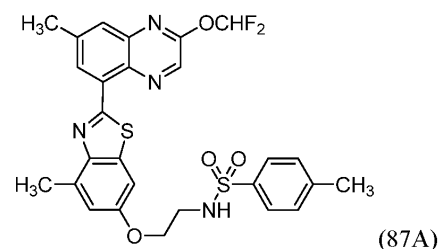
N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드



[3786]

[3787]

중간체 87A: N-(2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드



[3788]

[3789]

DMF (1 mL) 중 중간체 26F (15 mg, 0.033 mmol) 및 DIEA (0.058 mL, 0.331 mmol)의 용액에 DCM 0.2 ml 중 4-메틸벤젠-1-술폰일 클로라이드 (9.47 mg, 0.050 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발통해 건조시켜 중간체 87A (5.5 mg, 9.64 μ mol, 29% 수율)를 수득하였다.

[3790]

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.04-7.74 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z: 571.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3791]

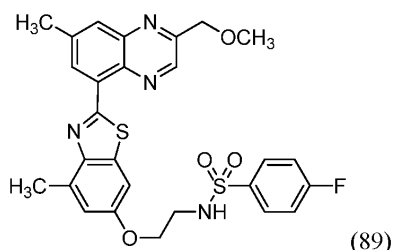
실시예 87:

[3792] MeOH (0.035 mL, 0.5M, 0.017 mmol) 중 DMF (0.5 mL) 중 중간체 87A (3.32 mg, 5.82 μ mol)에 소듐 메톡시드의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 물에 의해 켄칭하고, 정제용 LC/MS (방법 C, 10분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 87 (2.7 mg, 5.05 μ mol, 87% 수율)을 수득하였다.

[3793] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.55 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.22 (br. s., 2H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.55분, MS (ESI) m/z : 535.3 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

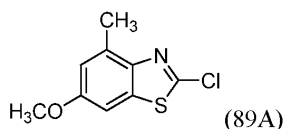
[3794] 실시예 89

[3795] 4-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[3796]

[3797] 중간체 89A: 2-클로로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸

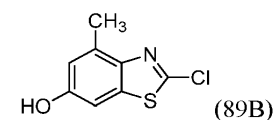


[3798]

[3799] 40°C에서 아세트니트릴 (8 mL) 중 구리 (II) 클로라이드 (1.661 g, 12.35 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (1.769 mL, 13.38 mmol)에 이어서 고체로서의 중간체 I-3A (2.2 g, 11.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 2.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 HCl, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 89A (2.4 g, 11.23 mmol, 99% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[3800] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.07 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.93-6.77 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.08분, MS (ESI) m/z : 213.9 (M+H) $^+$.

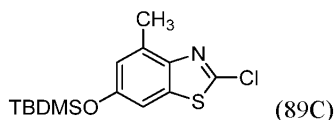
[3801] 중간체 89B: 2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올



[3802]

[3803] 염화알루미늄 (4.49 g, 33.7 mmol)을 톨루엔 (50 mL) 중 중간체 89A (2.4 g, 11.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (50 mL)으로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (3X), 포화 중탄산나트륨 (3X), 물 (3X)로 세척하고, 진공 하에 1.0시간 동안 공기-건조시켰다. 이를 추가로 고진공 하에 밤새 건조시켜 중간체 89B를 갈색 고체 (2.2g, 11.02 mmol, 98% 수율)로서 수득하였다.

[3804] 중간체 89C: (6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸

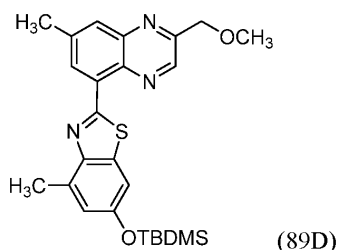


[3805]

[3806] DMF (50 mL) 중 중간체 89B (2.2 g, 11.02 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (2.325 g, 15.43 mmol) 및 이미다졸 (1.313 g, 19.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 깨끗한 반응을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 120g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 50% EtOAc의 30분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 89C (1.57 g, 5.00 mmol, 45.4% 수율)를 투명한 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[3807] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.09-6.94 (m, 1H), 6.81 (dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.74분, MS (ESI) m/z: 314 (M+H) $^+$.

[3808] 중간체 89D: 6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸

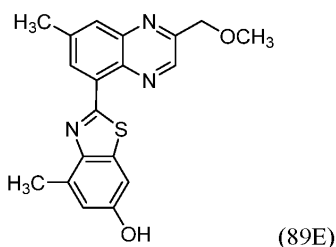


[3809]

[3810] 중간체 I-2 (28 mg, 0.121 mmol), 중간체 89C (37.9 mg, 0.121 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (4.93 mg, 6.03 μmol)에 톨루엔 (0.75 mL), EtOH (0.25 mL) 및 탄산나트륨 (0.121 mL, 2M, 0.241 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 135°C에서 40분 동안 가열하였다. LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 75% 디클로로메탄의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 89D (48 mg, 0.103 mmol, 85% 수율)를 수득하였다.

[3811] LC-MS: 방법 C, 구배 시간 1분, RT = 2.53분, MS (ESI) m/z: 466.2 (M+H) $^+$.

[3812] 중간체 89E: 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올



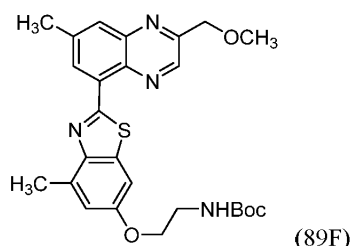
[3813]

[3814] 실온에서 THF (5 mL) 중 중간체 89D (48 mg, 0.103 mmol)의 용액에 아세트산 (0.013 mL, 0.227 mmol)를 첨가하고, 이어서 THF 중 1.0 N TBAF (0.124 mL, 0.124 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 중탄산나트륨 (2X), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0%에서 80% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 중간체 89E (36 mg, 0.102 mmol, 99% 수율)를 수득하였다.

[3815] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 9.08 (s, 1H), 8.93-8.77 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.23 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.21분,

[3816] MS (ESI) (m/z) 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3817] 중간체 89F: tert-부틸 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트



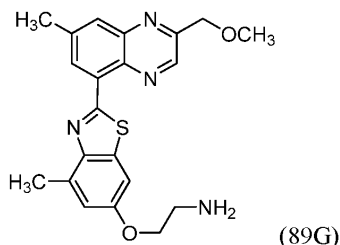
[3818]

[3819] 톨루엔 1 ml 중 DIAD (0.055 mL, 0.282 mmol)의 용액을 톨루엔 (1 mL) 중 중간체 89E (33mg, 0.094 mmol), tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (18.16 mg, 0.113 mmol) 및 트리페닐포스핀 (49.3 mg, 0.188 mmol)의 혼합물에 110°C에서 적가하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 89F (45 mg, 0.091 mmol, 97% 수율)를 수득하였다.

[3820] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.79 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.09 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.49분,

[3821] MS (ESI) (m/z) 495.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3822] 중간체 89G: 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄아민



[3823]

[3824] DCM (1 mL) 중 중간체 89F (40 mg, 0.081 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하였다. 조 샘플을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 중간체 89G (30 mg, 0.076 mmol, 94% 수율)를 수득하였다.

[3825] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.81 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.26 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.35 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.91분, MS (ESI) m/z : 395 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[3826] 실시예 89:

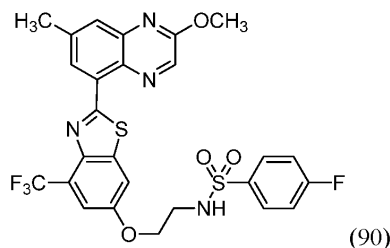
[3827] DMF (1 mL) 중 중간체 89G (15 mg, 0.038 mmol) 및 4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (8.88 mg, 0.046 mmol)의 용액에 DIEA (0.066 mL, 0.380 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 용해된 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 50-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증

발을 통해 건조시켜 실시예 89 (0.9 mg, 1.629 μ mol, 4.28% 수율)를 수득하였다.

[3828] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.80 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.81 (dd, $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.06 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z : 553.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

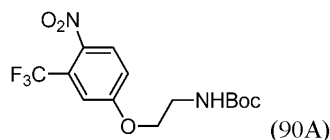
[3829] 실시예 90

[3830] 4-플루오로-N-(2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠 술폰아미드



[3831]

[3832] 중간체 90A: tert-부틸 2-(4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸카르바메이트

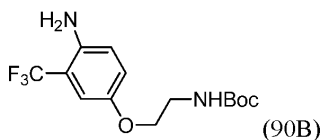


[3833]

[3834] DIAD (0.798 mL, 4.10 mmol)를 THF (1.0 mL) 중 4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페놀 (0.34 g, 1.642 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 다음에, THF (10 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (0.529 g, 3.28 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.861 g, 3.28 mmol)을 시린지 펌프를 사용하여 3시간 내에 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 90A (1.1 g, 1.570 mmol, 96% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[3835] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=9.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.58 (q, $J=5.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.07분, MS (ESI) m/z : 251 [M+1-Boc] $^+$.

[3836] 중간체 90B: tert-부틸 2-(4-아미노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸카르바메이트

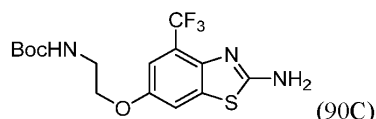


[3837]

[3838] 아르곤 하에 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 중간체 90A (574 mg, 1.64 mmol)의 용액에 10% Pd/C (100 mg, 1.640 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 (풍선)의 분위기 하에 3.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 반응의 완료를 나타내었다. Pd/C를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시켰다. 조 샘플을 40g 이스코 칼럼에 의해 0-100% EtOAc 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 90B (670 mg, 1.569 mmol, 96% 수율)를 암색 오일로서 수득하였다.

[3839] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 6.98 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.36 (br. s., 1H), 3.96 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.91 (br. s., 2H), 3.50 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.62 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.83분, MS (ESI) m/z : 221 (M+H-Boc) $^+$.

[3840] 중간체 90C: tert-부틸 2-(2-아미노-4-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-6-일옥시) 에틸카르바메이트

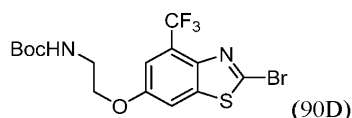


[3841]

[3842] 아세트니트릴 (5 mL) 중 중간체 90B (180 mg, 0.562 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (128 mg, 1.686 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (2 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (219 mg, 0.562 mmol)를 적가하였다 (5분). 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO₃으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 중간체 90C (100 mg, 0.265 mmol, 47.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3843] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.48 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). ¹⁹F NMR (471MHz, 메탄올-d₄) δ -63.25 (s, 3F). LC-MS: 방법 C, RT = 1.85분, MS (ESI) m/z: 378 (M+H)⁺.

[3844] 중간체 90D: tert-부틸 2-((2-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)카르바메이트

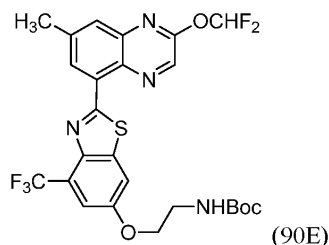


[3845]

[3846] tert-부틸 니트라이트 (0.061 mL, 0.464 mmol)를 건조 아세트니트릴 (2 mL) 중 브로민화구리 (II) (101 mg, 0.450 mmol)에 아르곤 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 건조 아세트니트릴 (2 mL) 중 중간체 90C (100 mg, 0.265 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS 는 반응의 완료를 나타내었다. 아세트니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 쉐킹하였다. 유기 층을 수집하고 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 샘플을 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 90D (92 mg, 0.208 mmol, 79% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3847] LC-MS: 방법 C, RT = 2.20분, MS (ESI) m/z: 547.2 (M+H)⁺.

[3848] 중간체 90E: tert-부틸 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트



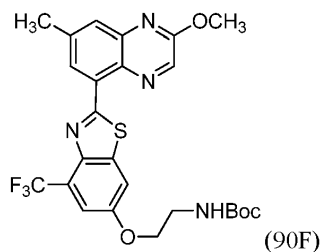
[3849]

[3850] 중간체 I-1 (15.24 mg, 0.045 mmol), 및 중간체 90D (20 mg, 0.045 mmol) 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (1.851 mg, 2.266 μmol)에 톨루엔 (0.75 mL), EtOH (0.25 mL) 및 탄산나트륨 (0.045 mL, 2M, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 135℃에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 75% 디클로로메탄

의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 90E (25.9 mg, 0.045 mmol, 100% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[3851] LC-MS: 방법 C, 구배 시간 1분, RT = 1.67분, MS (ESI) m/z: 571 (M+H)⁺.

[3852] 중간체 90F: tert-부틸 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

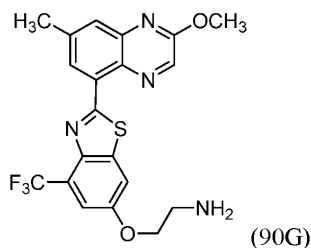


[3853]

[3854] THF (1 mL) 중 중간체 90E (25.7 mg, 0.045 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (0.090 mL, 0.5M, 0.045 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 DCM 및 물로 희석하고, DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 90F (10 mg, 0.019 mmol, 41.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3855] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.14 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.52 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, R = 2.66분, MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

[3856] 중간체 90G: 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄아민



[3857]

[3858] DCM (1 mL) 중 중간체 90F (7 mg, 0.013 mmol)의 용액에 TFA (0.020 mL, 0.262 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 중간체 90G를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[3859] LC-MS: 방법 C, RT = 2.15분, MS (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

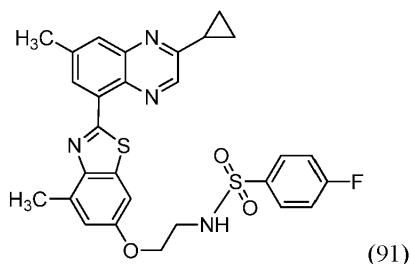
[3860] 실시예 90:

[3861] DMF (1 mL) 중 중간체 90G (5.65 mg, 0.013 mmol) 및 4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (3.04 mg, 0.016 mmol)의 용액에 DIEA (0.023 mL, 0.130 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 90 (4.4 mg, 7.43 μmol, 57.1% 수율)을 수득하였다.

[3862] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.42 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.30 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (br. s., 2H), 1.82 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.54분, MS (ESI) m/z: 593.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

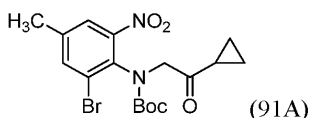
[3863] 실시예 91

[3864] N-(2-(2-(2-시클로프로필-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤zen술폰아미드



[3865]

[3866] 중간체 91A: tert-부틸 (2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)(2-시클로프로필-2-옥소에틸)카르바메이트

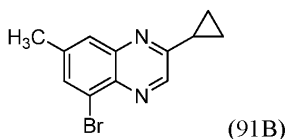


[3867]

[3868] 실온에서 DMF (5 mL) 중 중간체 I-1B (400 mg, 1.208 mmol)에 Cs₂CO₃ (1181 mg, 3.62 mmol)을 첨가하였다. 갈색 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 아세트니트릴 (0.4 mL) 중 2-브로모-1-시클로프로필에탄 (438 mg, 2.416 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 91A (490 mg, 1.186 mmol, 98% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3869] LC-MS: 방법 C, RT = 2.03분, MS (ESI) m/z: 356 및 358 [M+1-tBu]⁺.

[3870] 중간체 91B: 5-브로모-2-시클로프로필-7-메틸퀴놀살린

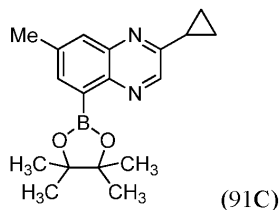


[3871]

[3872] DCM (4 mL) 중 중간체 91A (490 mg, 1.186 mmol)에 4.0 디옥산 중 N HCl (3.56 mL, 14.23 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하여 탈보호된 중간체를 황색 오일로서 수득하였다. 탈보호된 중간체를 THF (4 mL) 중에 용해시켰다. 염화주석 (II) 2수화물 (883 mg, 3.91 mmol)을 첨가하고, 이어서 진한 HCl (0.146 mL, 1.779 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 1.0시간 동안 사전-가열된 오일조에 두고 교반하였다. TLC 및 LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, EtOAc (5X)로 추출하였다. 침전물 (주석 수산화물)을 분리 갈때기에 의해 제거하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 40 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-60% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 91B (310 mg, 1.178 mmol, 99% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[3873] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (s, 1H), 7.81 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.07분, MS (ESI) m/z: 263 및 265. (M+H)⁺.

[3874] 중간체 91C: 2-시클로프로필-7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린



[3875]

[3876] 디옥산 (2 mL) 중 중간체 91B (30 mg, 0.114 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (50.7 mg, 0.200 mmol), 아세트산칼륨 (22.38 mg, 0.228 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (2.79 mg, 3.42 μ mol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 반응 바이알을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질 및 깨끗한 반응의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 91C의 조 샘플을 수득하고, 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[3877] LC-MS: 방법 C, RT = 2.03분, MS (ESI) m/z: 229 (M+H)⁺ (보론산).

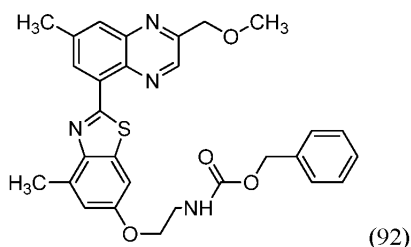
[3878] 실시예 91:

[3879] 중간체 91C (34.8 mg, 0.112 mmol), 중간체 I-5 (20 mg, 0.045 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (1.834 mg, 2.246 μ mol)에 톨루엔 (3 mL), EtOH (1 mL) 및 탄산나트륨 (0.045 mL, 2M, 0.090 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 130°C에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 91 (6.8 mg, 0.012 mmol, 27.6% 수율)을 수득하였다.

[3880] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.95-7.81 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.05 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.22 (br. s., 2H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.29-1.13 (m, 5H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

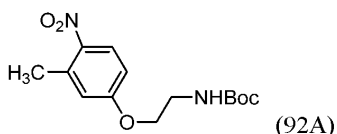
[3881] 실시예 92

[3882] 벤질 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트



[3883]

[3884] 중간체 92A: tert-부틸 2-(3-메틸-4-니트로페녹시)에틸카르바메이트



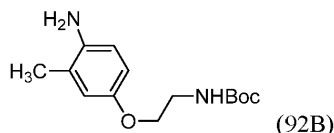
[3885]

[3886] 톨루엔 2 mL 중 DIAD (7.77 mL, 40.0 mmol)의 용액을 톨루엔 (50 mL) 중 3-메틸-4-니트로페놀 (3.4 g, 22.20 mmol), tert-부틸 (2-히드록시에틸) 카르바메이트 (4.29 g, 26.6 mmol) 및 트리페닐포스핀 (6.99 g, 26.6 mmol)의 혼합물에 110°C에서 2시간 동안 시린지 펌프를 사용하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 추가로

30분 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 120g 이스코 칼럼에 의해 핵산 중 0-70% EtOAc로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 92A (3.3 g, 11.14 mmol, 50.2% 수율)를 수득하였다.

[3887] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 4.97 (br. s., 1H), 4.09 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.56 (q, J=5.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.03분, MS (ESI) m/z: 197 (M+H-Boc)⁺.

[3888] 중간체 92B: tert-부틸 2-(4-아미노-3-메틸페녹시)에틸카르바메이트

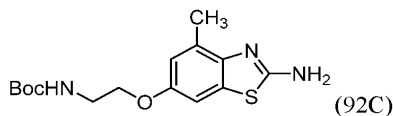


[3889]

[3890] 아르곤 하에 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 중간체 92A (3.5 g, 11.81 mmol)의 용액에 10% Pd/C (200 mg, 23.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소 (풍선)의 분위기 하에 밤새 교반하였다. Pd/C를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시켰다. 조 샘플을 120g 이스코 칼럼에 의해 핵산 중 0-100% EtOAc로 45분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 중간체 92B (2.5 g, 9.39 mmol, 79% 수율)를 분홍색 고체로서 수득하였다.

[3891] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.67 (s, 1H), 6.62 (d, J=1.7 Hz, 2H), 5.00 (br. s., 1H), 3.95 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.37 (br. s., 2H), 2.16 (d, J=0.6 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 167 [M+1-Boc]⁺.

[3892] 중간체 92C: tert-부틸 2-(2-아미노-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

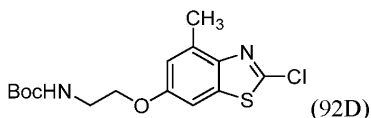


[3893]

[3894] 아세트니트릴 (20 mL) 중 중간체 92B (2.5 g, 9.39 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (1.072 g, 14.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (10 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (3.66 g, 9.39 mmol)를 적가하였다 (5분). 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물의 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 생성물을 메탄올로부터 침전시키고, 여과에 의해 수집하고, 아세트니트릴로 세척하여 중간체 92C (2.8 g, 8.66 mmol, 92% 수율)를 미황색 고체로서 수득하였다.

[3895] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.97 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.02 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.53 (d, J=4.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.57분, MS (ESI) m/z: 324 (M+H)⁺.

[3896] 중간체 92D: tert-부틸 2-(2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트



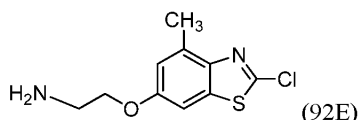
[3897]

[3898] 아세트니트릴 (30 mL) 중 중간체 92C (2.8 g, 8.66 mmol) 및 구리 (II) 클로라이드 (1.029 g, 10.39 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 니트라이트 (1.487 mL, 11.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세트니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매

를 증발시킨 후, 조 암색 오일을 120g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 92D (1.75 g, 5.10 mmol, 59.0% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[3899] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 7.05 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=2.5$, 0.8 Hz, 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.05 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.21분, MS (ESI) m/z : 343 ($M+H$) $^+$.

[3900] 중간체 92E: 2-(2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄아민

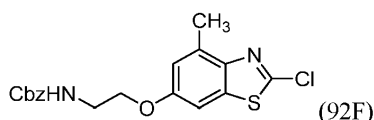


[3901]

[3902] DCM (1.5 mL) 중 중간체 92D (100 mg, 0.292 mmol)의 용액에 TFA (1.124 mL, 14.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 및 포화 NaHCO_3 으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 중간체 92E (70 mg, 0.288 mmol, 99% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[3903] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.06-6.84 (m, 1H), 4.19 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.28 (br. s., 2H), 2.58 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.43분, MS (ESI) m/z : 243 ($M+H$) $^+$.

[3904] 중간체 92F: 벤질 2-(2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트



[3905]

[3906] 실온에서 THF (1 mL) 중 중간체 92E (70 mg, 0.288 mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨 (1.154 mL, 2M, 2.307 mmol)을 첨가하였다. CBz-Cl (0.049 mL, 0.346 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-60% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 수집하고, 농축시켜 중간체 92F (100 mg, 0.265 mmol, 92% 수율)를 수득하였다.

[3907] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.38-7.35 (m, 5H), 7.04 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.25 (br. s., 1H), 5.12 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.07 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.22분, MS (ESI) m/z : 377 ($M+H$) $^+$.

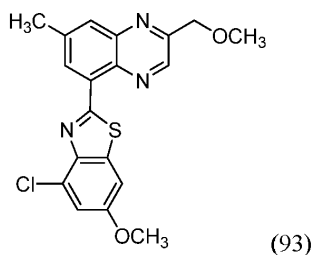
[3908] 실시예 92:

[3909] 중간체 I-2 (30 mg, 0.129 mmol), 중간체 92F (58.5 mg, 0.155 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.28 mg, 6.46 μmol)에 톨루엔 (3 mL), EtOH (1 mL) 및 탄산나트륨 (0.129 mL, 2M, 0.259 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 130°C에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켰다. 샘플을 추가로 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 92 (42 mg, 0.079 mmol, 61.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3910] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.36 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 5.05 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.48-3.41 (m, 5H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z: 529.2 (M+H) $^+$.

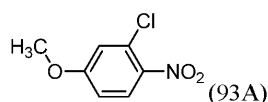
[3911] 실시예 93

[3912] 4-클로로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[3913]

[3914] 중간체 93A: 2-클로로-4-메톡시-1-니트로벤젠

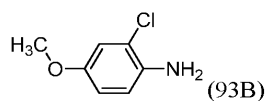


[3915]

[3916] THF (2 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-1-니트로벤젠 (220 mg, 1.253 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (7.52 mL, 0.5, 3.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응 혼합물의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 12분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 93A (230 mg, 1.226 mmol, 98% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다.

[3917] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.80분, MS (ESI) m/z: 188 (M+H) $^+$.

[3918] 중간체 93B: 2-클로로-4-메톡시아닐린

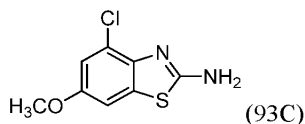


[3919]

[3920] MeOH (6.0 mL) 중 중간체 93A (230 mg, 1.226 mmol)의 용액에 염화암모늄 (1312 mg, 24.52 mmol) 및 아연 분진 (802 mg, 12.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과물을 수집하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 93B (193 mg, 1.225 mmol, 100% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[3921] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 6.86 (t, J=2.5 Hz, 1H), 6.76-6.64 (m, 2H), 3.74 (d, J=3.1 Hz, 3 H). LC-MS: 방법 C, RT = 0.8분, MS (ESI) m/z: 158 (M+H) $^+$.

[3922] 중간체 93C: 4-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민

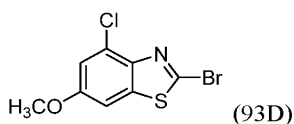


[3923]

[3924] 아세트니트릴 (5.0 mL) 중 중간체 93B (190 mg, 1.206 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (161 mg, 2.110 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (2.0 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (635 mg, 1.628 mmol)를 적가하였다 (5분). 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트니트릴을 진공 하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc, THF /포화 중탄산나트륨으로 회석하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물의 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 93C (250 mg, 1.165 mmol, 97% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3925] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.38분, MS (ESI) m/z : 215 (M+H) $^+$.

[3926] 중간체 93D: 2-브로모-4-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸



[3927]

[3928] 40°C에서 아세트니트릴 (8 mL) 중 브로민화구리 (II) (0.21 g, 1.51 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (0.200 mL, 1.514 mmol)에 이어서 고체로서의 중간체 93C (250 mg, 1.165 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 2.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 0.5 HCl, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후, 중간체 93D (215 mg, 0.772 mmol, 66.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3929] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.08분, MS (ESI) m/z : 279.9 (M+H) $^+$.

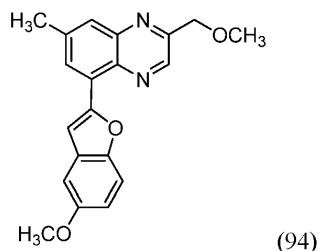
[3930] 실시예 93:

[3931] 중간체 I-2 (11 mg, 0.047 mmol), 중간체 93D (15.85 mg, 0.057 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (1.936 mg, 2.370 μmol)에 톨루엔 (3 mL), EtOH (1 mL) 및 탄산나트륨 (0.047 mL, 2M, 0.095 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130°C에서 40분 동안 가열하였다. LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 45-85% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 93 (3.3 mg, 8.47 μmol , 17.86% 수율)을 수득하였다.

[3932] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.80 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z : 386.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[3933] 실시예 94

[3934] 5-(5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린



(94)

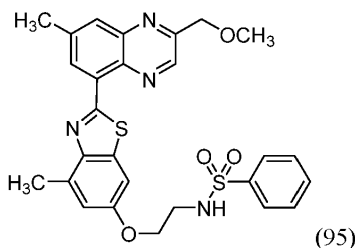
[3935]

[3936] 중간체 I-2E (5 mg, 0.019 mmol), (5-메톡시벤조푸란-2-일)보론산 (4.31 mg, 0.022 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (0.764 mg, 0.936 μ mol)에 톨루엔 (0.75 mL), EtOH (0.25 mL) 및 탄산나트륨 (0.019 mL, 2M, 0.037 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 130°C에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 정제용 LC/MS (방법 D; 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 94 (5.1 mg, 0.014 mmol, 75.0% 수율)를 수득하였다.

[3937] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.31 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.36분, MS (ESI) m/z: 335.10 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 92%.

[3938] 실시예 95

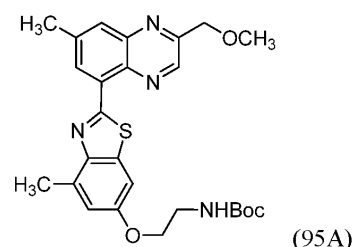
[3939] N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



(95)

[3940]

[3941] 중간체 95A: tert-부틸 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트



(95A)

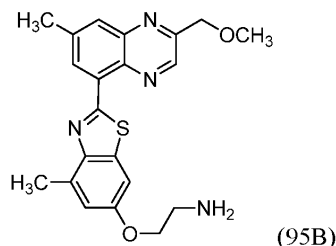
[3942]

[3943] 중간체 I-2 (40 mg, 0.172 mmol), 중간체 92D (59.1 mg, 0.172 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.04 mg, 8.62 μ mol)에 톨루엔 (0.75 mL), EtOH (0.25 mL) 및 탄산나트륨 (0.172 mL, 2M, 0.345 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130°C에서 40분 동안 가열하였다. LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 95A (80 mg, 0.162 mmol,

94% 수율)를 수득하였다.

[3944] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 9.06 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.23 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.83 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.70 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50 분, MS (ESI) m/z : 495 (M+H) $^+$.

[3945] 중간체 95B: 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄아민



[3946]

[3947] DCM (1 mL) 중 중간체 95A (18 mg, 0.036 mmol)의 용액에 실온에서 2,6-루티딘 (16.95 μ l, 0.146 mmol)에 이어서 TMS-OTf (13.15 μ l, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TMS-OTf (13.15 μ l, 0.073 mmol)의 추가의 부분을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO_3 으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 중간체 95B (14.2 mg, 0.036 mmol, 98% 수율)를 수득하였다. 샘플을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3948] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.82 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=2.4$, 0.9 Hz, 1H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.15 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.43분, MS (ESI) m/z : 243 (M+H) $^+$.

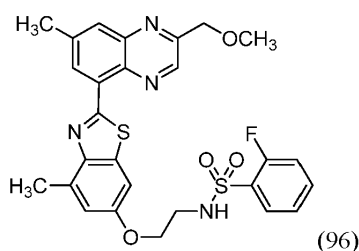
[3949] 실시예 95:

[3950] DMF (1 mL) 중 중간체 95B (14.20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 DIEA (0.063 mL, 0.360 mmol) 및 벤젠술폰일 클로라이드 (5.57 μ l, 0.043 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 0.2 mL로 토크하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 12분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 95 (3.3 mg, 6.05 μ mol, 16.80% 수율)를 수득하였다.

[3951] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.80 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 3H), 7.55 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.04 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.43분, MS (ESI) m/z : 535.15 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 98%.

[3952] 실시예 96

[3953] 2-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[3954]

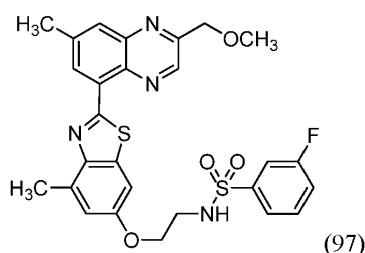
[3955] DMF (1 mL) 중 중간체 95B (8 mg, 0.020 mmol)의 용액에 DIEA (0.035 mL, 0.203 mmol) 및 2-플루오로벤젠-

1-술포닐 클로라이드 (4.74 mg, 0.024 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 96 (4.2 mg, 7.60 μ mol, 37.5% 수율)을 수득하였다.

[3956] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.78 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.84 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 6.76 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 3H), 2.68 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.38분, MS (ESI) m/z: 553.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3957] 실시예 97

[3958] 3-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술포나미드



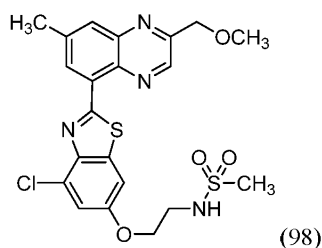
[3959]

[3960] DMF (1 mL) 중 중간체 95B (8 mg, 0.020 mmol)의 용액에 DIEA (0.035 mL, 0.203 mmol) 및 3-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (4.74 mg, 0.024 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 97 (4.1 mg, 7.34 μ mol, 36.2% 수율)을 수득하였다.

[3961] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.80 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.86 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.06 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.26 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.38분, MS (ESI) m/z: 553.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

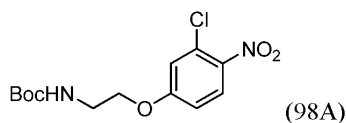
[3962] 실시예 98

[3963] N-(2-(4-클로로-2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)메탄술포나미드



[3964]

[3965] 중간체 98A: tert-부틸 2-(3-클로로-4-니트로페녹시)에틸카르바메이트



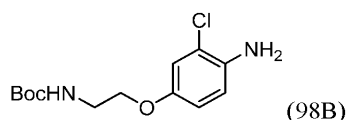
[3966]

[3967] THF (30 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (3.67 g, 22.79 mmol)의 용액에 THF 중 1 N 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (25.06 mL, 25.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 2-클로로-4-플루오로-1-니트로벤젠 (2 g, 11.39 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였

다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 120g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 헥산 중 0%에서 45% EtOAc로 15분 동안)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 98A (3.6 g, 11.37 mmol, 100% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다.

[3968] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.10-7.87 (m, 1H), 7.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.57 (q, J=5.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.04분, MS (ESI) m/z: 217 [M+1-Boc] $^+$.

[3969] 중간체 98B: tert-부틸 2-(4-아미노-3-클로로페녹시)에틸카르바메이트

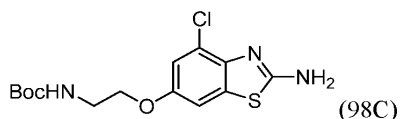


[3970]

[3971] MeOH (6.0 mL) 중 중간체 98A (3.6 g, 11.37 mmol)의 용액에 염화암모늄 (7.30 g, 136 mmol) 및 아연 분진 (4.46 g, 68.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH을 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과물을 수집하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 120g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 98B (2.9 g, 10.11 mmol, 89% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[3972] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.80-6.65 (m, 2H), 3.94 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.49 (q, J=4.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.52분, MS (ESI) m/z: 187 [M+1-Boc] $^+$.

[3973] 중간체 98C: tert-부틸 2-(2-아미노-4-클로로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

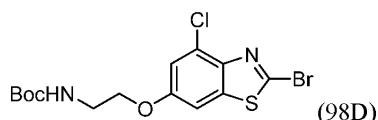


[3974]

[3975] 아세트니트릴 (30 mL) 중 중간체 98B (2.9 g, 10.11 mmol)에 티오시안산암모늄 (1.347 g, 17.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (2.0 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (5.32 g, 13.65 mmol)를 적가하였다 (5분). 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트니트릴을 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 중탄산나트륨으로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 98C (2.8 g, 8.14 mmol, 81% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[3976] ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.97 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.71분, MS (ESI) m/z: 344 (M+H) $^+$.

[3977] 중간체 98D: tert-부틸 2-(2-브로모-4-클로로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트



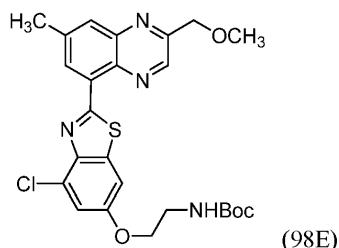
[3978]

[3979] 40°C에서 아세트니트릴 (30 mL) 중 브로민화구리 (II) (1.402 g, 9.77 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (1.399 mL, 10.59 mmol)에 이어서 고체로서의 중간체 98C (2.8 g, 8.14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 2.0시간 동안에 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.5 HCl, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 샘플을 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 98D (240 mg, 0.589 mmol, 7.23%

수율)를 수득하였다.

[3980] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.06 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.56 (q, J=5.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.21분, MS (ESI) m/z: 406.9 및 408.9 (M+H) $^+$.

[3981] 중간체 98E: tert-부틸 2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

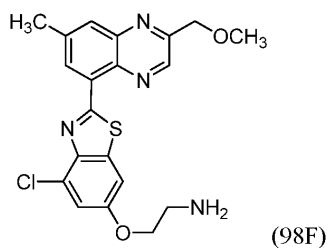


[3982]

[3983] 중간체 I-2 (40 mg, 0.172 mmol), 중간체 98D (70.3 mg, 0.172 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.04 mg, 8.62 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL), EtOH (0.5 mL) 및 탄산나트륨 (0.172 mL, 2M, 0.345 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 120℃에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 98E (85 mg, 0.165 mmol, 수율 96%)를 수득하였다.

[3984] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.05 (br. s., 1H), 4.81 (s, 2H), 4.10 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.54분, MS (ESI) m/z: 515 (M+H) $^+$.

[3985] 중간체 98F: 2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄아민



[3986]

[3987] DCM (2 mL) 중 중간체 98E (85 mg, 0.165 mmol)의 용액에 0℃에서 2,6-루티딘 (0.058 mL, 0.495 mmol)에 이어서 TMS-OTf (0.135 mL, 0.75mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO₃으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물에 MeOH 1 mL를 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하고, 농축하여 중간체 98F (65 mg, 0.157 mmol, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 조 샘플을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[3988] ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.90-8.82 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.10 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.10 (br. s., 2H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.91분, MS (ESI) m/z: 415 (M+H) $^+$.

[3989] 실시예 98:

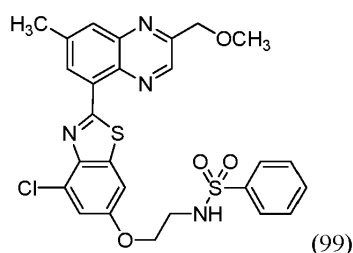
[3990] DMF (1 mL) 중 중간체 98F (12.45 mg, 0.03 mmol)의 용액에 DIEA (0.052 mL, 0.300 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (4.12 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭

하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 98 (6.2 mg, 0.013 mmol, 41.9% 수율)을 수득하였다.

[3991] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.79 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.18 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.10분, MS (ESI) m/z: 493.10 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[3992] 실시예 99

[3993] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술포나미드



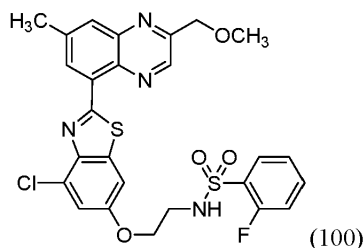
[3994]

[3995] DMF (1 mL) 중 중간체 98F (12.45 mg, 0.03 mmol)의 용액에 DIEA (0.052 mL, 0.300 mmol) 및 벤젠술포닐 클로라이드 (6.36 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 물에 의해 킨칭하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 11분에 걸쳐 55-100% B에 이어서, 100% B에서 4-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 99 (7.0 mg, 0.012 mmol, 41.6% 수율)를 수득하였다.

[3996] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.85 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.69-7.54 (m, 3H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.08 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.22 (t, J=5.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.38분, MS (ESI) m/z: 555.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[3997] 실시예 100

[3998] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-2-플루오로벤젠술포나미드



[3999]

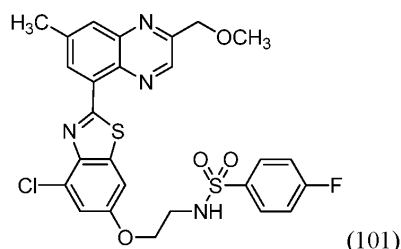
[4000] DMF (1 mL) 중 중간체 98F (12.45 mg, 0.03 mmol)의 용액에 DIEA (0.052 mL, 0.300 mmol) 및 2-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (7.01 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 물에 의해 킨칭하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 100 (7.6 mg, 0.013 mmol, 44.2% 수율)을 수득하였다.

[4001] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.78 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (td, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.03 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.09 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.36 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 C,

RT = 2.38분, MS (ESI) m/z: 573.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[4002] 실시예 101

[4003] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



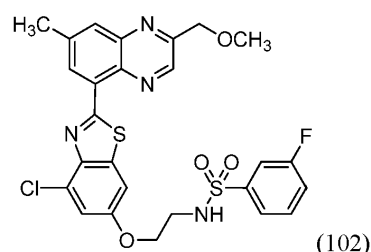
[4004]

[4005] DMF (1 mL) 중 중간체 98F (14.52 mg, 0.035 mmol)의 용액에 DIEA (0.061 mL, 0.350 mmol) 및 4-플루오로벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (8.17 mg, 0.042 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 물에 의해 킨칭하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 101 (11.3 mg, 0.020 mmol, 56.3% 수율)을 수득하였다.

[4006] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.14 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.09 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.23 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.38분, MS (ESI) m/z: 573.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[4007] 실시예 102

[4008] N-(2-(4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-3-플루오로벤젠술폰아미드



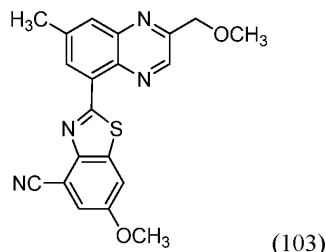
[4009]

[4010] DMF (1 mL) 중 중간체 98F (12.45 mg, 0.03 mmol)의 용액에 DIEA (0.052 mL, 0.300 mmol) 및 3-플루오로벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (7.01 mg, 0.036 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 물에 의해 킨칭하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 102 (7.5 mg, 0.013 mmol, 42.8% 수율)를 수득하였다.

[4011] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.78 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.75-7.59 (m, 4H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.09 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.27 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.41분, MS (ESI) m/z: 573.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 98%.

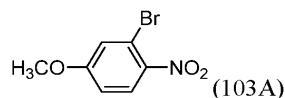
[4012] 실시예 103

[4013] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르보니트릴



[4014]

[4015] 중간체 103A: 2-브로모-4-메톡시-1-니트로벤젠

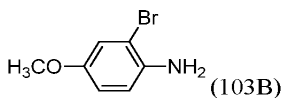


[4016]

[4017] THF (30 mL) 중 2-브로모-4-플루오로-1-니트로벤젠 (2 g, 9.09 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (1.48 g, 27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 120g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 hexan 중 0%에서 50% EtOAc로 40분에 걸침)를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 103A (1.7 g, 7.33 mmol, 81% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[4018] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.00 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.82분, MS (ESI) m/z: 231.9 및 233.9 (M+H) $^+$.

[4019] 중간체 103B: 2-브로모-4-메톡시아닐린

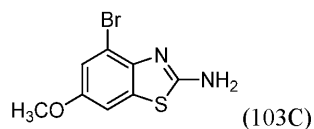


[4020]

[4021] MeOH (30 mL) 중 중간체 103A (1.7g, 7.33 mmol)의 용액에 염화암모늄 (7.84 g, 147 mmol) 및 아연 분진 (4.79 g, 73.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. MeOH을 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과물을 수집하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 120g 이스코 칼럼에 의해 hexan 중 0-100% EtOAc로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 103B (1.3 g, 6.43 mmol, 88% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[4022] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.01 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 3.79 (br. s., 2H), 3.74 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 0.80분, MS (ESI) m/z: 202 및 204 (M+H) $^+$.

[4023] 중간체 103C: 4-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



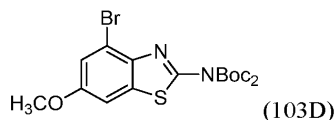
[4024]

[4025] 아세트니트릴 중 중간체 103B (1.3 g, 6.43 mmol)의 혼합물 (15 mL)에 티오시안산암모늄 (0.857 g, 11.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 아세트니트릴 (10 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (3.39 g, 8.69 mmol)를 적가하였다 (5분). 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트니트릴을 제거하였다. 혼합물을 EtOAc, 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물의 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 103C (1.5 g,

5.79 mmol, 90% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[4026] LC-MS: 방법 C, RT = 1.41분, MS (ESI) m/z: 259 및 261 (M+H)⁺.

[4027] 중간체 103D: tert-부틸 N-(4-브로모-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트

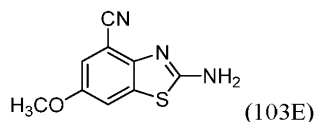


[4028]

[4029] DMF (20 mL) 중 중간체 103C (1.2 g, 4.63 mmol)의 용액에 DMAP (566 mg, 4.63 mmol) 및 Boc₂O (3032 mg, 13.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에 주말 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (300 mL)로 분배하고, 에틸 아세테이트 (2x200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 40 g 이스코 칼럼에 의해 0-50% EtOAc/헥산으로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 103D (400 mg, 0.871 mmol, 18.80% 수율)를 수득하였다.

[4030] LC-MS: 방법 C, RT = 2.40분, MS (ESI) m/z: 302.9 및 304.9 (M+H-Boc)⁺.

[4031] 중간체 103E: 2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르보니트릴

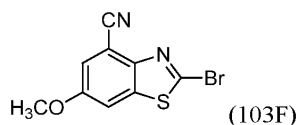


[4032]

[4033] DMA (1.5 mL) 중 중간체 103D (100 mg, 0.218 mmol), 시안화아연 (25.6 mg, 0.218 mmol), 팔라듐 (II) 트리플루오로아세테이트 (5.79 mg, 0.017 mmol), 라세미-2-(디-tert-부틸포스포노)-1,1'-비나프틸 (13.88 mg, 0.035 mmol) 및 아연 분진 (4.27 mg, 0.065 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 이를 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 di-boc 보호된 중간체 (50 mg, 0.123 mmol, 56.6% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. 중간체를 DCM 1 mL 중에 재용해시키고, TFA (0.839 mL, 10.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 103E (24 mg, 0.117 mmol, 53.7% 수율)를 수득하였다.

[4034] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.42분, MS (ESI) m/z: 206 (M+H)⁺.

[4035] 중간체 103F: 2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르보니트릴



[4036]

[4037] 아세토니트릴 (2 mL) 중 브로민화구리 (II) (20.13 mg, 0.140 mmol) 및 중간체 103E (24 mg, 0.117 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 니트라이트 (0.020 mL, 0.152 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4.0시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 아세토니트릴을 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 12 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 중간체 103F (15 mg, 0.056 mmol, 47.7% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[4038] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.79분, MS (ESI) m/z: 268.9 및 270.9 (M+H) $^+$.

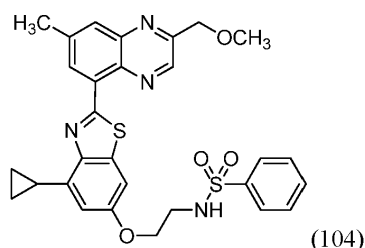
[4039] 실시예 103:

[4040] 중간체 I-2 (9.5 mg, 0.041 mmol), 중간체 103F (11.02 mg, 0.041 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (1.672 mg, 2.047 μmol)에 톨루엔 (0.75 mL), EtOH (0.25mL) 및 탄산나트륨 (0.041 mL, 2M, 0.082 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 120°C에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물을 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 45-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 103 (1.7 mg, 4.34 μmol , 10.59% 수율)을 수득하였다.

[4041] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 4.82 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.31분, MS (ESI) m/z: 377.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 96%.

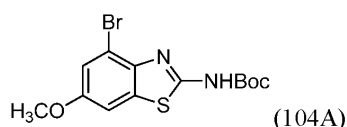
[4042] 실시예 104

[4043] N-(2-(4-시클로프로필-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[4044]

[4045] 중간체 104A: tert-부틸 4-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일카르바메이트

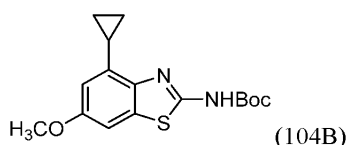


[4046]

[4047] DCM (3 mL) 중 중간체 103D (300 mg, 0.653 mmol)의 용액에 TFA (0.101 mL, 1.306 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 중간체 104A (235 mg, 0.654 mmol, 100% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[4048] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.30분, MS (ESI) m/z: 359 및 360.9 (M+H) $^+$.

[4049] 중간체 104B: tert-부틸 4-시클로프로필-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일카르바메이트



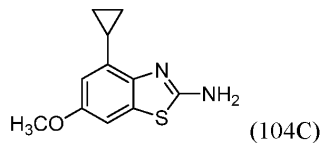
[4050]

[4051] THF (1 mL) 중 중간체 104A (30 mg, 0.084 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (6.82 mg, 8.35 μmol)의 용액을 2분 동안 탈기하였다. 이 용액에 시클로프로필아연(II) 브로마이드 (0.835 mL, THF 중 0.5 M, 0.418 mmol)를 첨가하였다. 반응관을 밀봉하고, 65°C에서 1시간

동안 가열하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 잔류물을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 중간체 104B (26 mg, 0.081 mmol, 97% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[4052] LC-MS: 방법 C, RT = 2.33분, MS (ESI) m/z: 321 (M+H)⁺.

[4053] 중간체 104C: 4-시클로프로필-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민

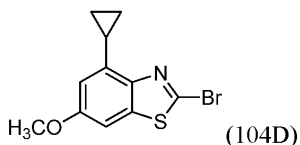


[4054]

[4055] DCM (1 mL) 중 중간체 104B (125 mg, 0.390 mmol)의 용액에 TFA (3.01 mL, 39.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 중간체 104C (80 mg, 0.363 mmol, 93% 수율)를 희백색 고체로서 수득하였다.

[4056] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.19 (br. s., 2H), 3.80 (s, 3H), 2.57-2.43 (m, 1H), 1.14-0.99 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.46분, MS (ESI) m/z: 221 (M+H)⁺.

[4057] 중간체 104D: 2-브로모-4-시클로프로필-6-메톡시벤조[d]티아졸

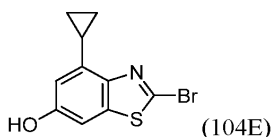


[4058]

[4059] 아세트니트릴 (3 mL) 중 브로민화구리 (II) (188 mg, 1.307 mmol) 및 중간체 104C (240 mg, 1.089 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 니트라이트 (0.187 mL, 1.416 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트니트릴을 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl로 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고 0.5 N HCl (2X), 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 오일을 40 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 104D (180 mg, 0.633 mmol, 58.1% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4060] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 1.20-1.06 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.26분, MS (ESI) m/z: 283.9 및 285.9. (M+H)⁺.

[4061] 중간체 104E: 2-브로모-4-시클로프로필벤조[d]티아졸-6-올



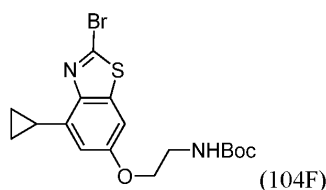
[4062]

[4063] DCM (3 mL) 중 중간체 104D (150 mg, 0.528 mmol)의 용액에 실온에서 삼브로민화붕소 (1.056 mL, DCM 중 1.0 M, 1.056 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 얼음 및 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하여 중간체 104E (100 mg, 0.37mmol, 70.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4064] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.2 Hz, 1H), 2.60 (tt, J=8.5, 5.2 Hz,

1H), 1.14-1.03 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.01분, MS (ESI) m/z: 269.9 및 271.9 (M+H)⁺.

[4065] 중간체 104F: tert-부틸 2-(2-브로모-4-시클로프로필벤조[d]티아졸-6-일옥시) 에틸카르바메이트

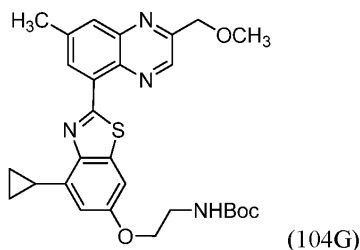


[4066]

톨루엔 (1mL) 중 DIAD (0.108 mL, 0.555 mmol)의 용액을 톨루엔 (1 mL) 중 중간체 104E (50 mg, 0.185mmol), tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (35.8 mg, 0.222 mmol) 및 트리페닐포스핀 (97 mg, 0.370 mmol)의 혼합물에 110℃에서 적가하였다. 혼합물을 110℃에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 12 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 104F (70 mg, 0.169 mmol, 92% 수율)를 수득하였다.

[4068] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.03 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.55 (q, J=5.2 Hz, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 9H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.35분, MS (ESI) m/z: 412.9 및 414.9 (M+H)⁺.

[4069] 중간체 104G: tert-부틸 2-(4-시클로프로필-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

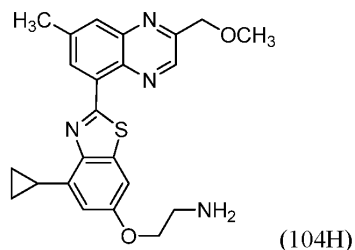


[4070]

중간체 I-2 (35 mg, 0.151 mmol), 중간체 104F (62.3 mg, 0.151 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (6.16 mg, 2M, 7.54 μmol)에 톨루엔 (0.75 mL), EtOH (0.25 mL) 및 탄산나트륨 (0.151 mL, 0.302 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 120℃에서 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 20분 구배로 용리시키고, 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 104G (70 mg, 0.108 mmol, 71.3% 수율)를 수득하였다.

[4072] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.58 (br. s., 1H), 4.81 (s, 2H), 4.04 (br. s., 2H), 3.47 (s, 3H), 3.33 (m., 2H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (d, J=7.4 Hz, 2H), 1.00 (br. s., 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50 분, MS (ESI) m/z: 521 (M+H)⁺.

[4073] 중간체 104H: 2-(4-시클로프로필-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄아민



[4074]

[4075] DCM (1 mL) 중 중간체 104G (65 mg, 0.125 mmol)의 용액에 실온에서 2,6-루티딘 (43.6 μ l, 0.375 mmol)에 이어서 TMS-OTf (90 μ l, 0.499 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO₃으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 중간체 104H (52.5 mg, 0.125 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

[4076] LC-MS: 방법 C, RT = 2.01분, MS (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

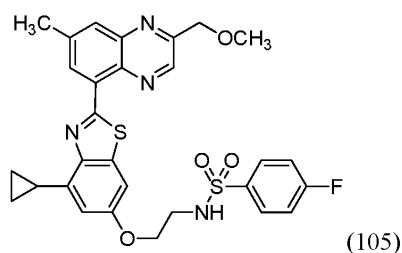
[4077] 실시예 104:

[4078] DMF (1 mL) 중 중간체 104H (14 mg, 0.033 mmol)의 용액에 DIEA (0.058 mL, 0.333 mmol) 및 벤젠술포닐 클로라이드 (5.15 μ l, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 MeOH 0.2 ml로 켄칭하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 104 (4.8 mg, 8.56 μ mol, 25.7% 수율)를 수득하였다.

[4079] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.04 (br. s., 2H), 3.47 (s, 3H), 3.19 (br. s., 2H), 2.93 (br. s., 1H), 2.68 (s, 3H), 1.17 (d, J=8.0 Hz, 2H), 0.97 (d, J=3.3 Hz, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.53분, MS (ESI) m/z: 561.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%

[4080] 실시예 105

[4081] N-(2-(4-시클로프로필-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤zen술포나미드



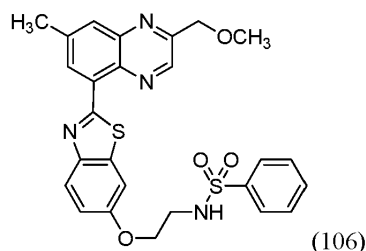
[4082]

[4083] DMF (1 mL) 중 중간체 104H (16 mg, 0.038 mmol)의 용액에 DIEA (0.066 mL, 0.380 mmol) 및 4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (8.89 mg, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 MeOH 0.2 ml로 켄칭하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 105 (8.4 mg, 0.015 mmol, 38.2% 수율)를 수득하였다.

[4084] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.02 (br. s., 2H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.04 (br. s., 2H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (br. s., 2H), 2.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.70-2.66 (m, 3H), 1.17 (d, J=7.4 Hz, 2H), 0.97 (d, J=2.5 Hz, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.54분, MS (ESI) m/z: 579.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

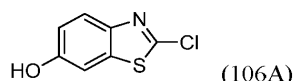
[4085] 실시예 106

[4086] N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[4087]

[4088] 중간체 106A: 2-클로로벤조[d]티아졸-6-올

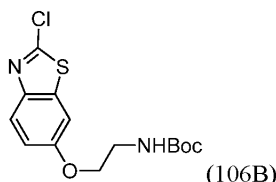


[4089]

[4090] 염화알루미늄 (7.01 g, 52.6 mmol)을 톨루엔 (80 mL) 중 2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸 (3.5 g, 17.53 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙냉 1.0 N HCl (50 mL)으로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (3X), 포화 중탄산나트륨 (3X), 물 (3X)로 세척하고, 진공 하에 1.0시간 동안 공기-건조시켰다. 이를 추가로 고진공 하에 밤새 건조시켜 중간체 106A (2.9 g, 15.62 mmol, 89% 수율)를 연회색 고체로서 수득하였다. 조 샘플을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[4091] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.65분, MS (ESI) m/z : 185.8 (M+H) $^+$.

[4092] 중간체 106B: tert-부틸 2-(2-클로로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

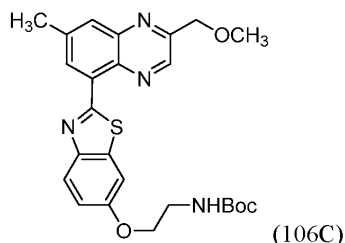


[4093]

[4094] 톨루엔 (4 mL) 중 DIAD (0.943 mL, 4.85 mmol)의 용액을 톨루엔 (10 mL) 중 중간체 106A (300 mg, 1.616 mmol), tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (313 mg, 1.939 mmol) 및 트리페닐포스핀 (848 mg, 3.23 mmol)의 혼합물에 110℃에서 적가하였다. 혼합물은 깨끗한 용액으로 변화하고, 110℃에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 40 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 106B (620 mg, 1.508 mmol, 93% 수율)를 수득하였다.

[4095] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.83 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.9$, 2.5 Hz, 1H), 5.12-4.94 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.57 (q, $J=5.1$ Hz, 2H), 1.51-1.42 (m, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.49분, MS (ESI) m/z : 329 (M+H) $^+$.

[4096] 중간체 106C: tert-부틸 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트

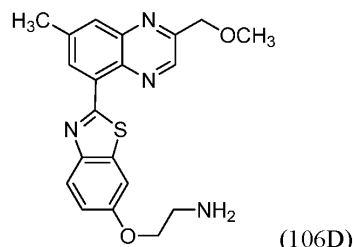


[4097]

[4098] 중간체 I-2 (35 mg, 0.151 mmol), 중간체 106B (62.0 mg, 0.151 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (6.16 mg, 7.54 μ mol)에 톨루엔 (0.75 mL), EtOH (0.25 mL) 및 탄산나트륨 (0.151 mL, 2M, 0.302 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40 g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 20분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 106C (63 mg, 0.119 mmol, 79% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4099] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (br. s., 1H), 8.80 (br. s., 1H), 8.05–7.99 (m, 2H), 7.74 (br. s., 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.47 (br. s., 3H), 3.36 (br. s., 2H), 2.68 (br. s., 3H), 1.39 (br. s., 9 H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.40분, MS (ESI) m/z: 481 (M+H) $^+$.

[4100] 중간체 106D: 2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄아민



[4101]

[4102] DCM (2 mL) 중 중간체 106C (60 mg, 0.125 mmol)의 혼합물에 2,6-루티딘 (43.6 μ L, 0.375 mmol)에 이어서 TMS-OTf (90 μ L, 0.499 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO₃으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 중간체 106D (45 mg, 0.118 mmol, 95% 수율)를 수득하였다.

[4103] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 9.09 (s, 1H), 8.85 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.11 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.17 (br. s., 2H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.74분, MS (ESI) m/z: 381 (M+H) $^+$.

[4104] 실시예 106:

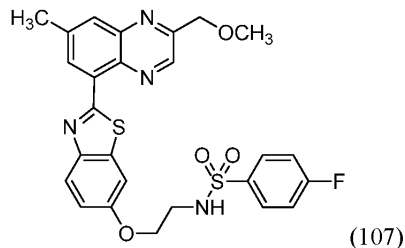
[4105] DMF (1 mL) 중 중간체 106D (14 mg, 0.037 mmol)의 용액에 DIEA (0.064 mL, 0.368 mmol) 및 벤젠술폰닐 클로라이드 (5.69 μ L, 0.044 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 MeOH 0.2 mL로 쥬청하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10 분에 걸쳐 40–80% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 106 (10.7 mg, 0.021 mmol, 55.9% 수율)을 수득하였다.

[4106] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 1H), 8.12–7.94 (m, 3H), 7.85 (d, J=6.9 Hz,

2H), 7.69-7.53 (m, 4H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.81 (br. s., 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.47 (br. s., 3H), 3.22 (br. s., 2H), 2.68 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.25분, MS (ESI) m/z: 521.15 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[4107] 실시예 107

[4108] 4-플루오로-N-(2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



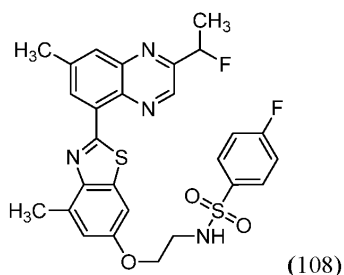
[4109]

[4110] DMF (1 mL) 중 중간체 106D (16 mg, 0.042 mmol)의 용액에 DIEA (0.073 mL, 0.421 mmol) 및 4-플루오로벤젠-1-술폰일 클로라이드 (9.82 mg, 0.050 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 MeOH 0.2 mL로 킨칭하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 40-80% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 107 (16.3 mg, 0.030 mmol, 70.5% 수율)을 수득하였다.

[4111] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 1H), 8.09-7.97 (m, 3H), 7.90 (br. s., 2H), 7.66 (br. s., 1H), 7.42 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.81 (br. s., 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.47 (m, 3H), 3.23 (br. s., 2H), 2.68 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.25분, MS (ESI) m/z: 539.15 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 98%.

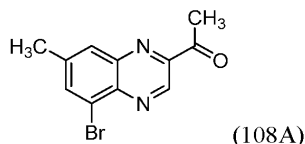
[4112] 실시예 108

[4113] 4-플루오로-N-(2-(2-(2-(1-플루오로에틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[4114]

[4115] 중간체 108A: 1-(5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-일)에탄논



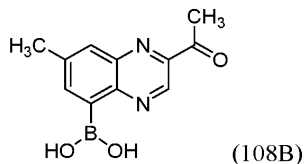
[4116]

[4117] 톨루엔 중 메틸 5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트 (300 mg, 1.067 mmol)의 현탁액 (5 mL)에 아르곤 하에 실온에서 N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 (DMEDA) (0.126 mL, 1.174 mmol) 및 트리메틸알루미늄 (1.601 mL, 3.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-80% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집

하여 중간체 108A (250 mg, 0.943 mmol, 88% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4118] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.50 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=1.7, 1.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.99분, MS (ESI) m/z: 265 및 267 (M+H)⁺.

[4119] 중간체 108B: 2-아세틸-7-메틸퀴녹살린-5-일보론산

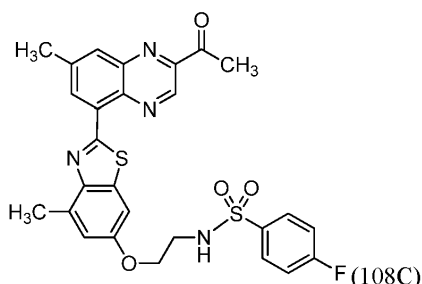


[4120]

[4121] 디옥산 (1 ml) 중 중간체 108A (80 mg, 0.302 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (123 mg, 0.483 mmol), 아세트산갈륨 (59.2 mg, 0.604 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (9.86 mg, 0.012 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 108B (69.0 mg, 0.3 mmol)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[4122] LC-MS: 방법 C, RT = 1.94분, MS (ESI) m/z: 231 (M+H)⁺ (보론산).

[4123] 중간체 108C: N-(2-(2-(2-아세틸-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드

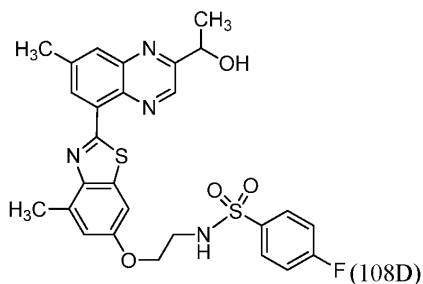


[4124]

[4125] 중간체 108B (69.0 mg, 0.3 mmol), 중간체 I-5 (111 mg, 0.250 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (10.21 mg, 0.013 mmol)에 톨루엔 (1.5 mL), EtOH (0.5 mL) 및 탄산나트륨 (0.250 mL, 2M, 0.500 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc/물/염수를 첨가하였다. 불용성 물질을 셀라이트의 패드에 의한 여과를 통해 제거하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 12 g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 108C (20 mg, 0.036 mmol, 14.53% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4126] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.57 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.85 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.04-4.90 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z: 551 (M+H)⁺.

[4127] 중간체 108D: 4-플루오로-N-(2-(2-(2-(1-히드록시에틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[4128]

[4129]

MeOH (1.5 ml) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 108C (20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 0℃에서 CeCl_3 (13.53 mg, 0.036 mmol) 및 NaBH_4 (5.50 mg, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 및 EtOAc로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 108D (20 mg, 0.036 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

[4130]

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (br. s., 1H), 8.78 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.45 (d, $J=16.8$ Hz, 3H), 6.86 (br. s., 1H), 5.86 (br. s., 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.05 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 3.21 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 2.73 (br. s., 3H), 2.68 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.33분, MS (ESI) m/z : 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[4131]

실시예 108:

[4132]

DCM (1 ml) 중 중간체 108D (15 mg, 0.027 mmol)의 용액에 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (7.17 μl , 0.054 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃ 내지 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 50-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 108 (5.3 mg, 9.46 μmol , 34.9% 수율)을 수득하였다.

[4133]

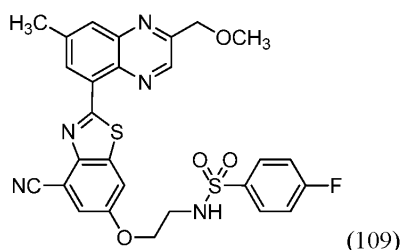
^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 2H), 7.90 (br. s., 2H), 7.44 (d, $J=13.5$ Hz, 3H), 6.86 (br. s., 1H), 6.19-5.98 (m, 1H), 4.05 (br. s., 2H), 3.22 (br. s., 2H), 2.73 (br. s., 3H), 2.69 (br. s., 3H), 1.85-1.75 (m, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.70분, MS (ESI) m/z : 555.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[4134]

실시예 109

[4135]

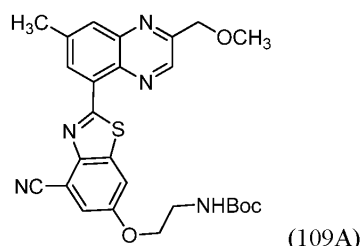
N-(2-(4-시아노-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로벤젠설폰아미드



[4136]

[4137]

중간체 109A: tert-부틸 2-(4-시아노-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸카르바메이트



[4138]

[4139]

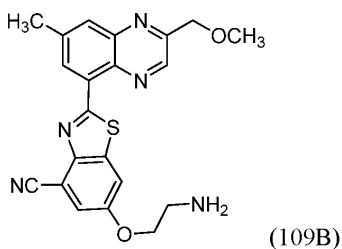
DMA (2 mL) 중 중간체 98E (60 mg, 0.116 mmol), 시안화아연 (27.36 mg, 0.232 mmol), 팔라듐 (II) 트리플루오로아세테이트 (6.20 mg, 18.64 μ mol), 라세미-2-(디-*t*-부틸포스포노)-1,1'-비나프틸 (14.86 mg, 0.019 mmol) 및 아연 분진 (4.57 mg, 0.070 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc/포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 109A (10 mg, 0.020 mmol, 16.98% 수율)를 수득하였다.

[4140]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.09 (s, 1H), 9.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (dd, *J*=4.2, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.62 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.54분, MS (ESI) *m/z*: 506 (M+H) $^+$.

[4141]

중간체 109B: 6-(2-아미노에톡시)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르보니트릴



[4142]

[4143]

DCM (1 mL) 중 중간체 109A (10 mg, 0.020 mmol)의 혼합물에 실온에서 2,6-루티딘 (6.91 μ l, 0.059 mmol)에 이어서 TMS-OTf (14.30 μ l, 0.079 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO_3 으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 중간체 109B를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[4144]

LC-MS: 방법 C, RT = 1.83분, MS (ESI) *m/z*: 406 (M+H) $^+$.

[4145]

실시예 109:

[4146]

DMF (1 mL) 중 중간체 109B의 용액에 DIEA (0.034 mL, 0.197 mmol) 및 4-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (4.61 mg, 0.024 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 MeOH 0.2 mL로 킨칭하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 18분에 걸쳐 45-85% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 109 (0.7 mg, 0.621 μ mol, 3.15% 수율)를 수득하였다.

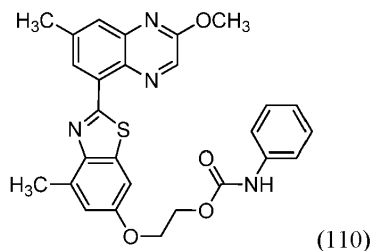
[4147]

^1H NMR (500MHz, DMSO-*d* $_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J*=3.2, 2.6 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.13 (td, *J*=5.1, 2.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.24 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.20분, MS (ESI) *m/z*: 564.20 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 97%.

[4148]

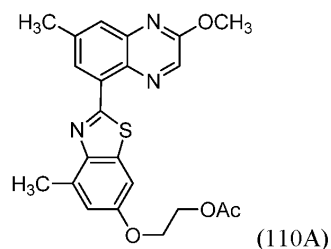
실시예 110

[4149] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 페닐카르바메이트



[4150]

[4151] 중간체 110A: 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 아세테이트

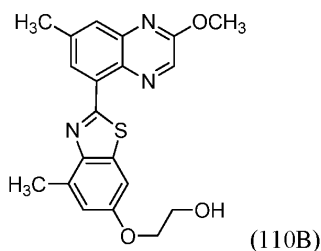


[4152]

[4153] DMF (4 mL) 중 중간체 35B (125 mg, 0.370 mmol)의 용액에 탄산세슘 (362 mg, 1.111 mmol)에 이어서 2-브로모에틸 아세테이트 (0.049 mL, 0.445 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 110A (150 mg, 0.354 mmol, 96% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4154] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.58분, MS (ESI) m/z: 424 (M+H)⁺.

[4155] 중간체 110B: 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄올

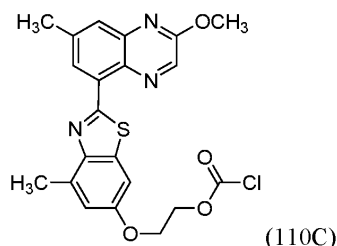


[4156]

[4157] THF (3mL) 및 MeOH (1 mL) 중 중간체 110A (190 mg, 0.449 mmol)의 현탁액에 실온에서 1 N NaOH (1.346 mL, 1.346 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하여 중간체 110B (155 mg, 0.394 mmol, 88% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4158] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.07 (m, 5H), 3.76 (d, J=4.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.41분, MS (ESI) m/z: 382 (M+H)⁺.

[4159] 중간체 110C: 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[4160]

[4161] 실온에서 톨루엔 (1.387 mL, 1.966 mmol) 중 THF (5 mL) 중 중간체 110B (150 mg, 0.393 mmol)에 15% 포스겐의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용매를 제거하고, 샘플을 진공 하에 밤새 건조시켜 중간체 110C (175 mg, 0.394 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[4162] LC-MS: 방법 C, RT = 2.73분, MS (ESI) m/z: 444 (M+H)⁺.

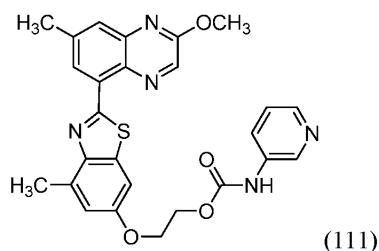
[4163] 실시예 110:

[4164] DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 110C (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 아닐린 (14.69 mg, 0.158 mmol)에 이어서 DIEA (0.079 mL, 0.451 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 소량의 MeOH/물/0.1% TFA 포함하는 (HPLC 용매)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 70-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 110 (8.6 mg, 0.017 mmol, 37.8% 수율)을 수득하였다.

[4165] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 4.33 (br. s., 2H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.80분, MS (ESI) m/z: 501.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[4166] 실시예 111

[4167] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트



[4168]

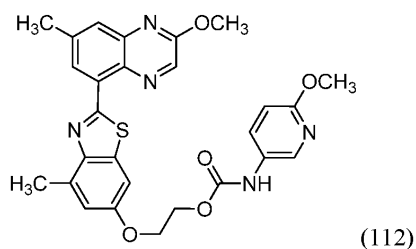
[4169] DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 110C (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 피리딘-3-아민 (14.84 mg, 0.158 mmol)에 이어서 DIEA (0.079 mL, 0.451 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 소량의 MeOH/물/0.1% TFA (HPLC 용매)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 111 (4.1 mg, 8.17 μmol, 18.14% 수율)을 수득하였다.

[4170] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (br. s., 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.50 (br. s., 2H), 4.34 (br. s., 2H), 4.08 (s, 3H), 2.78-2.69 (m, 3H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT =

2.09분, MS (ESI) m/z : 502.10 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[4171] 실시예 112

[4172] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메톡시피리딘-3-일카르바메이트



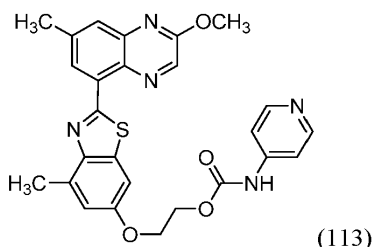
[4173]

[4174] DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 110C (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 6-메톡시피리딘-3-아민 (19.58 mg, 0.158 mmol)에 이어서 DIEA (0.079 mL, 0.451 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 소량의 MeOH/물/0.1% TFA (HPLC 용매)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 샘플을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 70-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 112 (8.6 mg, 0.016 mmol, 35.2% 수율)를 수득하였다.

[4175] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 4.33 (br. s., 2H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.52분, MS (ESI) m/z : 532.25 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 98%.

[4176] 실시예 113

[4177] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트



[4178]

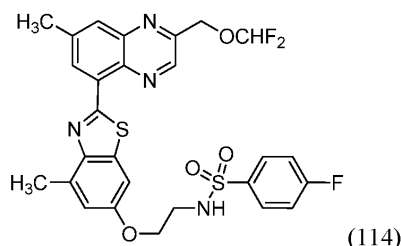
[4179] DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 110C (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 피리딘-4-아민 (14.84 mg, 0.158 mmol)에 이어서 DIEA (0.079 mL, 0.451 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 소량의 MeOH/물/0.1% TFA (HPLC 용매)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 LC/MS (방법 D, 15분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 6-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 113 (2.6 mg, 4.98 μmol, 11.05% 수율)을 수득하였다.

[4180] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J=5.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 4.35 (br. s., 2H), 4.08 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.11분, MS (ESI) m/z : 502.15 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 96%.

[4181] 실시예 114

[4182] N-(2-(2-(2-((디플루오로메톡시)메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)-4-플루오로

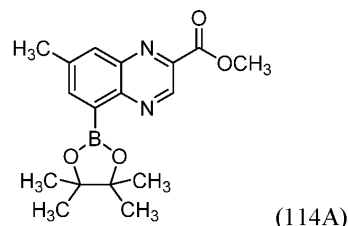
벤젠술폰아미드



[4183]

[4184]

중간체 114A: 메틸 7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴녹살린-2-카르복실레이트



[4185]

[4186]

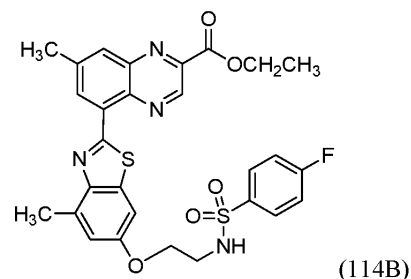
디옥산 (3.0 mL) 중 메틸 5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트 (225 mg, 0.800 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (447 mg, 1.761 mmol), 아세트산칼륨 (196 mg, 2.001 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (26.1 mg, 0.032 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C에서 30분 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 12분에 걸쳐 hexan 중 5% 내지 75% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 114A (225 mg, 0.686 mmol, 86% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[4187]

LC-MS: 방법 C, RT = 1.48분, MS (ESI) m/z: 247 (M+H)⁺ (보론산).

[4188]

중간체 114B: 에틸 5-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트



[4189]

[4190]

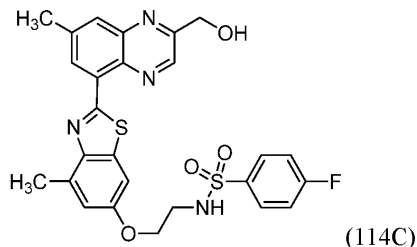
중간체 114A (89 mg, 0.271 mmol), 중간체 I-5 (115 mg, 0.258 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (10.54 mg, 0.013 mmol)에 톨루엔 (3 mL), EtOH (1 mL) 및 탄산나트륨 (0.258 mL, 2M, 0.516 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130 °C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 hexan 중 EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 114B (45 mg, 0.039 mmol, 15.01% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다 [주: 이러한 반응 조건 하에 EtOH 용매와의 에스테르교환이 일어남].

[4191]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.62 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.17 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.00-7.76 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 2H), 6.84 (dd, J=2.4, 0.9 Hz 1H), 4.63 (q, J=7.3 Hz,

2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.44분, MS (ESI) m/z: 581 (M+H)⁺.

[4192] 중간체 114C:
4-플루오로-N-(2-(2-(2-(히드록시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸)벤젠설포나미드



[4193]

[4194] NaBH₄ (2.93 mg, 0.077 mmol) 및 염화갈슘 (4.30 mg, 0.039 mmol)을 THF (2 ml) 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 THF (1 mL) 중 중간체 114B (45 mg, 0.039 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 40 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 114C (20 mg, 0.037 mmol, 96% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4195] LC-MS: 방법 C, RT = 2.23분, MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

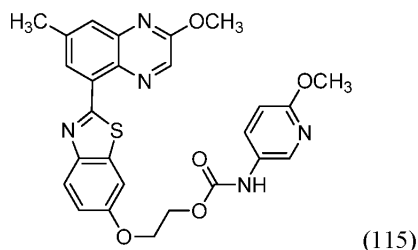
[4196] 실시예 114:

[4197] 아세트니트릴 (2.0 mL) 중 중간체 114C (20 mg, 0.037 mmol) 및 황산나트륨 (1.319 mg, 9.28 μmol)의 65°C에서 가열된 현탁액에 아세트니트릴 (0.5 mL)을 40분에 걸쳐 적가하고, 혼합물에 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세트산 (5.76 μl, 0.056 mmol)을 65°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 이를 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 40-80% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 114 (0.4 mg, 0.584 μmol, 1.259% 수율)를 수득하였다.

[4198] LC-MS: 방법 C, RT = 2.48분, MS (ESI) m/z: 589.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 86%.

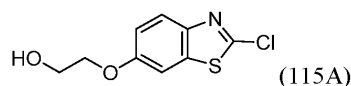
[4199] 실시예 115

[4200] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메톡시피리딘-3-일카르바메이트



[4201]

[4202] 중간체 115A: 2-(2-클로로벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄올



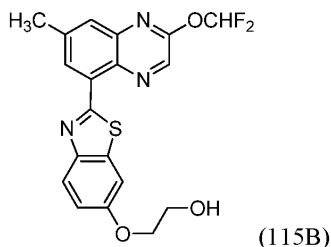
[4203]

[4204] DMF (10 mL) 중 중간체 I-4A (500 mg, 2.69 mmol)의 용액에 탄산세슘 (1755 mg, 5.39 mmol)에 이어서 2-브로모에틸 아세테이트 (0.356 mL, 3.23 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc 및 물로

회석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 THF 10 ml 중에 용해시키고, 이어서 NaOH (5.39 mL, 1M, 5.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 회석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 40 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 115A (550 mg, 2.395 mmol, 89% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[4205] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.64분, MS (ESI) m/z: 230 (M+H)⁺.

[4206] 중간체 115B: 2-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄올

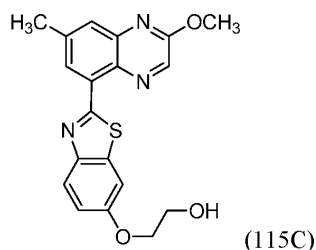


[4207]

[4208] 중간체 I-1 (512 mg, 1.524 mmol), 중간체 115A (350 mg, 1.524 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (49.8 mg, 0.061 mmol)에 톨루엔 (3 mL) 및 EtOH (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (1.524 mL, 2M, 3.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 회석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 1ml DMSO 및 DCM 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼을 충전하고, 헥산 중 0-100% EtOAc로 20분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 115B (550 mg, 1.363 mmol, 89% 수율)를 갈색-황색 고체로서 수득하였다.

[4209] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.86-7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.04 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -89.73 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.31분, MS (ESI) m/z: 404 (M+H)⁺.

[4210] 중간체 115C: 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄올

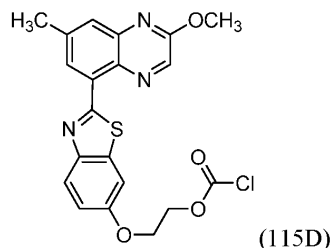


[4211]

[4212] THF (10 mL) 중 중간체 115B (550 mg, 1.363 mmol)에 MeOH 중 NaOMe (4.3 M, 0.936 mL, 4.09 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 1N HCl (12 ml)에 의해 켄칭하고, DCM (3X)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 중간체 115C (400 mg, 1.089 mmol, 80% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4213] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.63 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.08-4.01 (m, 2H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.31분, MS (ESI) m/z: 368 (M+H)⁺.

[4214] 중간체 115D: 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[4215]

[4216] 실온에서 THF 중 중간체 115C (150 mg, 0.408 mmol)의 현탁액 (3 mL)에 톨루엔 중 15% 포스젠 (1.440 mL, 2.041 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 중간체 115D (175 mg, 0.407 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[4217] LC-MS: 방법 C, RT = 2.56분, MS (ESI) m/z: 430 (M+H)⁺.

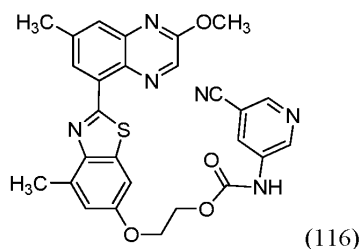
[4218] 실시예 115:

[4219] DCM (0.5 mL) 중 6-메톡시피리딘-3-아민 (15.16 mg, 0.122 mmol)의 용액에 THF (0.5 mL)에 이어서 DIEA (0.061 mL, 0.349 mmol) 중 중간체 115D (15 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 소량의 MeOH/물/0.1% TFA (HPLC 용매)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 12분에 걸쳐 50-100% B에 이어서, 100% B에서 7-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 115 (5.0 mg, 9.56 μmol, 27.4% 수율)를 수득하였다.

[4220] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.86-7.72 (m, 3H), 7.19 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.23 분, MS (ESI) m/z: 518.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[4221] 실시예 116

[4222] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 5-시아노피리딘-3-일카르바메이트



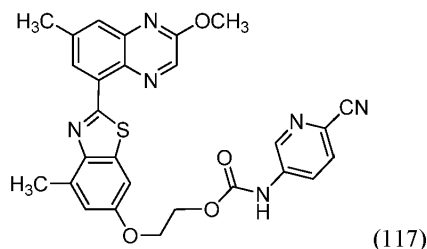
[4223]

[4224] THF (0.5 mL) 중 중간체 110B의 용액에 DCM 및 톨루엔에 이어서 DIEA (0.046 mL, 0.262 mmol) 중 (5-시아노피리딘-3-일)카르바산 클로라이드 (21.42 mg, 0.118 mmol) (23.80 mg, 0.131 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 10% 물/0.1% TFA를 갖는 아세트니트릴로 퀀칭하였다. 용매를 제거하고, 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 50-85% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 116 (9.0 mg, 0.016 mmol, 61.9% 수율)을 수득하였다.

[4225] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (br. s., 1H), 8.85 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.52분, MS (ESI) m/z: 527.15 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 95%.

[4226] 실시예 117

[4227] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트



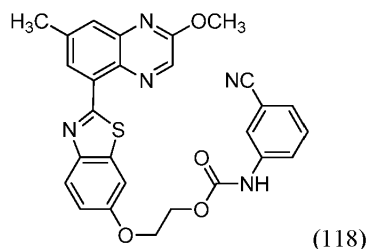
[4228]

[4229] THF (0.5 mL) 중 중간체 110B (15 mg, 0.039 mmol)에 DCM (1 mL)에 이어서 DIEA (0.069 mL, 0.393 mmol) 중 (6-시아노피리딘-3-일)카르바미산 클로라이드 (21.42 mg, 0.118 mmol) (21.42 mg, 0.118 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 10% 물/0.1% TFA를 갖는 아세트니트릴로 켄칭하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 10분에 걸쳐 55-95% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 117 (13.1 mg, 0.025 mmol, 63.3% 수율)을 수득하였다.

[4230] LC-MS: 방법 C, RT = 2.55분, MS (ESI) m/z: 527.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 98%.

[4231] 실시예 118

[4232] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (3-시아노페닐)카르바메이트



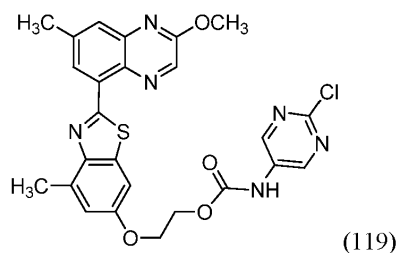
[4233]

[4234] DCM (0.5 mL) 중 3-아미노벤조니트릴 (14.43 mg, 0.122 mmol)의 용액에 THF (1 mL)에 이어서 DIEA (0.061 mL, 0.349 mmol) 중 중간체 115D (15 mg, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 소량의 MeOH/물/0.1% TFA (HPLC 용매)의 첨가에 의해 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 118 (2.1 mg, 3.94 μmol, 11.29% 수율)을 수득하였다.

[4235] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.20 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.37 (d, J=3.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.43분, MS (ESI) m/z: 512.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 96%.

[4236] 실시예 119

[4237] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-클로로피리미딘-5-일)카르바메이트



[4238]

[4239]

THF (1 mL) 중 중간체 110B (15.5 mg, 0.041 mmol)의 용액에 DCM (1 mL)에 이어서 DIEA (0.071 mL, 0.406 mmol) 중 (2-클로로피리미딘-5-일)카르복산 클로라이드 (39.0 mg, 0.203 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 한 방울의 0.1% TFA 중 10% 물/아세트니트릴로 켄칭하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 C, 15분에 걸쳐 55-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 119 (3.7 mg, 6.61 μ mol, 16.28% 수율)를 수득하였다.

[4240]

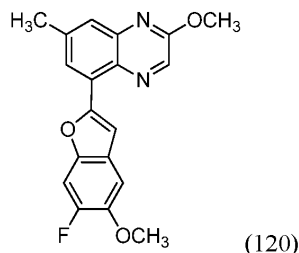
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.53 (br. s., 2H), 4.35 (br. s., 2H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.54분, MS (ESI) m/z: 537.15 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 96%.

[4241]

실시예 120

[4242]

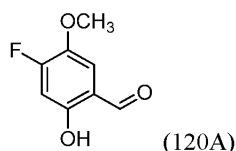
5-(6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴놀살린



[4243]

[4244]

중간체 120A: 4-플루오로-2-히드록시-5-메톡시벤즈알데히드



[4245]

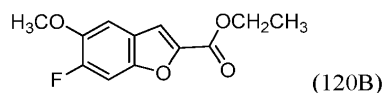
[4246]

THF (8 mL) 중 3-플루오로-4-메톡시페놀 (200 mg, 1.407 mmol)의 용액에 염화마그네슘 (260 mg, 2.81 mmol), 트리에틸아민 (0.981 mL, 7.04 mmol) 및 파라포름알데히드 (211 mg, 7.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 환류 하에 80°C에서 3.0시간 동안 가열하였다. TLC 및 LCMS는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 1.0 N HCl (8.0 mL)/물로 켄칭하고, 탁한 용액이 투명한 용액으로 변화할 때까지 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 습윤 셀라이트의 패드에 통과시켰다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 12 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 15분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 120A (235 mg, 1.381 mmol, 98% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4247]

^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름- d) δ -117.87 (s, 1F). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 11.09 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.45분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H) $^+$.

[4248] 중간체 120B: 에틸 6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-카르복실레이트

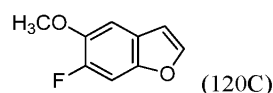


[4249]

[4250] 아세트니트릴 (50 mL) 중 중간체 120A (1.7 g, 9.99 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.91 g, 11.99 mmol)의 혼합물에 에틸 브로모아세테이트 (1.266 mL, 10.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 행켰다. 합한 여과물을 에틸 2-(5-플루오로-2-포르밀-4-메톡시페녹시)아세테이트의 백색 고체로 농축시켰다. 조 샘플을 EtOH (10 mL) 중 2,8,9-트리메틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3.3.3]운데칸 (0.864 g, 4.00 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. TLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 120g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 120B (1.6 g, 6.72 mmol, 67.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4251] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.47 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=10.5$, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -130.18 (s, 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 1.93분, MS (ESI) m/z : 239.1 (M+H) $^+$.

[4252] 중간체 120C: 6-플루오로-5-메톡시벤조푸란

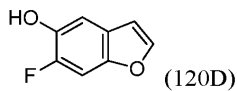


[4253]

[4254] 물 (10mL) 중 THF (25 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 중간체 120B (1.6 g, 6.72 mmol)에 NaOH (0.806 g, 20.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl (pH <2)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 백색 고체로서의 6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-카르복실산으로 농축시켰다. LC-MS: 방법 C, RT = 1.59분, MS (ESI) m/z : 211 (M+H) $^+$. 조 산을 DMSO (25 mL)에 이어서 탄산은 (0.740 g, 1.35 mmol) 중에 채용해시키고, AcOH (0.038 mL, 0.672 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 밤새 가열하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 120g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc로 40분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 120C (0.97 g, 5.84 mmol, 87% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4255] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=10.9$, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=2.2$, 1.1 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, 메탄올- d_4) δ -138.84 (s, 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 1.74분, MS (ESI) m/z : 없음 (M+H) $^+$.

[4256] 중간체 120D: 6-플루오로벤조푸란-5-올



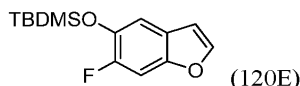
[4257]

[4258] DCM (4 mL) 중 중간체 120C (0.73g, 4.39 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (1.704 g, 4.61 mmol)의 혼합물에, -78℃에서 헵탄 중 삼염화붕소 (10.33 mL, 1.0 M, 10.33 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반하였다. 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 3.0시간 동안 교반하였다. HPLC 및 TLC는 깨끗한 반응을 나타내었다. 혼합물을 얼음과 함께 1.5M K_2HPO_4 에 붓고, 20분 동안 교반하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 충전하고, 헥산으로 1분 동안에 이어서 헥

산 중 0%에서 50% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 120D (650mg, 4.27 mmol, 97% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[4259] ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -142.05 (s, 1F). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.29-7.26 (d, Hz 1H), 7.17 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 5.00 (d, J=4.8 Hz, 1H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H) $^+$.

[4260] 중간체 120E: tert-부틸(6-플루오로벤조푸란-5-일옥시)디메틸실란

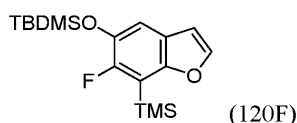


[4261]

[4262] DMF (15 mL) 중 중간체 120D (0.65 g, 4.27 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (0.966 g, 6.41 mmol) 및 이미다졸 (0.524 g, 7.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc/물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 소량의 클로로포름 중에 용해시키고, 40g 실리카 겔 카트리지에 충전하였으며, 이를 헥산으로 3분 동안에 이어서 헥산 중 0%에서 15% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 120E (1 g, 3.75 mmol, 88% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[4263] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.58 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=10.0, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=2.1, 1.0 Hz, 1H), 1.08-1.00 (m, 9H), 0.26-0.16 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -133.00 (s, 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.53분, MS (ESI) m/z: 267 (M+H) $^+$.

[4264] 중간체 120F: tert-부틸(6-플루오로-7-(트리메틸실릴)벤조푸란-5-일옥시) 디메틸실란

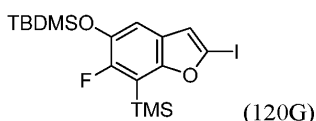


[4265]

[4266] THF (10 mL) 중 디이소프로필아민 (0.594 mL, 4.17 mmol)에, -78℃에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (2.083 mL, 3.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (2 mL) 중 중간체 120E (740 mg, 2.78 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM 중 TMS-Cl (3.61 mL, 3.61 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 0.5시간에 걸쳐 가온하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 Na_2CO_3 , 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-20% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 120F (840 mg, 2.481 mmol, 89% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[4267] ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -121.09 (s, 1F). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.57 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.2 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.46 (d, J=1.1 Hz, 9H), 0.20 (d, J=1.1 Hz, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.24분, MS (ESI) m/z: 339 (M+H) $^+$.

[4268] 중간체 120G: tert-부틸(6-플루오로-2-아이오도-7-(트리메틸실릴)벤조푸란-5-일옥시)디메틸실란



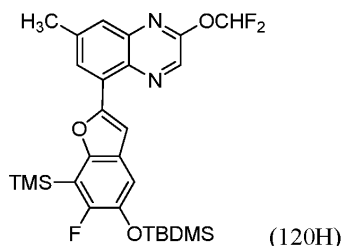
[4269]

[4270] THF (10 mL) 중 중간체 120F (840 mg, 2.481 mmol)의 용액에, -78℃에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (2.016 mL, 3.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (2 mL) 중 아이오딘 (945 mg, 3.72 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내

었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조 물질을 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-20% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 120G (880 mg, 1.895 mmol, 76% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[4271] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.00 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.45 (d, $J=1.1$ Hz, 9H), 0.18 (d, $J=1.1$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -120.92 (s, 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.57분, MS (ESI) m/z : 465 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[4272] 중간체 120H: 5-(5-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-6-플루오로-7-(트리메틸실릴) 벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린

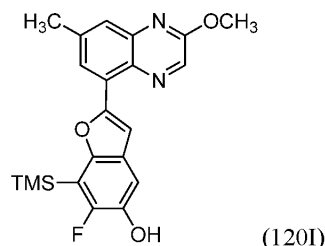


[4273]

[4274] 중간체 I-1 (57.9 mg, 0.172 mmol), 중간체 120G (80 mg, 0.172 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (7.03 mg, 8.61 μmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 상기 혼합물에 탄산나트륨 (0.172 mL, 2M, 0.344 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 40g 이스코 칼럼에 직접 로딩하고, 헥산 중 0-20% EtOAc로 20분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 120H (100 mg, 0.128 mmol, 74.3% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4275] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.63 (s, 1H), 8.12 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=1.9$, 1.0 Hz, 1H), 7.86-7.47 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.57 (d, $J=1.1$ Hz, 9H), 0.21 (d, $J=0.9$ Hz, 6 H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -89.68 (s, 2F). LC-MS: 방법 C, RT = 4.63분, MS (ESI) m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[4276] 중간체 120I: 6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-(트리메틸실릴)벤조푸란-5-올



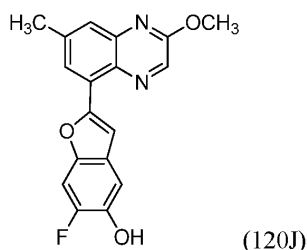
[4277]

[4278] 실온에서 MeOH (0.095 mL, 4.37M, 0.448 mmol) 중 THF (3 mL) 중 중간체 120H (100 mg, 0.128 mmol)에 소듐 메톡사이드의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 12 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 120I (69 mg, 0.122 mmol, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4279] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=1.8$, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 0.58 (s, 9H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.77분, MS (ESI)

m/z : 397 (M+H)⁺.

[4280] 중간체 120J: 6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-올



[4281]

[4282] THF (2 mL) 중 중간체 120I (69 mg, 0.122 mmol)의 용액에 AcOH (0.021 mL, 0.365 mmol)에 이어서 TBAF (0.488 mL, 0.488 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 12 g 이스코 칼럼에 의해 0-70% EtOAc/헥산으로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 120J (30 mg, 0.093 mmol, 76% 수율)를 수득하였다.

[4283] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.48 (s, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 2.51 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -137.18 (s, 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.42분, MS (ESI) m/z : 325 (M+H)⁺.

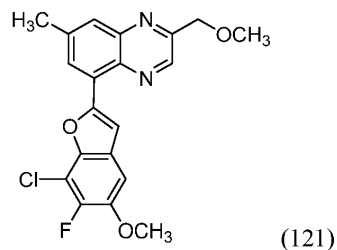
[4284] 실시예 120:

[4285] DMF (1 mL) 중 중간체 120J (15 mg, 0.046 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (45.2 mg, 0.139 mmol) 및 MeI (0.014 mL, 0.231 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 65-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 120 (2.6 mg, 7.45 μmol, 16.12% 수율)을 수득하였다.

[4286] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.59분, MS (ESI) m/z : 338.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 97%.

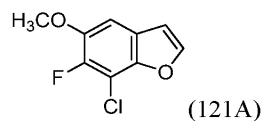
[4287] 실시예 121

[4288] 5-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린



[4289]

[4290] 중간체 121A: 7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란



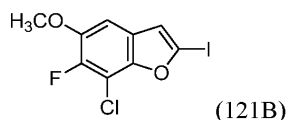
[4291]

[4292] THF (5 mL) 중 디이소프로필아민 (0.270 mL, 1.896 mmol)에, -78℃에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (0.948 mL, 1.517 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 중간체 120C (210 mg, 1.264 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 헥사클로로에탄 (449 mg, 1.896 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로

회석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 Na_2SO_3 , 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 40g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 121A (240 mg, 1.196 mmol, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4293] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -140.56 (s, 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.01분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H) $^+$.

[4294] 중간체 121B: 7-클로로-6-플루오로-2-아이오도-5-메톡시벤조푸란



[4295]

[4296] THF (5 mL) 중 중간체 121A (240 mg, 1.196 mmol)의 용액에, -78°C에서 헥산 중 1.6 N n-BuLi (0.972 mL, 1.555 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF (2 mL) 중 아이오딘 (456 mg, 1.795 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 계속해서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 샘플을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-20% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 121B (280 mg, 0.686 mmol, 57.3% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[4297] ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -140.34 (s, 1F). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.93 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.24분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H) $^+$.

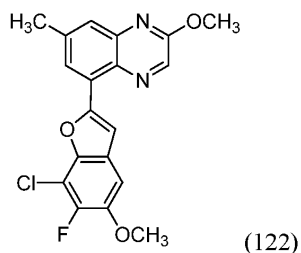
[4298] 실시예 121:

[4299] 중간체 I-2 (11.37 mg, 0.049 mmol), 중간체 121B (20 mg, 0.049 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (2.001 mg, 2.450 μmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 이 혼합물에 Na_2CO_3 (0.049 mL, 2M, 0.098 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 12g 이스코 칼럼에 직접 로딩하고, 헥산 중 0-50% EtOAc로 20분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켰다. 샘플을 DMSO 중에 재용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 15분에 걸쳐 65-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 추가로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 121 (4.7 mg, 0.012 mmol, 24.55% 수율)을 수득하였다.

[4300] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.55분, MS (ESI) m/z: 387.1(M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[4301] 실시예 122

[4302] 5-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴놀살린



[4303]

[4304] 중간체 I-1 (16.47 mg, 0.049 mmol), 중간체 121B (20 mg, 0.049 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (2.001 mg, 2.450 μ mol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.049 mL, 2M, 0.098 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 12g 이스코 칼럼에 직접 로딩하고, 헥산 중 0-20% EtOAc로 20분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 5-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린을 황색 오일로서 수득하였다.

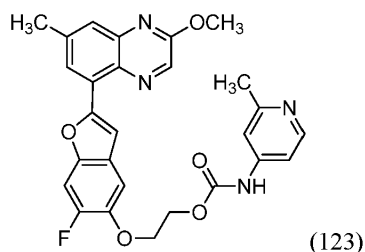
[4305] LC-MS: 방법 C, RT = 2.81분, MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

[4306] 상기 샘플을 THF (1 mL) 중에 용해시키고, 소듐 메톡사이드 (0.036 mL, 4.37M, 0.172 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 한 방울의 10% 물/0.1% TFA를 갖는 MeOH (HPLC 용매)로 퀀칭하고, 농축시켰다. 조 물질을 DMSO 중에 재용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 C, 20분에 걸쳐 60-100% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 122 (0.8 mg, 2.146 μ mol, 4.38% 수율)를 수득하였다.

[4307] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.76분, MS (ESI) m/z: 373.05 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

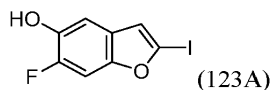
[4308] 실시예 123

[4309] 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트



[4310]

[4311] 중간체 123A: 6-플루오로-2-아이오도벤조푸란-5-올

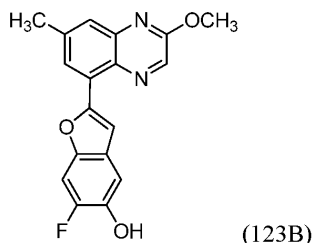


[4312]

[4313] THF (1 mL) 중 중간체 120G (64 mg, 0.138 mmol)의 용액에 TBAF (0.413 mL, 0.413 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 12g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc로 15분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 123A (38 mg, 0.137 mmol, 99% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4314] ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -141.74 (s, 1F). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.27-7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=0.9 Hz, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.84분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H)⁺.

[4315] 중간체 123B: 6-플루오로-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조푸란-5-일)

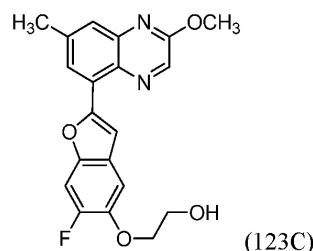


[4316]

[4317] 중간체 I-1 (45.9 mg, 0.137 mmol), 중간체 123A (38 mg, 0.137 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (5.58 mg, 6.83 μ mol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.137 mL, 2M, 0.273 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 12g 이스코 칼럼에 직접 로딩하고, 헥산 중 0-50% EtOAc로 15분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 123B (78 mg, 0.130 mmol, 95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4318] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -89.71 (s, 2F), -140.50 (s, 1F). LC-MS: 방법 C, RT = 2.37분, MS (ESI) m/z: 361 (M+H) $^+$.

[4319] 중간체 123C: 2-(6-플루오로-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)에탄올

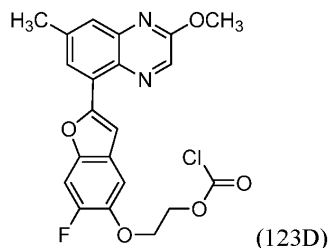


[4320]

[4321] DMF (2 mL) 중 중간체 123B (49.4 mg, 0.137 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (134 mg, 0.411 mmol) 및 2-브로모에틸 아세테이트 (0.031 mL, 0.274 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. LC-MS: 방법 C, RT = 2.53분, MS (ESI) m/z: 447 (M+H) $^+$. 조 샘플을 THF (1 mL) 중에 재용해시키고, 소듐 메톡사이드 (0.094 mL, 4.37M, 0.411 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, EtOAc 및 포화 NH₄Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 DMF 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 로딩하고, 헥산 중 0-100% EtOAc로 20분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 123C (50 mg, 0.136 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4322] ^{19}F NMR (376MHz, 메탄올-d₄) δ -136.00 (s, 1F). ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=10.8, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.97-3.92 (m, 2H), 2.61 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.39분, MS (ESI) m/z: 369 (M+H) $^+$.

[4323] 중간체 123D: 2-(6-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조푸란-5-일옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[4324]

[4325] THF (2 mL) 중 중간체 123C (45 mg, 0.122 mmol)에 톨루엔 중 15% 포스젠 (0.431 mL, 0.611 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 중간체 123D를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[4326] LC-MS: 방법 C, RT = 2.63분, MS (ESI) m/z: 431 (M+H)⁺.

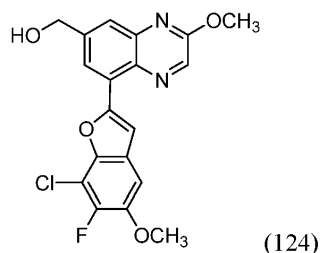
[4327] 실시예 123:

[4328] THF (1 mL) 중 중간체 123D (10 mg, 0.023 mmol)의 용액에 DCM (0.5 mL)에 이어서 DIEA (0.041 mL, 0.232 mmol) 중 2-메틸피리딘-4-아민 (7.53 mg, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응물을 소량의 10% MeOH/물/0.1% TFA (HPLC 용매)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 C, 20분에 걸쳐 40-80% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 123 (2.7 mg, 5.37 μ mol, 23.15% 수율)을 수득하였다.

[4329] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.76-7.65 (m, 4H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 4.41 (br. s., 2H), 4.06 (s, 3H), 2.58 (br. s., 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.99분, MS (ESI) m/z: 503.15 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[4330] 실시예 124

[4331] (8-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올



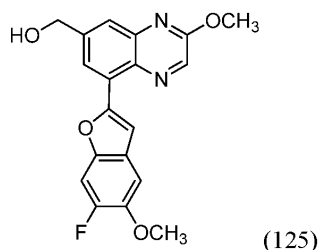
[4332]

[4333] 중간체 I-27 (14.22 mg, 0.035 mmol), 중간체 121B (14.22 mg, 0.035 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (1.423 mg, 1.742 μ mol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플라싱하였다. 이 혼합물에 탄산나트륨 (0.035 mL, 2M, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 30 분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 12 g 이스코 칼럼 상에 직접 로딩하고, 20분 에 대해 hexanone 0-20% EtOAc로 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 7-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-(7-클로로-6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-메톡시퀴녹살린을 회백색 고체로서 수득하였다. 샘플을 DCM 2 mL 중에 용해시키고, TFA (0.013 mL, 0.174 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 작은 전환율을 나타내었다. TBAF (0.070 mL, 0.070 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 용매를 완전히 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 C, 20분에 걸쳐 45-90% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 124 (3.0 mg, 7.33 μ mol, 21.04% 수율)를 수득하였다.

[4334] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.60 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.20분, MS (ESI) m/z: 388.90 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 95%.

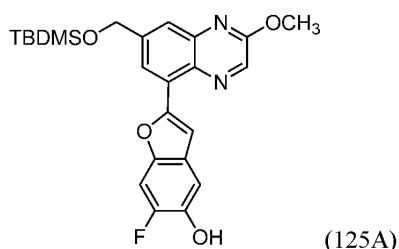
[4335] 실시예 125

[4336] (8-(6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-3-메톡시퀴놀살린-6-일)메탄올



[4337]

[4338] 중간체 125A: 2-(7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-6-플루오로벤조푸란-5-올



[4339]

[4340] 중간체 I-27 (90 mg, 0.209 mmol), 중간체 123A (58.1 mg, 0.209 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (8.54 mg, 10.45 μmol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.209 mL, 2M, 0.418 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 40 g 이스코 칼럼 상에 직접 로딩하고, 이를 헥산 중 0-50% EtOAc로 20분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 125A (105 mg, 0.185 mmol, 88% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4341] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.55 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.31 (dd, J=10.0, 0.8 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.02 (d, J=5.7 Hz, 9H), 0.19 (s, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.97분, MS (ESI) m/z: 455 (M+H) $^+$.

[4342] 실시예 125:

[4343] DMF (1 mL) 중 중간체 125A (14 mg, 0.031 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (30.1 mg, 0.092 mmol) 및 MeI (9.63 μL , 0.154 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 12g 이스코 칼럼에 로딩하고, 이를 헥산 중 0-50% EtOAc로 15분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 7-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-(6-플루오로-5-메톡시벤조푸란-2-일)-2-메톡시퀴놀살린을 담황색 고체로서 수득하였다. 중간체를 THF (2 mL) 중에 용해시키고, TBAF (0.062 mL, 0.062 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 LC/MS (방법 D, 15분에 걸쳐 35-75% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 125 (3.3 mg, 9.13 μmol , 29.6% 수율)를 수득하였다.

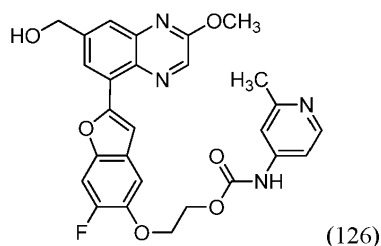
[4344] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.18 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.57 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.95분, MS (ESI) m/z: 355.15 (M+H) $^+$. 분석용

HPLC 순도 (방법 B): 98%.

[4345] 실시예 126

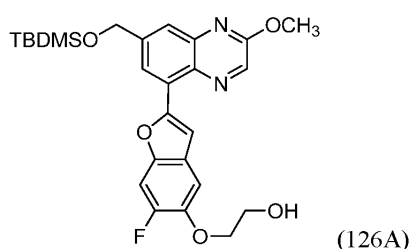
[4346] 2-((6-플루오로-2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)벤조푸란-5-일)옥시)에틸 (2-메틸피리딘-4-일)카르바메이트

[4347]



[4348] 중간체 126A: 2-(2-(7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-6-플루오로벤조푸란-5-일옥시)에탄올

[4349]



[4350]

DMF (2 mL) 중 중간체 125A (90 mg, 0.158 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (155 mg, 0.475 mmol) 및 2-브로모에틸 아세테이트 (0.035 mL, 0.317 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 THF (2 mL) 중에 용해시키고, NaOMe (0.109 mL, 4.37M, 0.475 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 소량의 DMF 중에 용해시키고, 40g 이스코 칼럼에 충전하고, 헥산 중 0-100% EtOAc로 20분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 126A (47 mg, 0.075 mmol, 47.6% 수율)를 수득하였다.

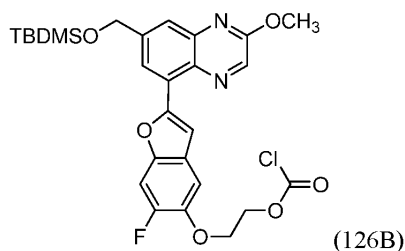
[4351]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.32 (dd, J=10.5, 0.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.01 (dt, J=8.9, 4.3 Hz, 2H), 1.05-1.01 (m, 9H), 0.19 (s, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.98 분, MS (ESI) m/z: 499 (M+H)⁺.

[4352]

중간체 126B: 2-(2-(7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-6-플루오로벤조푸란-5-일옥시)에틸 카르보노클로리데이트

[4353]



[4354]

THF (1 mL) 중 중간체 126A (47 mg, 0.075 mmol) 및 DIEA (0.066 mL, 0.377 mmol)의 용액에 톨루엔 중 15% 포스젠 (0.160 mL, 0.226 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제

거하여 중간체 126B를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[4355] LC-MS: 방법 C, RT = 3.46분, MS (ESI) m/z: 561 (M+H)⁺.

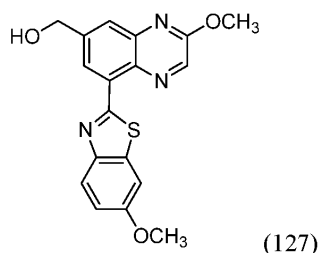
[4356] 실시예 126:

[4357] THF (1 mL) 중 중간체 126B (10mg, 0.018 mmol)의 용액에 DCM (0.5 mL)에 이어서 DIEA (0.031 mL, 0.178 mmol) 중 2-메틸피리딘-4-아민 (5.78 mg, 0.053 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. TBAF (0.071 mL, 0.071 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 소량의 MeOH/물/0.1% TFA (HPLC 용매)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 30-70% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 126 (2.3 mg, 4.26 μ mol, 23.89% 수율)을 수득하였다.

[4358] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.78 (d, J=5.0 Hz, 2H), 4.57-4.45 (m, 2H), 4.42-4.32 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.48분, MS (ESI) m/z: 519.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 96%.

[4359] 실시예 127

[4360] 3-메톡시-8-(6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)퀴녹살린-6-일)메탄올



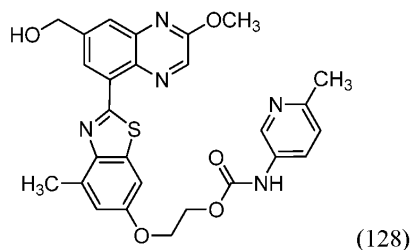
[4361]

[4362] 중간체 I-27 (10.6 mg, 0.025 mmol), 2-브로모-6-메톡시벤조[d] 티아졸 (6.01 mg, 0.025 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (1.006 mg, 1.231 μ mol)에 톨루엔 (0.75 mL) 및 EtOH (0.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플러싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.025 mL, 2M, 0.049 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 12g 이스코 칼럼에 직접 로딩하고, 헥산 중 0-50% EtOAc로 15분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 2-(7-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸을 수득하였다. LC-MS: 방법 C, RT = 3.4분, MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺. 샘플을 THF (1 mL) 중에 재용해시키고, TBAF (0.074 mL, 0.074 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 LC/MS (방법 C, 20분에 걸쳐 30-70% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 127 (1.4 mg, 3.80 μ mol, 15.44% 수율)을 수득하였다.

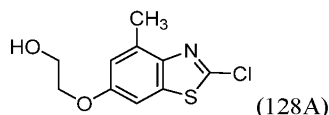
[4363] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.82분, MS (ESI) m/z: 345.10 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 100%.

[4364] 실시예 128

[4365] 2-(2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메틸피리딘-3-일카르바메이트



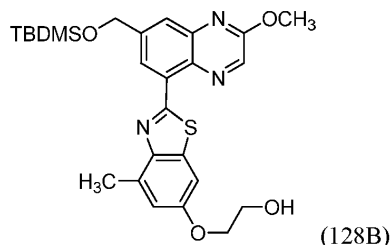
중간체 128A: 2-(2-클로로-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄올



DMF 중 중간체 89B (500 mg, 2.504 mmol)의 현탁액 (10 mL)에 탄산세슘 (1.63 g, 5.01 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 2-브로모에틸 아세테이트 (0.331 mL, 3.01 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. NaOH (2.504 mL, 2M, 5.01 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 MeOH (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 샘플을 40 g 이스코 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc로 20분 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 128A (600 mg, 2.462 mmol, 98% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.97-6.85 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 4.00 (d, J=3.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.82분, MS (ESI) m/z: 244 (M+H)⁺.

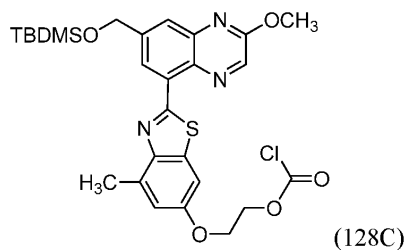
중간체 128B: 2-(2-(7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에탄올



중간체 124E (50 mg, 0.116 mmol), 중간체 128A(28.3 mg, 0.116 mmol) 및 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물 (1:1) (4.74 mg, 5.81 μmol)에 톨루엔 (1.5 mL) 및 EtOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 초음파처리하고, 아르곤으로 플리싱하였다. 여기에 탄산나트륨 (0.116 mL, 2M, 0.232 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 12g 이스코 칼럼에 직접 로딩하고, 헥산 중 0% 내지 100% EtOAc로 15분에 걸쳐 용리시켰다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 128B (80 mg, 0.109 mmol, 94% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.05-3.98 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.21-0.20 (m, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 3.07분, MS (ESI) m/z: 512 (M+H)⁺.

중간체 128C: 2-(2-(7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[4376]

[4377]

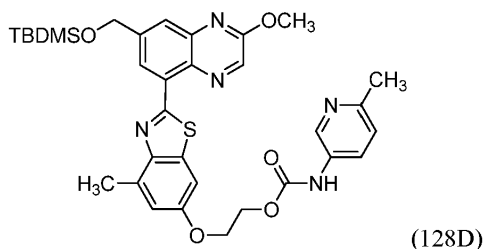
톨루엔 (0.409 ml, 0.580 mmol) 중 THF (2 ml) 중 중간체 128B (110 mg, 0.193 mmol) 및 DIEA (0.169 ml, 0.967 mmol)에 15% 포스겐의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축시켜 중간체 128C를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[4378]

LC-MS: 방법 C, RT = 3.64분, MS (ESI) m/z: 574 (M+H)⁺.

[4379]

중간체 128D: 2-(2-(7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 6-메틸피리딘-3-일카르바메이트



[4380]

[4381]

DCM (1 mL) 중 중간체 128C (16.5 mg, 0.029 mmol)의 용액에 DCM (0.5 mL) 및 DIEA (0.050 mL, 0.287 mmol) 중 6-메틸피리딘-3-아민 (9.32 mg, 0.086 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 12g 이스코 칼럼에 로딩하고, 헥산 중 0-100% EtOAc로 15분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 128D (18 mg, 0.028 mmol, 97% 수율)를 수득하였다.

[4382]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.82-6.69 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.07-1.01 (m, 9H), 0.22-0.18 (m, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.48분, MS (ESI) m/z: 646 (M+H)⁺.

[4383]

실시예 128:

[4384]

DCM (1 mL) 중 중간체 128D (18 mg, 0.028 mmol)의 용액에 TBAF (0.139 mL, 0.139 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 20분에 걸쳐 30-70% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 128 (3.0 mg, 5.53 μmol, 19.84% 수율)을 수득하였다.

[4385]

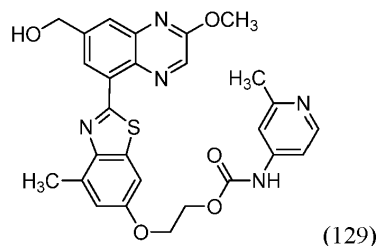
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 2H), 4.48 (br. s., 2H), 4.33 (br. s., 2H), 4.08 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 C, RT = 1.49분, MS (ESI) m/z: 532.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 98%.

[4386]

실시예 129

[4387]

2-(2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 2-메틸피리딘-4-일카르바메이트



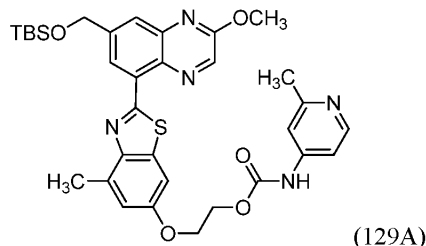
[4388]

[4389]

중간체

129A:

2-(2-(7-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-2-메톡시퀴놀린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일옥시)에틸 2-메틸피리딘-4-일카르바메이트



[4390]

[4391]

DCM (1 mL) 중 중간체 128C (16.5 mg, 0.029 mmol)의 용액에 DCM (0.5 mL) 및 DIEA (0.050 mL, 0.287 mmol) 중 2-메틸피리딘-4-아민 (9.32 mg, 0.086 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 12g 이스코 칼럼에 로딩하고, 헥산 중 0-100% EtOAc로 15분 동안 용리시켰다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 129A (17 mg, 0.026 mmol, 92% 수율)를 수득하였다.

[4392]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J=4.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 5.05 (s, 2H), 4.64-4.56 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.06-1.01 (m, 10H), 0.23-0.18 (m, 6H). LC-MS: 방법 C, RT = 2.46분, MS (ESI) m/z: 646 (M+H)⁺.

[4393]

실시예 129:

[4394]

DCM (1 mL) 중 중간체 129A (17 mg, 0.026 mmol)의 용액에 TBAF (0.132 mL, 0.132 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS (방법 D, 25분에 걸쳐 30-70% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 129 (2.9 mg, 5.40 μmol , 20.52% 수율)를 수득하였다.

[4395]

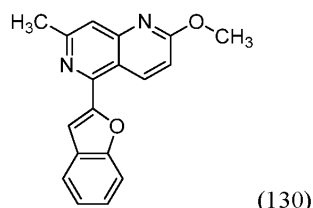
^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.25 (br. s., 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (d, J=16.2 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.81 (d, J=4.3 Hz, 2H), 4.50 (br. s., 2H), LC-MS: 방법 C, RT = 1.55 분, MS (ESI) m/z: 532.20 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 순도 (방법 B): 99%.

[4396]

실시예 130

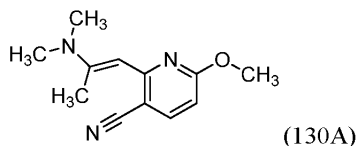
[4397]

5-(벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸-1,6-나프티리딘



[4398]

[4399] 중간체 130A: (E)-2-(2-(디메틸아미노)프로프-1-엔-1-일)-6-메톡시니코티노니트릴



[4400]

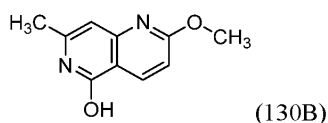
[4401] 6-메톡시-2-메틸니코티노니트릴 (200 mg, 1.350 mmol)을 DMF (1350 μ L) 및 N,N-디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈 (987 μ L, 6.75 mmol) 중에 용해시키고, 150°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 130A (177.9 mg, 0.819 mmol, 60.7%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4402]

LC-MS: 관찰된 케톤 생성물 질량, 방법 H, RT = 0.72분, MS (ESI) m/z: 191.2 (M+H)⁺.

[4403]

중간체 130B: 2-메톡시-7-메틸-1,6-나프티리딘-5-올



[4404]

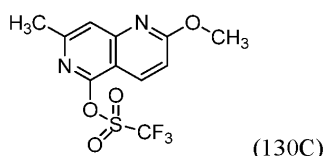
[4405] 중간체 130A (178 mg, 0.819 mmol)를 CHCl₃ (6145 μ L), AcOH (1024 μ L), 및 HBr (1024 μ L) 중에 용해시키고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N NaOH로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 130B (51.6 mg, 0.271, 33.1%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4406]

¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.02 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.7분, MS (ESI) m/z: 191.2 (M+H)⁺.

[4407]

중간체 130C: 2-메톡시-7-메틸-1,6-나프티리딘-5-일 트리플루오로메탄술포네이트



[4408]

[4409] 중간체 130B (0.0516 g, 0.271 mmol), 피리딘 (0.055 mL, 0.678 mmol), 및 DIEA (0.104 mL, 0.597 mmol)를 DCM (13.56 mL) 중에 용해시켰다. 트리플산 무수물 (0.092 mL, 0.543 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 2D TLC를 사용하여 트리플레이트 생성물이 실리카 겔에 대해 불안정하고, 관찰된 매우 소량의 분해가 존재하는지를 결정하였다. 그러므로, 반응 혼합물을 빠른 DCM 용리에 의해 소결 깔때기 내 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 130C (77.5 mg, 0.240 mmol, 89%)를 적색 오일로서 수득하였다:

[4410]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.14 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 323.0 (M+H)⁺.

[4411]

실시예 130

[4412]

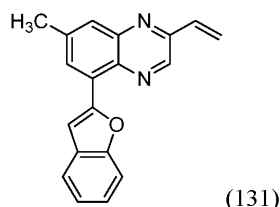
중간체 130C (30 mg, 0.093 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (22.61 mg, 0.140 mmol)를 톨루엔 (698 μ L) 및 EtOH (233 μ L) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4.56 mg, 5.59 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 55.9 μ L, 0.112 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 정제용

HPLC (방법 D, 10분에 30에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 130 (9.8 mg, 0.033 mmol, 35.2%)을 수득하였다:

[4413] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.95 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.02 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z : 291.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 97.2% 순도.

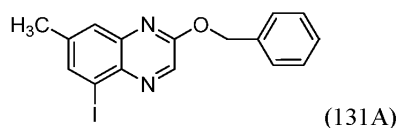
[4414] 실시예 131

[4415] 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸-2-비닐퀴놀살린



[4416]

[4417] 중간체 131A: 2-(벤질옥시)-5-아이오도-7-메틸퀴놀살린

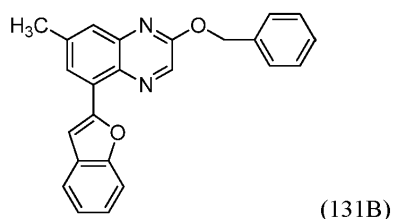


[4418]

[4419] 중간체 I-14 (200 mg, 0.699 mmol)를 톨루엔 (4661 μL) 중에 현탁시켰다. 산화은 (405 mg, 1.748 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드 (83 μL , 0.699 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1주 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 은 염을 제거하고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 15분 구배)에 의해 정제하여 중간체 131A (78.8 mg, 0.209 mmol, 30%)를 회백색 고체로서 수득하였다:

[4420] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.45-7.32 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z : 377.0 (M+H) $^+$.

[4421] 중간체 131B: 5-(벤조푸란-2-일)-2-(벤질옥시)-7-메틸퀴놀살린



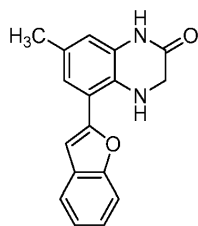
[4422]

[4423] 중간체 131A (78.8 mg, 0.209 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (50.9 mg, 0.314 mmol)을 톨루엔 (1571 μL) 및 EtOH (524 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10.26 mg, 0.013 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 126 μL , 0.251 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 131B (67.7 mg, 0.185 mmol, 88%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4424] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); LC-

MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[4425] 중간체 131C: 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-온



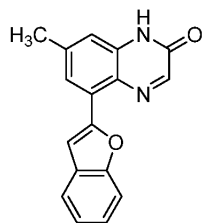
(131C)

[4426]

[4427] 중간체 131B (67.7 mg, 0.185 mmol)를 MeOH (1848 μ L) 및 EtOAc (1848 μ L) 중에 부분적으로 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 (19.66 mg, 0.018 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소로 5분 동안 퍼징하고, 수소 풍선 하에 2.5시간 동안 밀봉하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 131C를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다:

[4428] LC-MS: 방법 H, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z: 279.1 (M+H)⁺.

[4429] 중간체 131D: 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2(1H)-온



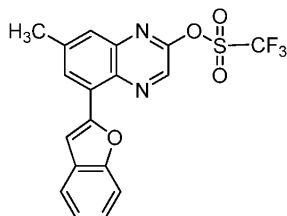
(131D)

[4430]

[4431] 중간체 131C (51 mg, 0.183 mmol)를 MeOH (533 μ L) 중에 현탁시켰다. NaOH (550 μ L, 0.550 mmol)에 이어서 H₂O₂ (96 μ L, 1.100 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 추가의 H₂O₂ (96 μ L, 1.100 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 추가로 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 131D (34.6 mg, 0.125 mmol, 68.3%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4432] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (br. s., 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z: 277.3 (M+H)⁺.

[4433] 중간체 131E: 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-일 트리플루오로메탄술포네이트



(131E)

[4434]

[4435] 중간체 131D (26 mg, 0.094 mmol), 피리딘 (19.03 μ L, 0.235 mmol), 및 DIEA (36.2 μ L, 0.207 mmol)를 DCM (4705 μ L) 중에 용해시켰다. 트리플루오로메탄술포닐 클로라이드 (31.8 μ L, 0.188 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 빠른 DCM 용리에 의해 소결 깔때기 내 실리카 겔의 패드에 의해 여과하여 중간체 131E (24.8 mg, 0.061 mmol, 64.5%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[4436] LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 409.0 (M+H)⁺.

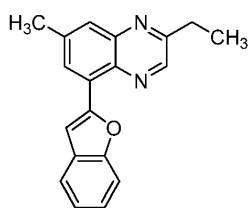
[4437] 실시예 131

[4438] 중간체 131E (24.8 mg, 0.061 mmol) 및 비닐보론산 피나콜 에스테르 (21.09 μ L, 0.121 mmol)를 톨루엔 (455 μ L) 및 EtOH (152 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (2.98 mg, 3.64 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 36.4 μ L, 0.073 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 45-75% B)에 의해 정제하여 실시예 131 (2.6 mg, 0.00874 mmol, 14%)을 수득하였다:

[4439] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 9.11 (s, 1H), 8.28 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.05 (dd, $J=17.9, 11.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z : 287.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 97.3% 순도.

[4440] 실시예 132

[4441] 5-(벤조푸란-2-일)-2-에틸-7-메틸퀴녹살린



(132)

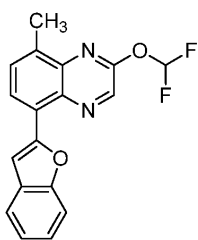
[4442]

[4443] 실시예 131 (1.4 mg, 4.89 μ mol) (92793-013-01)을 MeOH (244 μ L) 중에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 (0.520 mg, 0.489 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 30분 동안 밀봉하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 20분에 30에서 100% B; 40 mL/분의 유량에 의함)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 농축시키고, 동결건조시켜 실시예 132 (0.69 mg, 0.00235 mmol, 48.2% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4444] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.87 (s, 1H), 8.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.12 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.47 (t, $J=7.7$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z : 289.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 방법 A: 98.4% 순도.

[4445] 실시예 133

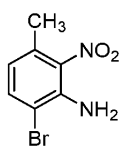
[4446] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(디플루오로메톡시)-8-메틸퀴녹살린



(133)

[4447]

[4448] 중간체 133A: 6-브로모-3-메틸-2-니트로아닐린



(133A)

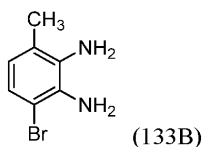
[4449]

[4450] 3-메틸-2-니트로아닐린 (250 mg, 1.643 mmol) 및 NBS (292 mg, 1.643 mmol)를 AcOH (8216 μ L) 중에 용해시키고, 120℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, H_2O (50 mL)로 희석하였다. 물

질을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 2회 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 133A (302.8 mg, 1.311 mmol, 80%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[4451] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.77 (br. s., 2H), 2.47 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z : 231/233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[4452] 중간체 133B: 3-브로모-6-메틸벤젠-1,2-디아민

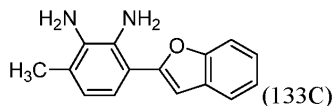


[4453]

[4454] 중간체 133A (302.8 mg, 1.311 mmol)를 MeOH (8961 μL) 및 THF (1120 μL) 중에 용해시켰다. 염화암모늄 (1402 mg, 26.2 mmol) 및 아연 (857 mg, 13.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc/포화 탄산나트륨 중에 재용해시키고, 15분 동안 격렬히 교반되도록 하였다. 혼합물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 2회 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 133B (257.8 mg, 1.282 mmol, 98%)를 수득하였다:

[4455] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.53 (br. s., 2H), 3.29 (br. s., 2H), 2.30 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.54분, MS (ESI) m/z : 201/203 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[4456] 중간체 133C: 3-(벤조푸란-2-일)-6-메틸벤젠-1,2-디아민

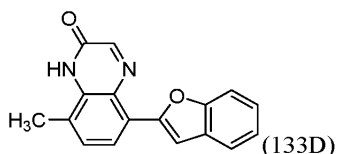


[4457]

[4458] 중간체 133B (257.8 mg, 1.282 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (311 mg, 1.923 mmol)을 톨루엔 (9616 μL) 및 EtOH (3205 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (62.8 mg, 0.077 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 769 μL , 1.539 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 133C (237.8 mg, 0.998 mmol, 78%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[4459] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.59-7.55 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.73-6.65 (m, 2H), 3.51 (br. s., 4H), 2.36 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[4460] 중간체 133D: 5-(벤조푸란-2-일)-8-메틸퀴놀옥살린-2(1H)-온



[4461]

[4462] 중간체 133C (237.8 mg, 0.998 mmol)를 EtOH (2697 μL) 중에 용해시켰다. 에틸 글리옥살레이트 용액 (50 wt%, 297 μL , 1.497 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C로 가열하고, 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과하여 고체 침전물을 수집하고, 이를 EtOH로 세척하고, 수집하여 중간체 133D

(63.8 mg, 0.231 mmol, 23.1%)를 위치이성질체의 회백색 고체 혼합물로서 수득하였다. 물질을 후속 단계에 그대로 사용하였다:

[4463] LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z: 277.1 (M+H)⁺.

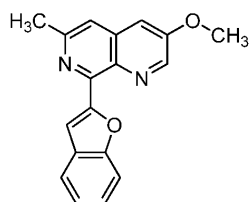
[4464] 실시예 133

[4465] 중간체 133D (30 mg, 0.109 mmol) 및 K₂CO₃ (300 mg, 2.172 mmol)을 DMF (1086 μL) 중에 용해시키고, 100℃로 5분 동안 가열하였다. 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트 (66.2 mg, 0.434 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 60에서 90% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 55-80% B)에 의해 재정제하여 실시예 133 (1.4 mg, 0.00417 mmol, 3.84%)을 수득하였다:

[4466] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91-7.59 (m, 3H), 7.36 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.97 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 327.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 97.3% 순도.

[4467] 실시예 134

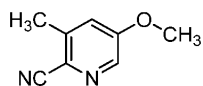
[4468] 8-(벤조푸란-2-일)-3-메톡시-6-메틸-1,7-나프티리딘



(134)

[4469]

[4470] 중간체 134A: 5-메톡시-3-메틸피콜리노니트릴



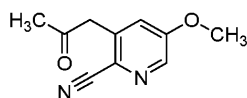
(134A)

[4471]

[4472] 5-히드록시-3-메틸피콜리노니트릴 (0.25 g, 1.864 mmol)을 DMF (12.43 mL) 중에 현탁시켰다. 탄산세슘 (1.518 g, 4.66 mmol)에 이어서 아이오도메탄 (0.146 mL, 2.330 mmol)을 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 134A (252.7 mg, 1.706 mmol, 92%)를 담갈색 고체로서 수득하였다:

[4473] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.21 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.71분, MS (ESI) m/z: 149.2 (M+H)⁺.

[4474] 중간체 134B: 5-메톡시-3-(2-옥소프로필)피콜리노니트릴



(134B)

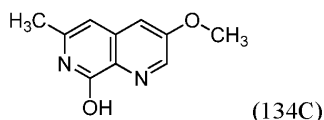
[4475]

[4476] 중간체 134A (252.7 mg, 1.706 mmol)를 DMF (1706 μL) 및 N,N-디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈 (1247 μL, 8.53 mmol) 중에 용해시키고, 150℃로 18시간 동안 가열하였다. 추가의 N,N-디메틸아세트아미드 디메틸아세탈 (0.5 mL)를 첨가하고, 가열을 24시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 17분에 20에서 100% B)에 의해 정제하여 중간체 134B (81.8 mg, 0.430 mmol, 25.2%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[4477] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.92 (s,

3H), 2.35 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.64분, MS (ESI) m/z: 191.2 (M+H)⁺.

[4478] 중간체 134C: 3-메톡시-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-올

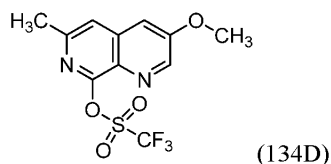


[4479]

[4480] 중간체 134B (81.8 mg, 0.430 mmol)를 CHCl₃ (3226 μL), AcOH (538 μL), 및 HBr (538 μL) 중에 용해시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N NaOH로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 17분에 20에서 100% B)에 의해 정제하여 중간체 134C (7.6 mg, 0.040 mmol, 9.3%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[4481] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 4.02 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.55분, MS (ESI) m/z: 191.2 (M+H)⁺.

[4482] 중간체 134D: 3-메톡시-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-일 트리플루오로메탄술포네이트



[4483]

[4484] 중간체 134C (10.1 mg, 0.053 mmol), 피리딘 (21.47 μL, 0.266 mmol), 및 DIEA (20.40 μL, 0.117 mmol)를 DCM (2655 μL) 중에 용해시켰다. 트리플산 무수물 (35.9 μL, 0.212 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 추가의 트리플산 무수물 (35.9 μL, 0.212 mmol)을 첨가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 빠른 DCM 용리에 의해 소결 깔때기 내 실리카 겔의 패드를 통해 여과하여 중간체 134D (11.8 mg, 0.037 mmol, 69%)를 적색 오일로서 수득하였다:

[4485] LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z: 323.0 (M+H)⁺.

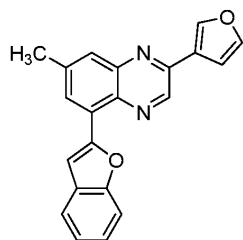
[4486] 실시예 134

[4487] 중간체 134D (11.8 mg, 0.037 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (7.12 mg, 0.044 mmol)를 DMF (366 μL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1.794 mg, 2.197 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 21.97 μL, 0.044 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 0에서 40% B)에 의해 정제하여 실시예 134 (2.0 mg, 0.00675 mmol, 18.4%)를 수득하였다:

[4488] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.82 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.78분, MS (ESI) m/z: 291.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

[4489] 실시예 135

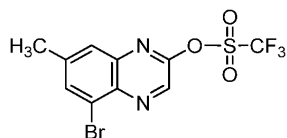
[4490] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(푸란-3-일)-7-메틸퀴녹살린



(135)

[4491]

[4492] 중간체 135A: 5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-일 트리플루오로메탄술포네이트



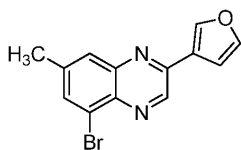
(135A)

[4493]

[4494] 중간체 1-1F (0.2 g, 0.837 mmol), 피리딘 (0.338 mL, 4.18 mmol), 및 DIEA (0.321 mL, 1.840 mmol)를 DCM (41.8 mL) 중에 용해시켰다. 트리플산 무수물 (0.565 mL, 3.35 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 빠른 DCM 용리에 의해 소결 깔때기 내 실리카 겔의 패드를 통해 여과하여 중간체 135A (137.3 mg, 0.370 mmol, 44.2%)를 적색 오일로서 수득하였다:

[4495] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.62 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, 화합물은 이온화하지 않았다.

[4496] 중간체 135B: 5-브로모-2-(푸란-3-일)-7-메틸퀴녹살린



(135B)

[4497]

[4498] 중간체 135A (34.3 mg, 0.092 mmol) 및 푸란-3-일보론산 (10.34 mg, 0.092 mmol)를 DMF (924 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (4.53 mg, 5.55 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 55.5 μL , 0.111 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 15분에 20에서 100% B)에 의해 정제하여 중간체 135B (2.9 mg, 0.010 mmol, 10.9%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[4499] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[4500] 실시예 135

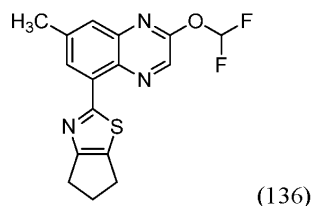
[4501] 중간체 135B (2.9 mg, 10.03 μmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (2.437 mg, 0.015 mmol)를 톨루엔 (752 μL) 및 EtOH (251 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.491 mg, 0.602 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 6.02 μL , 0.012 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 55에서 90% B)에 의해 정제하여 135 (1.1 mg, 0.0032 mmol, 31.9%)를 수득하였다:

[4502] ^1H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 9.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.20 (s, 1H),

2.67 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 327.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 95% 순도.

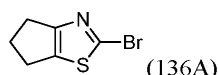
[4503] 실시예 136

[4504] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[d]티아졸



[4505]

[4506] 중간체 136A: 2-브로모-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[d]티아졸



[4507]

[4508] 5,6-디히드로-4H-시클로펜타[d]티아졸-2-아민, HCl (50 mg, 0.283 mmol) 및 이소아밀 니트라이트 (41.9 μ L, 0.311 mmol)을 MeCN (1132 μ L) 중에 용해시켰다. 브로민화구리 (II) (60.9 mg, 0.425 mmol)을 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 추가로 1시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. DCM 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 136A를 휘발성 물질로서 수득하였으며, 이를 후속 반응에 그대로 사용하였다:

[4509] LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 204/206 (M+H)⁺.

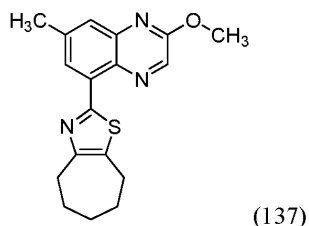
[4510] 실시예 136

[4511] 중간체 I-1 (15 mg, 0.045 mmol) 및 중간체 136A (13.66 mg, 0.067 mmol)를 DMF (446 μ L) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2.187 mg, 2.68 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 26.8 μ L, 0.054 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C로 30분 동안 가열하였다. 추가의 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2.187 mg, 2.68 μ mol) 및 탄산나트륨 (2 M, 26.8 μ L, 0.054 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 120°C로 30분 동안 가열하였다. 화합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 35에서 80% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45에서 80% B)로 재정제하여 실시예 136 (1.4 mg, 0.00403 mmol, 9.0%)을 수득하였다:

[4512] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.83-7.51 (m, 2H), 3.03 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 333.9 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

[4513] 실시예 137

[4514] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로-4H-시클로헥타[d]티아졸



[4515]

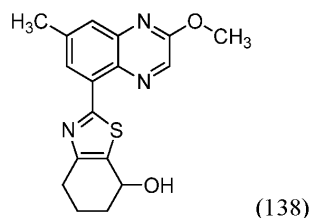
[4516] 중간체 I-12 (10 mg, 0.043 mmol) 및 2-클로로시클로헥타논 (6.28 mg, 0.043 mmol)를 디옥산 (857 μ L) 중에 용해시키고, 80°C로 18시간 동안 가열하였다. 추가의 2-클로로시클로헥타논 (6.28 mg, 0.043 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DMF로 희석

하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 55에서 95% B)에 의해 정제하여 실시예 137 (2.9 mg, 0.00873 mmol, 20.4%)을 수득하였다:

[4517] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 4H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z : 326.1 ($M+H$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

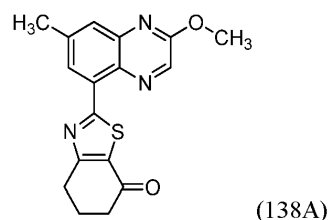
[4518] 실시예 138

[4519] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올



[4520]

[4521] 중간체 138A: 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5,6-디히드로벤조[d]티아졸-7(4H)-온



[4522]

[4523] 중간체 I-12 (15 mg, 0.064 mmol) 및 2-클로로시클로헥산-1,3-디온 (18.85 mg, 0.129 mmol)을 1,4-디옥산 (1286 μL) 중에 용해시키고, 100°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 35에서 75% B)에 의해 정제하여 중간체 138A (4.6 mg, 0.014 mmol, 21.6%)를 수득하였다:

[4524] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.10 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.67-2.58 (m, 5H), 2.24-2.15 (m, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z : 326.1 ($M+H$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

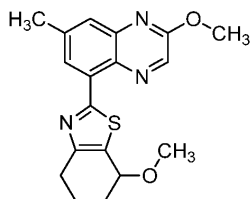
[4525] 실시예 138:

[4526] 중간체 138A (3.68 mg, 0.011 mmol)를 MeOH (565 μL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (0.642 mg, 0.017 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하고, 20시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 25에서 65% B)에 의해 정제하여 실시예 138 (2.3 mg, 0.00703 mmol, 62.1%)을 수득하였다:

[4527] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 4.11 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.13 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z : 328.2 ($M+H$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

[4528] 실시예 139

[4529] 7-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸



(139)

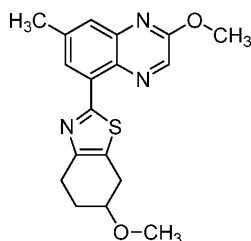
[4530]

[4531] 실시예 138 (9.9 mg, 0.030 mmol)을 THF (605 μ L) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (1.330 mg, 0.033 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (3.78 μ L, 0.060 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 40에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 139 (6.4 mg, 0.018 mmol, 60.8%)를 수득하였다:

[4532] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=3.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z : 342.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

[4533] 실시예 140

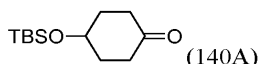
[4534] 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸



(140)

[4535]

[4536] 중간체 140A: 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로헥사논



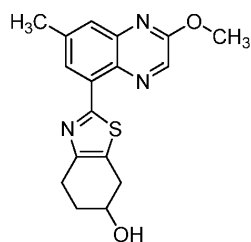
(140A)

[4537]

[4538] 4-히드록시시클로헥사논 (500 mg, 4.38 mmol), TBS-Cl (792 mg, 5.26 mmol), 및 이미다졸 (447 mg, 6.57 mmol)을 DCM (8761 μ L)에 3시간 동안 용해시켰다. 반응 혼합물을 DCM로 희석하고, 물, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 140A를 담황색 오일로서 수득하였다:

[4539] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 4.09 (tt, $J=5.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.99-1.77 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6 H).

[4540] 중간체 140B: 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-6-올



(140B)

[4541]

[4542] 중간체 140A (9.79 mg, 0.043 mmol), 염화마그네슘 (4.08 mg, 0.043 mmol), 및 NBS (7.63 mg, 0.043 mmol)를 디옥산 (429 μ L) 중에 용해시키고, 70℃로 1시간 동안 가열하였다. 중간체 I-12 (10 mg, 0.043 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 110℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA (약 1 mL) 중에 용해시키고, 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 20에서 60% B)에 의해 정제하여 중간체 140B (2.7 mg, 0.00825 mmol, 19.2%)를 수득하였다:

[4543] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.18 (dd, J=16.1, 4.8 Hz, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.83 (dd, J=16.2, 7.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 328.3 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

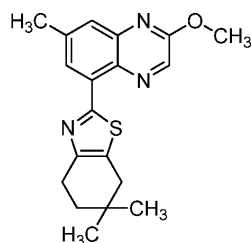
[4544] 실시예 140

[4545] 중간체 140B (1.78 mg, 5.44 μ mol)를 THF (109 μ L) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (0.239 mg, 5.98 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (0.680 μ L, 10.87 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 45에서 90% B)에 의해 정제하여 실시예 140 (0.9 mg, 0.00264 mmol, 48.5%)을 수득하였다:

[4546] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.20 (dd, J=16.4, 5.4 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 342.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

[4547] 실시예 141

[4548] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀린-5-일)-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸



(141)

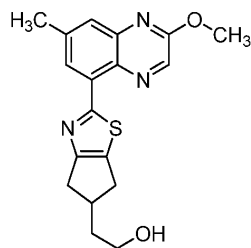
[4549]

[4550] 4,4-디메틸시클로헥사논 (6.49 mg, 0.051 mmol), 염화마그네슘 (4.08 mg, 0.043 mmol), 및 NBS (9.16 mg, 0.051 mmol)를 디옥산 (429 μ L) 중에 용해시키고, 70℃로 1시간 동안 가열하였다. 중간체 I-12 (10 mg, 0.043 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 55에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 141 (3.3 mg, 0.00943 mmol, 22%)을 수득하였다:

[4551] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.88 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.72 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z: 340.0 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도.

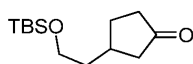
[4552] 실시예 142

[4553] 2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5,6-디히드로-4H-시클로펜타[d]티아졸-5-일) 에탄올



(142)

[4554]
[4555] 중간체 142A: 3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)시클로펜타논



(142A)

[4556]
[4557] 3-(2-히드록시에틸)시클로펜타논 (500 mg, 3.90 mmol), TBS-Cl (706 mg, 4.68 mmol), 및 이미다졸 (398 mg, 5.85 mmol)을 DCM (7802 μ L) 중에 3.5시간 동안 용해시켰다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 142A를 담황색 오일로서 수득하였다:

[4558] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 3.63-3.52 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.73 (ddd, $J=17.9, 10.0, 1.3$ Hz, 1H), 1.65-1.40 (m, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.05 (s, 6H).

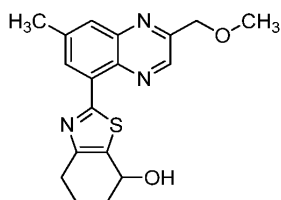
[4559] 실시예 142:

[4560] 중간체 142A (18.71 mg, 0.077 mmol), 염화마그네슘 (6.12 mg, 0.064 mmol), 및 NBS (13.73 mg, 0.077 mmol)를 디옥산 (643 μ L) 중에 용해시키고, 70 $^\circ\text{C}$ 로 1시간 동안 가열하였다. 2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-카르보티오아미드 (15 mg, 0.064 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110 $^\circ\text{C}$ 로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA (약 1 mL) 중에 18시간 동안 용해시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 35에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 142 (2.9 mg, 0.00790 mmol, 12.3%)를 수득하였다:

[4561] LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z : 342.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 93% 순도.

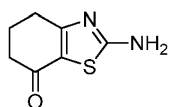
[4562] 실시예 143

[4563] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올



(143)

[4564]
[4565] 중간체 143A: 2-아미노-5,6-디히드로벤조[d]티아졸-7(4H)-온, HCl

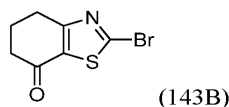


(143A)

[4566]
[4567] 2-클로로시클로헥산-1,3-디온 (1 g, 6.82 mmol) 및 티오우레아 (0.519 g, 6.82 mmol)를 EtOH (13.65 mL) 중에 용해시키고, 80 $^\circ\text{C}$ 로 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 고체를 EtOH로 세척하고, 세척에 의해 수집하여 중간체 143A (790 mg, 3.86 mmol, 56.6%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4568] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 2.80 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.51 (dd, $J=7.2$, 5.8 Hz, 2H), 2.15 (quin, $J=6.4$ Hz, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.63분, MS (ESI) m/z : 169.0 ($M+H$) $^+$.

[4569] 중간체 143B: 2-브로모-5,6-디히드로벤조[d]티아졸-7(4H)-온

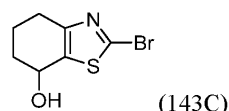


[4570]

[4571] 브로민화구리 (II) (1.466 g, 6.56 mmol) 및 *t*-부틸 니트라이트 (0.780 mL, 6.56 mmol)를 MeCN (15.44 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 143A (0.79 g, 3.86 mmol)를 MeCN (23.16 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 용해시키고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 2회 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 143B (817.9 mg, 3.52 mmol, 91%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[4572] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 3.07 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.64 (dd, $J=7.3$, 5.7 Hz, 2H), 2.24 (quin, $J=6.4$ Hz, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z : 232/234 ($M+H$) $^+$.

[4573] 중간체 143C: 2-브로모-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올



[4574]

[4575] 중간체 143B (500 mg, 2.154 mmol)를 MeOH (10.8 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (163 mg, 4.31 mmol)를 첨가하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 토크닝하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 143C (488 mg, 2.084 mmol, 97%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다:

[4576] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 4.93 (br. s., 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z : 234/236 ($M+H$) $^+$.

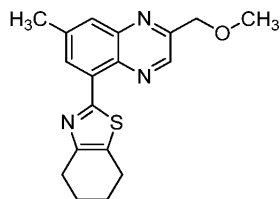
[4577] 실시예 143

[4578] 중간체 I-2을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서 20% MeOH까지의 17분 구배)로 정제하여 디메틸 (2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)보로네이트 (25 mg, 0.096 mmol), 중간체 143C (27.0 mg, 0.115 mmol)를 수득하고, 삼염기성 인산칼륨 (40.8 mg, 0.192 mmol)을 DMF (961 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (11.11 mg, 9.61 μmol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 20에서 60% B)에 의해 정제하여 실시예 143 (5.4 mg, 0.015 mmol, 15.1%)을 수득하였다:

[4579] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.56 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.92 (br. s., 1H), 4.80 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, MS (ESI) m/z : 342.2 ($M+H$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 92% 순도.

[4580] 실시예 144

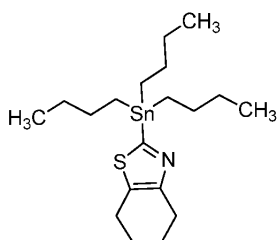
[4581] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸



(144)

[4582]

[4583] 중간체 144A: 2-(트리부틸스탄닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸



(144A)

[4584]

[4585] 2-브로모-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸 (25 mg, 0.115 mmol)을 Et₂O (458 μL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. BuLi (60.0 μL, 0.126 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 트리부틸클로로스탄닐 (31.1 μL, 0.115 mmol)을 첨가하고, 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중에 현탁시키고, 건조 셀라이트를 통해 여과하였다. 잔류물을 진공 하에 농축시켜 중간체 144A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다.

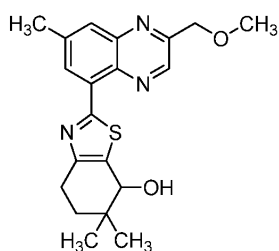
[4586] 실시예 144:

[4587] 중간체 I-2E (15 mg, 0.056 mmol), 중간체 144A (30.1 mg, 0.070 mmol), 및 아세트산칼륨 (11.02 mg, 0.112 mmol)을 디옥산 (814 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀 (3.24 mg, 2.81 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 120℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 1 N HCl에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 40에서 80% B)에 의해 정제하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50에서 85% B)에 의해 재정제하여 실시예 144 (1.9 mg, 0.00584 mmol, 10.4%)를 수득하였다:

[4588] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.88 (br. s., 2H), 2.82 (br. s., 2H), 2.64 (s, 3H), 1.87 (br. s., 4H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 326.3 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

[4589] 실시예 145

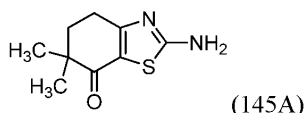
[4590] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올



(145)

[4591]

[4592] 중간체 145A: 2-아미노-6,6-디메틸-5,6-디히드로벤조[d]티아졸-7(4H)-온, HCl

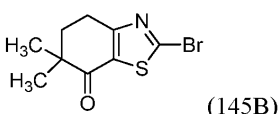


[4593]

[4594] 2-브로모-4,4-디메틸시클로헥산-1,3-디온 (0.5 g, 2.282 mmol) 및 티오우레아 (0.174 g, 2.282 mmol)를 EtOH (4.56 mL) 중에 용해시키고, 75℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에 이어서 내지 0℃로 냉각시키고, 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 차가운 EtOH로 세척하여 중간체 145A (128.3 mg, 0.551 mmol, 24.2%)를 회백색 고체로서 수득하였다:

[4595] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 2.90 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.08 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.85분, MS (ESI) m/z: 197.1 (M+H) $^+$.

[4596] 중간체 145B: 2-브로모-6,6-디메틸-5,6-디히드로벤조[d]티아졸-7(4H)-온

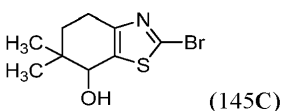


[4597]

[4598] 브로민화구리 (II) (248 mg, 1.111 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (132 μL , 1.111 mmol)을 MeCN (2615 μL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 145A (128.3 mg, 0.654 mmol)를 MeCN (3922 μL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 교반을 1.5시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 145B (110 mg, 0.423 mmol, 64.7%)를 수득하였다:

[4599] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 3.08 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.06 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 260/262 (M+H) $^+$.

[4600] 중간체 145C: 2-브로모-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-7-올



[4601]

[4602] 중간체 145B (110 mg, 0.423 mmol)를 MeOH (2114 μL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (32.0 mg, 0.846 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 145C (107 mg, 0.408 mmol, 97%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[4603] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 4.45 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.88-2.68 (m, 2H), 1.93 (d, J=7.5 Hz, 1H), 1.82 (dt, J=13.8, 5.9 Hz, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.12 분, MS (ESI) m/z: 263.9 (M+H) $^+$.

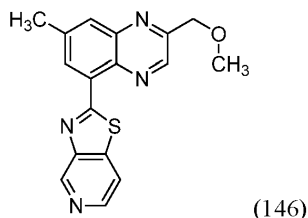
[4604] 실시예 145

[4605] 중간체 I-2을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서 20% MeOH까지의 17분 구배)로 정제하여 디메틸 (2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)보로네이트 (20 mg, 0.077 mmol), 중간체 145C (24.19 mg, 0.092 mmol)를 수득하고, 삼염기성 인산칼륨 (32.6 mg, 0.154 mmol)을 DMF (769 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (8.89 mg, 7.69 μmol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 40에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 145 (5.6 mg, 0.015 mmol, 18.9%)를 수득하였다:

[4606] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.06 (s, 1H), 8.60 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.58 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.48 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z : 370.1 ($M+H$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

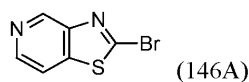
[4607] 실시예 146

[4608] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[4,5-c]피리딘



[4609]

[4610] 중간체 146A: 2-브로모티아졸로[4,5-c]피리딘



[4611]

[4612] 브로민화구리 (II) (71.6 mg, 0.320 mmol) 및 *t*-부틸 니트라이트 (38.1 μL , 0.320 mmol)을 MeCN (754 μL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 티아졸로[4,5-c]피리딘-2-아민, TFA (50 mg, 0.189 mmol)를 MeCN (1131 μL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 , 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 146A (12.5 mg, 0.058 mmol, 30.8%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[4613] LC-MS: 방법 H, RT = 0.68분, MS (ESI) m/z : 215/217 ($M+H$) $^+$.

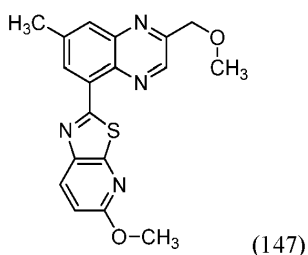
[4614] 실시예 146:

[4615] 중간체 I-2 (10 mg, 0.032 mmol) 및 중간체 146A (10.27 mg, 0.048 mmol)를 DMF (318 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.560 mg, 1.910 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 19.10 μL , 0.038 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 25에서 65% B)에 의해 정제하여 실시예 146 (3.0 mg, 0.00893 mmol, 28.1%)을 수득하였다:

[4616] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.49 (br. s., 3H), 2.72 (br. s., 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.90분, MS (ESI) m/z : 323.3 ($M+H$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

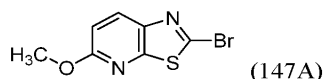
[4617] 실시예 147

[4618] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘



[4619]

[4620] 중간체 147A: 2-브로모-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘



[4621]

[4622] 브로민화구리 (II) (64.3 mg, 0.288 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (34.2 μ L, 0.288 mmol)을 MeCN (677 μ L) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민, TFA (50 mg, 0.169 mmol)를 MeCN (1016 μ L) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 , 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 147A를 황갈색 고체로서 수득하였다:

[4623] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 245/247 (M+H) $^+$.

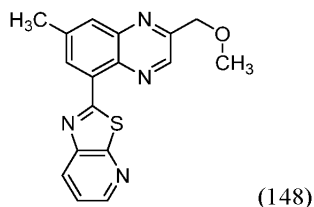
[4624] 실시예 147

[4625] 중간체 I-2 (10 mg, 0.032 mmol) 및 중간체 147A (11.70 mg, 0.048 mmol)를 DMF (318 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1.560 mg, 1.910 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 19.10 μ L, 0.038 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 147 (3.1 mg, 0.00862 mmol, 27.1%)을 수득하였다:

[4626] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 2H), 4.02 (br. s., 3H), 3.49 (br. s., 3H), 2.70 (br. s., 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 353.2 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

[4627] 실시예 148

[4628] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘



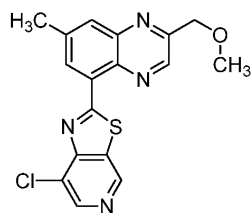
[4629]

[4630] 중간체 I-2 (10 mg, 0.032 mmol) 및 2-브로모티아졸로[5,4-b]피리딘 (10.27 mg, 0.048 mmol) (10.27 mg, 0.048 mmol)을 DMF (318 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1.560 mg, 1.910 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 19.10 μ L, 0.038 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 30에서 70% B)에 의해 정제하여 실시예 148 (3.0 mg, 0.00893 mmol, 28.1%)을 수득하였다:

[4631] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (br. s., 1H), 8.89 (br. s., 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.66 (br. s., 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.49 (br. s., 3H), 2.72 (br. s., 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 323.2 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

[4632] 실시예 149

[4633] 7-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-c]피리딘



(149)

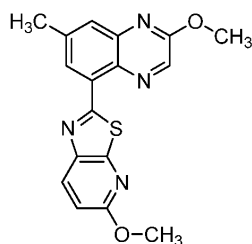
[4634]

[4635] 중간체 I-2 (10 mg, 0.032 mmol) 및 2-브로모-7-클로로티아졸로[5,4-c]피리딘 (11.91 mg, 0.048 mmol)을 DMF (318 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.560 mg, 1.910 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 19.10 μ L, 0.038 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 12분에 45에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 149 (3.1 mg, 0.00834 mmol, 26.2%)를 수득하였다:

[4636] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.96 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.75 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z : 357.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

[4637] 실시예 150

[4638] 5-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘



(150)

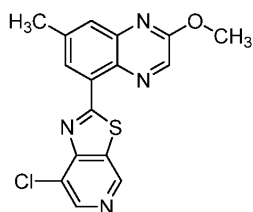
[4639]

[4640] 중간체 I-9 (10 mg, 0.033 mmol), 2-브로모-5-메톡시티아졸로[5,4-b] 피리딘 (9.80 mg, 0.040 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (14.14 mg, 0.067 mmol)을 DMF (333 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (3.85 mg, 3.33 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 150 (1.1 mg, 0.00325 mmol, 9.8%)을 수득하였다:

[4641] LC-MS: 방법 H, RT = 1.50분, MS (ESI) m/z : 339.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

[4642] 실시예 151

[4643] 7-클로로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-c]피리딘



(151)

[4644]

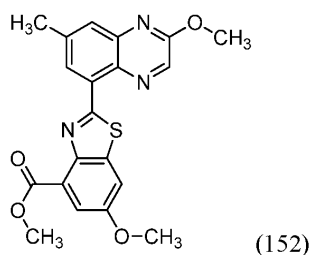
[4645] 중간체 I-9 (10 mg, 0.033 mmol), 2-브로모-7-클로로티아졸로[5,4-c]피리딘 (9.98 mg, 0.040 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (14.14 mg, 0.067 mmol)을 DMF (333 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (3.85 mg, 3.33 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법

D, 20분에 50에서 100% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 (방법 D, 20분에 45에서 85% B)에 의해 재정제하여 실시예 151 (0.9 mg, 0.00252 mmol, 7.6%)을 수득하였다:

[4646] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.17 (br. s., 1H), 8.88 (br. s., 1H), 8.68 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 3H), 2.73 (br. s., 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.40분, MS (ESI) m/z: 343.1 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

[4647] 실시예 152

[4648] 메틸 6-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트



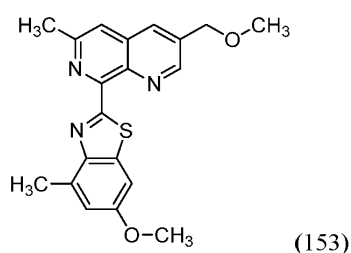
[4649]

[4650] 중간체 I-9 (99 mg, 0.331 mmol), 중간체 I-20C (100 mg, 0.331 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (141 mg, 0.662 mmol)를 DMF (3310 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (38.2 mg, 0.033 mmol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 60에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 152 (2.7 mg, 0.00676 mmol, 2%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4651] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d $_6$) δ 8.77 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 4.10 (br. s., 3H), 4.01 (br. s., 3H), 3.93 (br. s., 3H), 2.67 (br. s., 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.40분, MS (ESI) m/z: 396.1 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

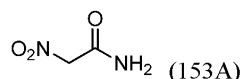
[4652] 실시예 153

[4653] 6-메톡시-2-(3-(메톡시메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-일)-4-메틸벤조[d]티아졸



[4654]

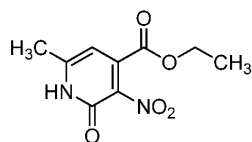
[4655] 중간체 153A: 2-니트로아세트아미드



[4656]

[4657] 에틸 2-니트로아세테이트 (1 g, 7.51 mmol)를 MeOH 중 NH_3 (7 M, 16.10 mL, 113 mmol) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브 내에서 65°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 153A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다.

[4658] 중간체 153B: 에틸 6-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-카르복실레이트



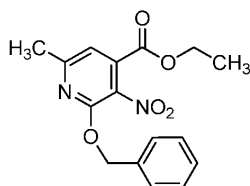
(153B)

[4659]

[4660] 중간체 153A (782 mg, 7.51 mmol), 에틸 2,4-디옥소발레이트 (1161 μ L, 8.27 mmol), 및 피페리딘 아세트레이트 (1091 mg, 7.51 mmol)를 물 (37.6 mL) 중에 용해시키고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DCM 중에 용해시키고, 여과하고, 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서 20% MeOH의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 153B (890 mg, 3.93 mmol, 52.4%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[4661] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.49 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.49 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.90분, MS (ESI) m/z : 227.2 (M+H) $^+$.

[4662] 중간체 153C: 에틸 2-(벤질옥시)-6-메틸-3-니트로이소니코티네이트



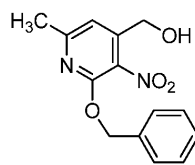
(153C)

[4663]

[4664] 중간체 153B (400 mg, 1.768 mmol)를 톨루엔 (11.8 mL) 중에 현탁시켰다. 산화은 (1025 mg, 4.42 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드 (210 μ L, 1.768 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 4일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하였다. 잔류물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 153C (260 mg, 0.822 mmol, 46.5%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4665] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.49-7.30 (m, 5H), 7.22 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.39 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J=0.4$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.32분, MS (ESI) m/z : 317.1 (M+H) $^+$.

[4666] 중간체 153D: (2-(벤질옥시)-6-메틸-3-니트로피리딘-4-일)메탄올



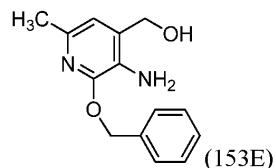
(153D)

[4667]

[4668] 수소화붕소나트륨 (93 mg, 2.466 mmol) 및 염화칼슘 (137 mg, 1.233 mmol)을 THF (3288 μ L) 중에 용해시켰다. 1시간 후, THF (822 μ L) 중 중간체 153C (260 mg, 0.822 mmol)의 용액을 적가하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 153D (169 mg, 0.616 mmol, 75%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[4669] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.49-7.44 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z : 275.1 (M+H) $^+$.

[4670] 중간체 153E: (3-아미노-2-(벤질옥시)-6-메틸피리딘-4-일)메탄올

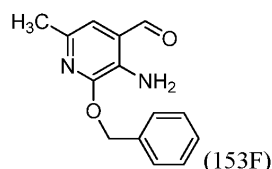


[4671]

[4672] 중간체 153D (169 mg, 0.616 mmol)를 MeOH (4213 μ L) 및 THF (527 μ L) 중에 용해시켰다. 염화암모늄 (659 mg, 12.32 mmol) 및 아연 (403 mg, 6.16 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C로 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc/포화 탄산나트륨 중에 재용해시키고, 15분 동안 격렬히 교반되도록 하였다. 혼합물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 153E (146.7 mg, 0.601 mmol, 97%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[4673] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.10 (br. s., 2H), 2.39 (d, $J=0.4$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z : 245.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[4674] 중간체 153F: 3-아미노-2-(벤질옥시)-6-메틸이소니코틴알데히드

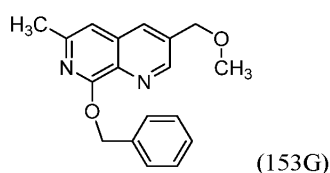


[4675]

[4676] 중간체 153E (146 mg, 0.598 mmol)를 CHCl_3 (3984 μ L) 중에 용해시켰다. 이산화망가니즈 (312 mg, 3.59 mmol)를 첨가하였다. 2.5시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 153F (125.7 mg, 0.519 mmol, 87%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다:

[4677] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.81 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.08 (br. s., 2H), 5.36 (s, 2H), 2.33 (d, $J=0.7$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z : 243.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[4678] 중간체 153G: 8-(벤질옥시)-3-(메톡시메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘

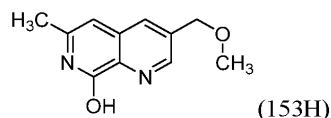


[4679]

[4680] 중간체 153F (125 mg, 0.516 mmol), 3-메톡시프로판알 (50.0 mg, 0.568 mmol), 및 소듐 메톡사이드 (0.5 M, 1135 μ L, 0.568 mmol)를 MeOH (5159 μ L) 중에 용해시키고, 환류 하에 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 153G (47 mg, 0.160 mmol, 30.9%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[4681] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.03 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.66 (d, $J=0.7$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.57 (d, $J=0.7$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z : 295.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[4682] 중간체 153H: 3-(메톡시메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘-8-올

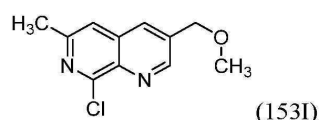


[4683]

[4684] 중간체 153G (47 mg, 0.160 mmol)를 MeOH (1597 μ L) 중에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 (16.99 mg, 0.016 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 풍선 하에 30분 동안 밀봉하였다. 반응 혼합물을 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 153H (29.6 mg, 0.145 mmol, 91%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4685] LC-MS: 방법 H, RT = 0.71분, MS (ESI) m/z: 205.2 (M+H)⁺.

[4686] 중간체 153I: 8-클로로-3-(메톡시메틸)-6-메틸-1,7-나프티리딘

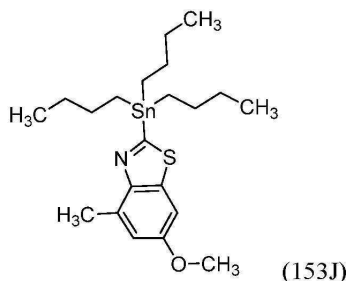


[4687]

[4688] 중간체 153H (29.6 mg, 0.145 mmol)를 POCl₃ (675 μ L, 7.25 mmol) 중에 용해시키고, 90°C로 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 켄칭하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 153I (24.3 mg, 0.109 mmol, 75%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[4689] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.72 (d, J=0.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z: 223.2 (M+H)⁺.

[4690] 중간체 153J: 6-메톡시-4-메틸-2-(트리부틸스탄닐)벤조[d]티아졸



[4691]

[4692] 중간체 I-3 (20 mg, 0.077 mmol)을 Et₂O (310 μ L) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. BuLi (2.5 M, 34.1 μ L, 0.085 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 트리부틸클로로스탄난 (21.02 μ L, 0.077 mmol)을 첨가하였다. 45분 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중에 현탁시키고, 건조 셀라이트를 통해 여과하였다. 잔류물을 진공 하에 농축시켜 중간체 153J를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다.

[4693] 실시예 153

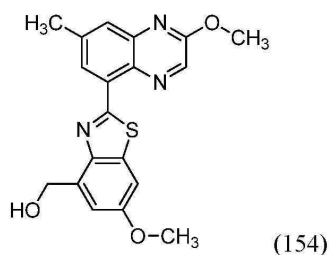
[4694] 중간체 153I (10 mg, 0.045 mmol), 중간체 153J (30.5 mg, 0.065 mmol), 및 아세트산칼륨 (8.82 mg, 0.090 mmol)를 디옥산 (449 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀 (2.59 mg, 2.245 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 120°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 20에서 60% B)에 의해 정제하여 실시예 153 (6 mg, 0.016 mmol, 35.8%)을 수득하였다:

[4695] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); LC-MS:

방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 366.1 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

[4696] 실시예 154

[4697] (6-메톡시-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올

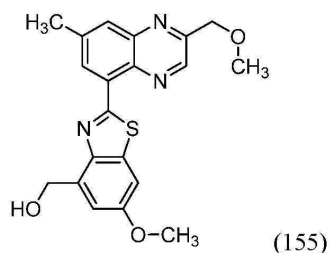


[4699] 중간체 I-9 (12.77 mg, 0.043 mmol), 중간체 I-20D (14 mg, 0.051 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (18.07 mg, 0.085 mmol)를 DMF (426 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (4.92 mg, 4.26 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 45에서 90% B)에 의해 정제하여 실시예 154 (4.5 mg, 0.011 mmol, 26.5%)를 수득하였다:

[4700] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.38 (t, J=5.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.26분, MS (ESI) m/z: 368.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 92% 순도.

[4701] 실시예 155

[4702] (6-메톡시-2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올

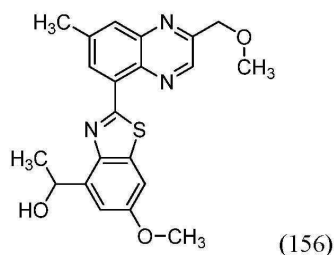


[4704] 중간체 I-2 (13.37 mg, 0.043 mmol), 중간체 I-20D (14 mg, 0.051 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (18.07 mg, 0.085 mmol)를 DMF (426 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (4.92 mg, 4.26 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 12분에 30에서 70% B)에 의해 정제하여 실시예 155 (3.9 mg, 0.01012 mmol, 23.8%)를 수득하였다:

[4705] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.40 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 382.1 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

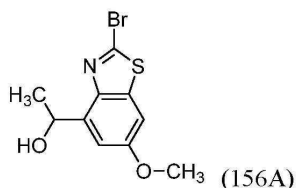
[4706] 실시예 156

[4707] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 에탄올



[4708]

[4709] 중간체 156A: 1-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)에탄올



[4710]

[4711] 중간체 I-20 (40 mg, 0.147 mmol)을 THF (294 μ L) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (61.2 μ L, 0.184 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 0°C 로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 156A (26.8 mg, 0.093 mmol, 63.3 %)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[4712] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.17-7.11 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.41-5.31 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 288/290 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

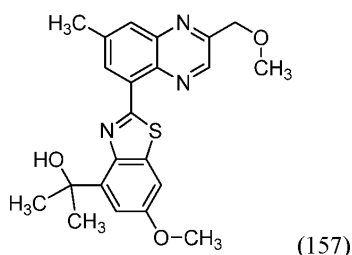
[4713] 실시예 156

[4714] 중간체 I-2 (12.18 mg, 0.039 mmol), 중간체 156A (13.4 mg, 0.047 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (16.45 mg, 0.078 mmol)를 DMF (388 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라 키스트리페닐포스핀 (4.48 mg, 3.88 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C 로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 30에서 70% B)에 의해 정제하여 실시예 156 (5.1 mg, 0.012 mmol, 31.9%)을 수득하였다:

[4715] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.11 (br. s., 1H), 8.80 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.25 (br. s., 1H), 5.68 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.83 (br. s., 2H), 3.89 (br. s., 3H), 3.49 (br. s., 3H), 2.71 (br. s., 3H), 1.57 (d, J=5.0 Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 396.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

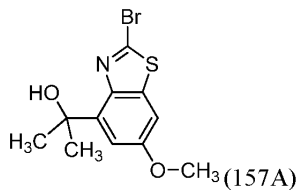
[4716] 실시예 157

[4717] 2-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 프로판-2-올



[4718]

[4719] 중간체 157A: 2-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)프로판-2-올



[4720]

[4721] 중간체 I-20C (50 mg, 0.165 mmol)를 THF (331 μ L) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (124 μ L, 0.372 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 18시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 젤 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 157A (13.6 mg, 0.045 mmol, 27.2%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[4722] LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z: 302/304 (M+H)⁺.

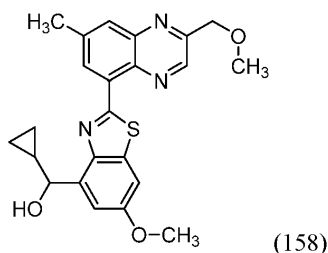
[4723] 실시예 157

[4724] 중간체 I-2 (11.78 mg, 0.038 mmol), 중간체 157A (13.6 mg, 0.045 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (15.92 mg, 0.075 mmol)를 DMF (375 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (4.33 mg, 3.75 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 40에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 157 (8.1 mg, 0.020 mmol, 52.2%)을 수득하였다:

[4725] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.62 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.84 (s, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 410.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

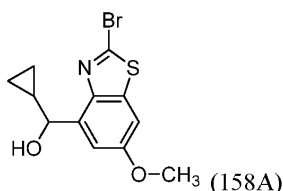
[4726] 실시예 158

[4727] 시클로프로필(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올



[4728]

[4729] 중간체 158A: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(시클로프로필)메탄올



[4730]

[4731] 중간체 I-20 (40 mg, 0.147 mmol)를 THF (294 μ L) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (367 μ L, 0.184 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 18시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 젤 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 158A (24.5 mg, 0.078 mmol, 53%)를 황색 오일로서 수

특하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다.

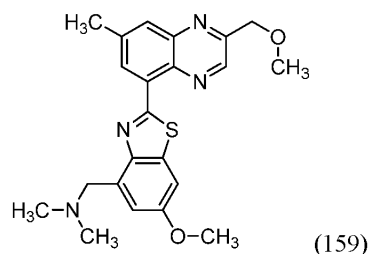
[4732] 실시예 158:

[4733] 중간체 1-2 (14.40 mg, 0.046 mmol), 중간체 158A (12 mg, 0.038 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (16.21 mg, 0.076 mmol)을 DMF (382 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라 키스트리페닐포스핀 (4.41 mg, 3.82 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 35에서 75% B)에 의해 정제하여 실시예 158 (9.2 mg, 0.022 mmol, 57.1%)을 수득하였다:

[4734] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.78 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=6.5, 5.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.36-1.27 (m, 1H), 0.62 (dt, J=9.1, 4.5 Hz, 1H), 0.54 (td, J=9.1, 5.1 Hz, 1H), 0.49-0.42 (m, 1H), 0.42-0.34 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 421.8 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

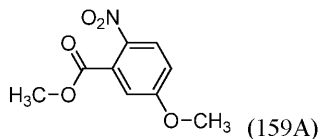
[4735] 실시예 159

[4736] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-N,N-디메틸메탄아민



[4737]

[4738] 중간체 159A: 메틸 5-메톡시-2-니트로벤조에이트

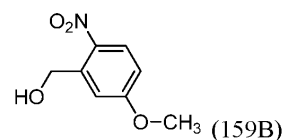


[4739]

[4740] 5-메톡시-2-니트로벤조산 (2 g, 10.14 mmol)을 MeOH (50.7 mL) 중에 용해시켰다. SOCl_2 (2.96 mL, 40.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc 중에 용해시키고, 1 N NaOH, 이어서 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 159A (1.7786 g, 8.42 mmol, 83%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[4741] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.04 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[4742] 중간체 159B: (5-메톡시-2-니트로페닐)메탄올



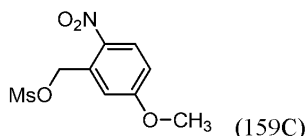
[4743]

[4744] 중간체 159A (1.676 g, 7.94 mmol)를 톨루엔 (52.9 mL) 및 THF (26.5 mL) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. DIBAL-H (17.46 mL, 17.46 mmol)를 30분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 2시간 동안 가온하였다. 반응물을 1 N HCl로 킨칭하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트로 여과하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여

중간체 159B (1.21 g, 6.61 mmol, 83%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4745] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.18 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.55 (t, J=6.6 Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

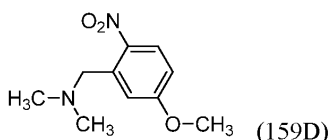
[4746] 중간체 159C: 5-메톡시-2-니트로벤질 메탄술포네이트



[4747]

[4748] 중간체 159B (0.2 g, 1.092 mmol) 및 TEA (0.457 mL, 3.28 mmol)를 DCM (21.84 mL) 중에 용해시켰다. 메탄술포닉산 무수물 (0.228 g, 1.310 mmol)을 45분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 159 C를 수득하였다. 물질을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[4749] 중간체 159D: 1-(5-메톡시-2-니트로페닐)-N,N-디메틸메탄아민

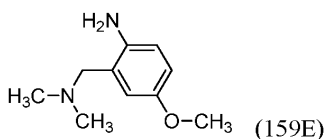


[4750]

[4751] 중간체 159C (0.285 g, 1.091 mmol), DIEA (0.286 mL, 1.636 mmol), 및 디메틸아민 (1.091 mL, 2.182 mmol)를 THF (10.91 mL) 중에 18시간 동안 용해시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 159D (66.4 mg, 0.316 mmol, 29%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[4752] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.54분, MS (ESI) m/z: 211.2 (M+H) $^+$.

[4753] 중간체 159E: 2-((디메틸아미노)메틸)-4-메톡시아닐린, TFA

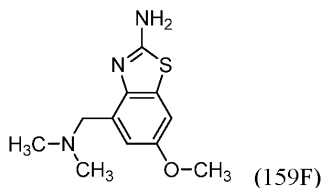


[4754]

[4755] 중간체 159D (66 mg, 0.314 mmol)를 MeOH (2147 μL) 및 THF (268 μL) 중에 용해시켰다. 염화암모늄 (336 mg, 6.28 mmol) 및 아연 (205 mg, 3.14 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40 $^{\circ}\text{C}$ 로 4.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 탄산나트륨으로 희석하고, 15분 동안 격렬히 교반되도록 하였다. 혼합물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 12분에 20에서 100% B)에 의해 정제하여 중간체 159E (34.3 mg, 0.117 mmol, 37.1%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[4756] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d $_4$) δ 6.99-6.94 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.87 (s, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.55분, MS (ESI) m/z: 181.2 (M+H) $^+$.

[4757] 중간체 159F: 4-((디메틸아미노)메틸)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민

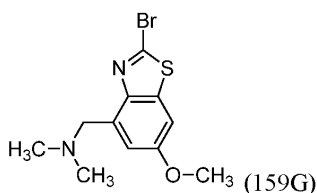


[4758]

[4759] 중간체 159E (34.3 mg, 0.117 mmol)를 MeCN (583 μ L) 중에 용해시켰다. 티오시안산암모늄 (13.31 mg, 0.175 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (45.5 mg, 0.117 mmol)를 18시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 159F (10.3 mg, 0.043 mmol, 37.2%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[4760] LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z: 238.1 (M+H)⁺.

[4761] 중간체 159G: 1-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-N,N-디메틸메탄아민



[4762]

[4763] 브로민화구리 (II) (16.00 mg, 0.072 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (8.52 μ L, 0.072 mmol)을 MeCN (169 μ L) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 159F (10 mg, 0.042 mmol)를 MeCN (253 μ L) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 75분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 159G (9.8 mg, 0.033 mmol, 77%)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다:

[4764] LC-MS: 방법 H, RT = 1.017분, MS (ESI) m/z: 301/303 (M+H)⁺.

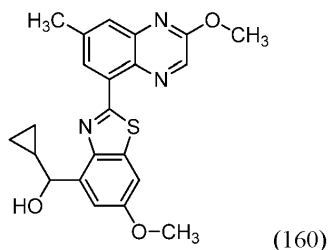
[4765] 실시예 159

[4766] 중간체 I-2 (12.27 mg, 0.039 mmol), 중간체 159G (9.8 mg, 0.033 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (13.81 mg, 0.065 mmol)을 DMF (325 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (3.76 mg, 3.25 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 20에서 60% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 20에서 60% B)에 의해 재정제하여 실시예 159 (2.8 mg, 0.00651 mmol, 20%)를 수득하였다:

[4767] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.90 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.59 (br. s., 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.72 (s, 6H) (1개의 메틸 기는 물 피크 하에 가려졌음); LC-MS: 방법 H, RT = 0.80분, MS (ESI) m/z: 408.8 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 95% 순도.

[4768] 실시예 160

[4769] 시클로프로필 (6-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) 메탄올



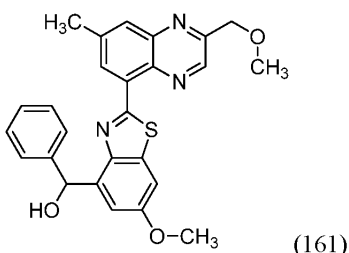
[4770]

[4771] 중간체 I-9 (13.76 mg, 0.046 mmol), 중간체 158A (12 mg, 0.038 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (16.21 mg, 0.076 mmol)을 DMF (382 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (4.41 mg, 3.82 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 45에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 160 (4.2 mg, 0.0103 mmol, 27%)을 수득하였다:

[4772] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=6.5, 5.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.34-1.27 (m, 1H), 0.61 (dt, J=9.0, 4.4 Hz, 1H), 0.57-0.50 (m, 1H), 0.49-0.42 (m, 1H), 0.42-0.34 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 407.8 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

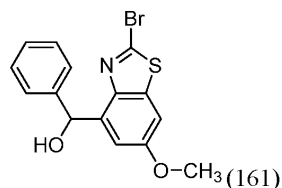
[4773] 실시예 161

[4774] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) (페닐)메탄올



[4775]

[4776] 중간체 161A: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(페닐)메탄올



[4777]

[4778] 중간체 I-20 (40 mg, 0.147 mmol)을 THF (294 μ L) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 페닐마그네슘 브로마이드 (61.2 μ L, 0.184 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 18시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 161A (33.6 mg, 0.096 mmol, 65.3%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4779] LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z: 350/352 (M+H) $^+$.

[4780] 실시예 161:

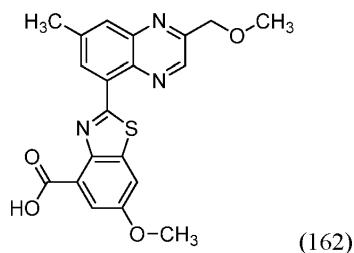
[4781] 중간체 I-2 (14.80 mg, 0.047 mmol), 중간체 161A (16.5 mg, 0.047 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (20.00 mg, 0.094 mmol)을 DMF (471 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라

키스트리페닐포스핀 (5.44 mg, 4.71 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 40에서 75% B)에 의해 정제하여 실시예 161 (11 mg, 0.024 mmol, 50%)을 수득하였다:

[4782] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.83 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.72 (d, J=4.1 Hz, 1H), 6.10 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 457.8 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

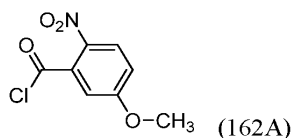
[4783] 실시예 162

[4784] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르복실산



[4785]

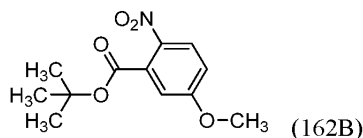
[4786] 중간체 162A: 5-메톡시-2-니트로벤조일 클로라이드



[4787]

[4788] 5-메톡시-2-니트로벤조산 (1 g, 5.07 mmol)을 DCM (50.7 mL) 중에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드 (0.958 mL, 11.16 mmol)에 이어서 DMF (0.039 mL, 0.507 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HIVAC에 저장하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 162A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다.

[4789] 중간체 162B: tert-부틸 5-메톡시-2-니트로벤조에이트

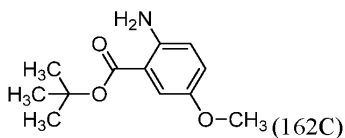


[4790]

[4791] 중간체 162A (1.094 g, 5.07 mmol)를 THF (50.7 mL) 중에 용해시켰다. 포타슘 tert-부톡사이드 (0.854 g, 7.61 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 162B (910 mg, 3.59 mmol, 70.8%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[4792] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.58 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[4793] 중간체 162C: tert-부틸 2-아미노-5-메톡시벤조에이트



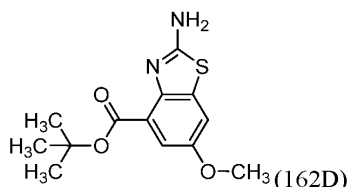
[4794]

[4795] 중간체 162B (0.910 g, 3.59 mmol)를 EtOH (5.13 mL) 중에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 (0.076 g, 0.072

mmol)에 이어서 포름산암모늄 (1.133 g, 17.97 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 1.5시간 동안 가열 하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 162C (795 mg, 3.56 mmol, 99 %)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[4796] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.33 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.8, 3.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 2H), 3.76-3.74 (m, 3H), 1.59 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[4797] 중간체 162D: tert-부틸 2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트

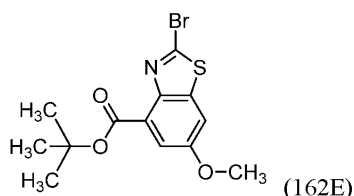


[4798]

[4799] 중간체 162C (0.795 g, 3.56 mmol)를 MeCN (17.80 mL) 중에 용해시켰다. 티오시안산암모늄 (0.407 g, 5.34 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (1.389 g, 3.56 mmol)를 18시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 162D (685.8 mg, 2.446 mmol, 68.7%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4800] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.71 (br. s., 2H), 3.85 (s, 3H), 1.63 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.32분, MS (ESI) m/z: 282.1 (M+H) $^+$.

[4801] 중간체 162E: tert-부틸 2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트

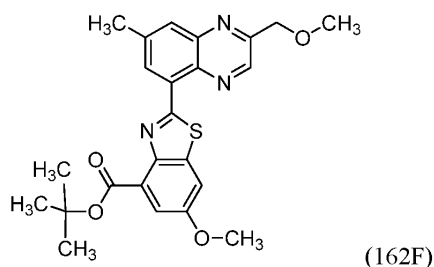


[4802]

[4803] 브로민화구리 (II) (0.928 g, 4.15 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.494 mL, 4.15 mmol)를 MeCN (9.77 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 162D (0.685 g, 2.443 mmol)를 MeCN (14.66 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 2.5시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 162E (323.8 mg, 0.941 mmol, 38.5%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4804] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.59 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.65 (s, 9H); LC-MS: 화합물은 이온화하지 않았다.

[4805] 중간체 162F: tert-부틸 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-카르복실레이트



[4806]

[4807] 중간체 I-2 (22.82 mg, 0.073 mmol), 중간체 162E (25 mg, 0.073 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (30.8 mg, 0.145 mmol)를 DMF (726 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (8.39 mg, 7.26 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 162F (14.7 mg, 0.033 mmol, 44.8%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[4808] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 452.2 (M+H)⁺.

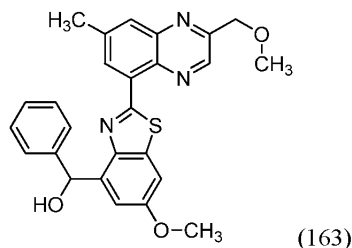
[4809] 실시예 162

[4810] 중간체 162F (14.7 mg, 0.033 mmol)를 DCM (1085 μ L) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 2,6-루티딘 (11.38 μ L, 0.098 mmol) 및 TMS-OTf (17.65 μ L, 0.098 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 45분 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 12분에 20에서 60% B)에 의해 정제하여 실시예 162 (5.5 mg, 0.014 mmol, 42.3%)를 수득하였다:

[4811] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 396.1 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

[4812] 실시예 163

[4813] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(페닐)메탄을



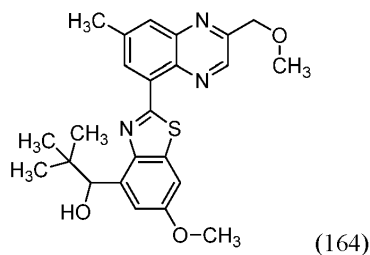
[4814]

[4815] 실시예 161 (8 mg, 0.017 mmol)을 SFC 크로마토그래피 (베르게르 멀티그램 II SFC, 키랄팩 OJ-H, 21x250 mm, 5 마이크로미터, 25% MeOH/75% CO₂, 45 mL/분 유량)에 의해 정제하여 거울상이성질체 1 (1.54 mg, 0.0032 mmol, 19%) 및 실시예 163 (거울상이성질체 2, 3.4 mg, 0.00706 mmol, 40.4%)을 황색 고체로서 수득하였다:

[4816] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.78 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 458.3 (M+H)⁺; 95% 순도.

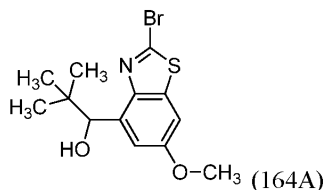
[4817] 실시예 164

[4818] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[4819]

[4820] 중간체 164A: 1-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올

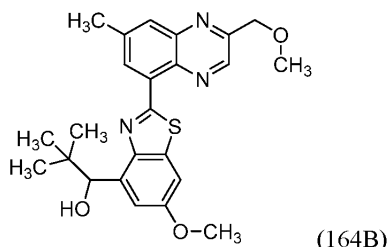


[4821]

[4822] 중간체 I-20 (100 mg, 0.367 mmol)을 THF (3675 μ L) 중에 용해시키고, -78 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. tert-부틸마그네슘 클로라이드 (1 M, 735 μ L, 0.735 mmol)을 첨가하고, 0 $^{\circ}$ C로 2시간 동안 가온하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 164A (74.2 mg, 0.225 mmol, 61.1%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4823] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 330/332 (M+H)⁺.

[4824] 중간체 164B: 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[4825]

[4826] 중간체 I-2 (58.8 mg, 0.187 mmol) 및 중간체 164A (74.2 mg, 0.225 mmol)를 DMF (1872 μ L) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9.17 mg, 0.011 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기 하였다. 탄산나트륨 (2 M, 112 μ L, 0.225 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^{\circ}$ C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 164B (45 mg, 0.103 mmol, 54.9%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4827] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.34 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 0.97 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 438.2 (M+H)⁺.

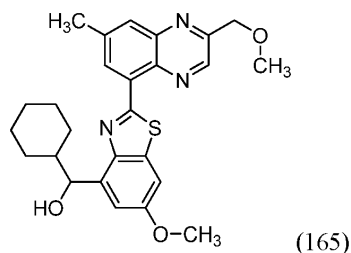
[4828] 실시예 164

[4829] 중간체 164B (62 mg, 0.017 mmol)를 SFC 크로마토그래피 (베르게르 멀티그램 II SFC, 키랄팩 OJ-H, 21x250 mm, 5 마이크로미터, 25% MeOH/75% CO₂, 45 mL/분 유량)에 의해 정제하여 거울상이성질체 1 (15.2 mg, 0.034 mmol, 24.3%) 및 실시예 164 (거울상이성질체 2, 18.3 mg, 0.040 mmol, 28%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4830] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.34 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 0.97 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 438.2 (M+H)⁺; 95% 순도.

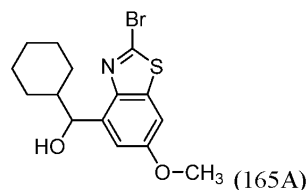
[4831] 실시예 165

[4832] 시클로헥실(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올



[4833]

[4834] 중간체 165A: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(시클로헥실)메탄올



[4835]

[4836] 중간체 I-20 (20 mg, 0.073 mmol)을 THF (735 μ L) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 시클로헥실마그네슘 브로마이드 (1 M, 147 μ L, 0.147 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 로 5시간 동안 가온하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 165A (5.3 mg, 0.015 mmol, 20.2%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[4837] LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 356/358 (M+H)⁺.

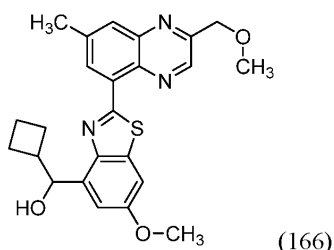
[4838] 실시예 165

[4839] 중간체 I-2 (5.61 mg, 0.018 mmol) 및 중간체 165A (5.3 mg, 0.015 mmol)를 DMF (149 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.729 mg, 0.893 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 8.93 μ L, 0.018 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C 로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 70에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 165 (2.9 mg, 0.00626 mmol, 42.1%)를 수득하였다:

[4840] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.37 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.89 (br. s., 1H), 1.81 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.66 (d, J=3.6 Hz, 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.44 (d, J=9.4 Hz, 1H), 1.21-1.09 (m, 5H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.24 분, MS (ESI) m/z: 464.3 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

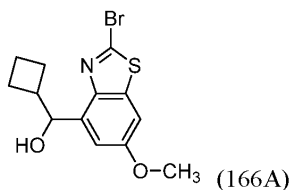
[4841] 실시예 166

[4842] 시클로부틸(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올



[4843]

[4844] 중간체 166A: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(시클로부틸)메탄올



[4845]

[4846] 중간체 I-20 (20 mg, 0.073 mmol)을 THF (735 μ L) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 시클로부틸마그네슘 브로마이드 (0.25 M, 588 μ L, 0.147 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 로 18시간 동안 가온하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 166A (4 mg, 0.012 mmol, 16.6%)를 수득하였다:

[4847] LC-MS: 방법 H, RT = 0.82분, MS (ESI) m/z: 328/330 (M+H)⁺.

[4848] 실시예 166

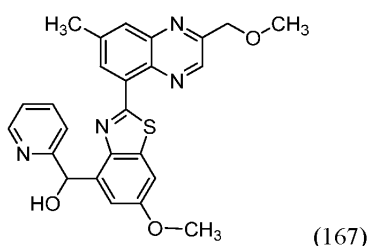
[4849] 중간체 I-2 (4.59 mg, 0.015 mmol) 및 중간체 166A (4 mg, 0.012 mmol)를 DMF (122 μ L) 중에 용해시켰다.

[4850] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.597 mg, 0.731 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 7.31 μ L, 0.015 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C 로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 23분에 50에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 166 (2.7 mg, 0.00595 mmol, 48.8%)을 수득하였다:

[4851] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.01 (s, 1H), 8.67 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.91 (br. s., 1H), 1.86-1.75 (m, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 436.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

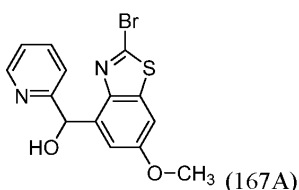
[4852] 실시예 167

[4853] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(피리딘-2-일)메탄올



[4854]

[4855] 중간체 167A: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(피리딘-2-일)메탄올



[4856]

[4857] 중간체 I-20 (20 mg, 0.073 mmol)을 THF (735 μ L) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 피리딘-2-일마그네슘 브로마이드 (0.25 M, 588 μ L, 0.147 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 로 18시간 동안 가온하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산

중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 167A (9.1 mg, 0.026 mmol, 35.3%)를 황색 오일로
서 수득하였다:

[4858] LC-MS: 방법 H, RT = 0.66분, MS (ESI) m/z: 351/353 (M+H)⁺.

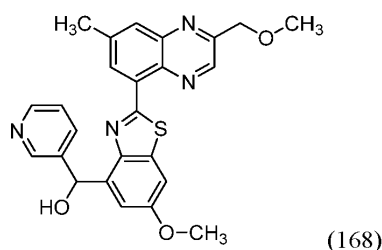
[4859] 실시예 167

[4860] 중간체 I-2 (9.77 mg, 0.031 mmol) 및 중간체 167A (9.1 mg, 0.026 mmol)를 DMF (259 μ L) 중에 용해시켰다.
PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1.270 mg, 1.555 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈
기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 15.55 μ L, 0.031 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉
하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용
HPLC (방법 D, 20분에 40에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 167 (2.7 mg, 0.00548 mmol, 21.1%)을 수득하였
다:

[4861] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H),
7.90-7.80 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J=2.2
Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.82 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); LC-
MS: 방법 H, RT = 0.80분, MS (ESI) m/z: 459.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 93% 순도.

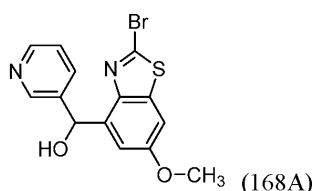
[4862] 실시예 168

[4863] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(피리딘-3-일)메탄올



[4864]

[4865] 중간체 168A: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(피리딘-3-일)메탄올



[4866]

[4867] 중간체 I-20 (20 mg, 0.073 mmol)을 THF (735 μ L) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 피리딘-3-일마그네
슘 브로마이드 (0.25 M, 588 μ L, 0.147 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 18시간 동안 가온하였다. 반
응물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시
키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산
중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 168A (14.6 mg, 0.042 mmol, 56.6%)를 백색 고체로
서 수득하였다:

[4868] LC-MS: 방법 H, RT = 0.65분, MS (ESI) m/z: 351/353 (M+H)⁺.

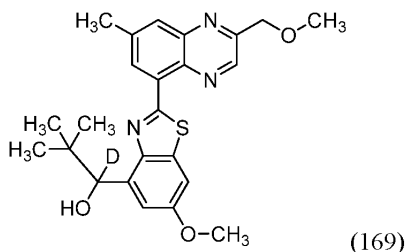
[4869] 실시예 168

[4870] 중간체 I-2 (15.67 mg, 0.050 mmol) 및 중간체 168A (14.6 mg, 0.042 mmol)를 DMF (416 μ L) 중에 용해시켰다.
PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2.037 mg, 2.494 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈
기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 24.94 μ L, 0.050 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉
하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용
HPLC (방법 D, 20분에 35에서 75% B)에 의해 정제하여 실시예 168 (10 mg, 0.022 mmol, 51.9%)을 수득하였다:

[4871] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.41 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=4.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.79분, MS (ESI) m/z: 459.2 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

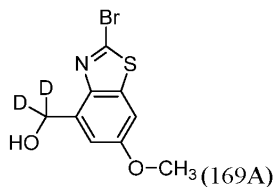
[4872] 실시예 169

[4873] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-1- d_4



[4874]

[4875] 중간체 169A: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)메탄올- d_4

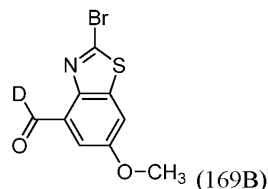


[4876]

[4877] 중간체 I-20C (370 mg, 1.225 mmol)를 톨루엔 (8164 μL) 및 THF (4082 μL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. DIBAL-D (3849 μL , 2.69 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 1.5시간 후, 반응물을 1 N HCl로 켄칭하고, 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 169A (76.5 mg, 0.277 mmol, 22.5%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4878] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.17 (dd, J=7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=5.8, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.95 (d, J=15.0 Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z: 276/278 (M+H) $^+$.

[4879] 중간체 169B: 2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르보알데히드- d_4

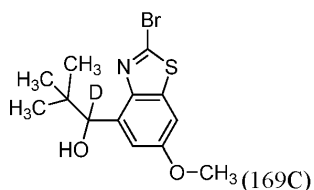


[4880]

[4881] 중간체 169A (76 mg, 0.275 mmol)를 CHCl_3 (1835 μL) 중에 용해시켰다. 이산화망가니즈 (144 mg, 1.651 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C 로 18시간 동안 가열하였다. 추가의 이산화망가니즈 (144 mg, 1.651 mmol)를 첨가하고, 가열을 36시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 169B (35.7 mg, 0.131 mmol, 47.5%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4882] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.62 (dd, J=5.1, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 2.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 275/277 (M+H) $^+$.

[4883] 중간체 169C: 1-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-1-d₁

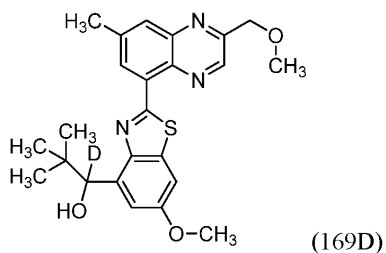


[4884]

[4885] 중간체 169B (35 mg, 0.128 mmol)를 THF (1281 μ L) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. tert-부틸마그네슘 클로라이드 (384 μ L, 0.384 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C로 18시간 동안 가온하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 169C (27.1 mg, 0.082 mmol, 63.8%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4886] LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 331/333 (M+H)⁺.

[4887] 중간체 169D: 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-1-d₁



[4888]

[4889] 중간체 I-2 (30.8 mg, 0.098 mmol) 및 중간체 169C (27.1 mg, 0.082 mmol)를 DMF (818 μ L) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4.01 mg, 4.91 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 49.1 μ L, 0.098 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 169D (17.3 mg, 0.039 mmol, 48.2%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4890] LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 439.3 (M+H)⁺.

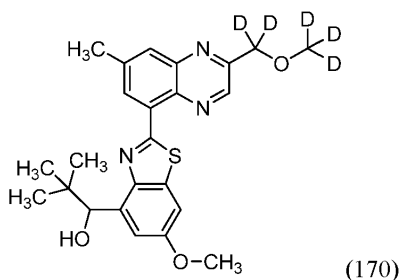
[4891] 실시예 169

[4892] 중간체 169D (17.3 mg, 0.039 mmol)를 SFC 크로마토그래피 (베르게르 멀티그램 II SFC, 키랄팩 OJ-H, 21x250 mm, 5 마이크로미터, 25% MeOH/75% CO₂, 45 mL/분 유량)에 의해 정제하여 거울상이성질체 1 (6.5 mg, 0.014 mmol, 35.7%) 및 실시예 169 (거울상이성질체 2, 6.5 mg, 0.014 mmol, 35.7%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4893] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.08 (s, 1H), 8.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 439.3 (M+H)⁺; 95% 순도.

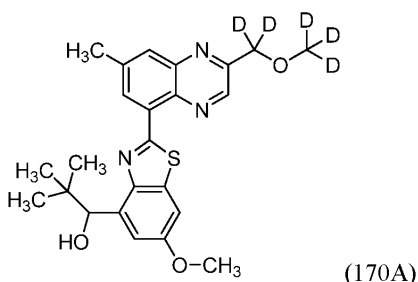
[4894] 실시예 170

[4895] 1-(6-메톡시-2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-d₅



[4896]

[4897] 중간체 170A: 1-(6-메톡시-2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올-d₅



[4898]

[4899] 중간체 1-25 (39.6 mg, 0.124 mmol) 및 중간체 164A (41 mg, 0.124 mmol)를 DMF (1242 μ L) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6.08 mg, 7.45 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 74.5 μ L, 0.149 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, hexan 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 170A (17.8 mg, 0.040 mmol, 32.4%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4900] LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 443.3 (M+H)⁺.

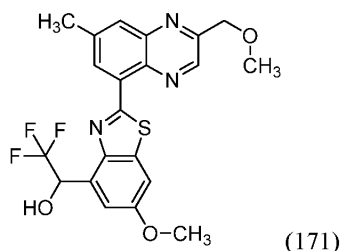
[4901] 실시예 170

[4902] 중간체 170A (19.8 mg, 0.045 mmol)를 SFC 크로마토그래피 (베르게르 멀티그램 II SFC, 키랄팩 OJ-H, 21x250 mm, 5 마이크로미터, 25% MeOH/75% CO₂, 45 mL/분 유량)에 의해 정제하여 거울상이성질체 1 (7.7 mg, 0.017 mmol, 36.9%) 및 실시예 170 (거울상이성질체 2, 7.8 mg, 0.017 mmol, 37.4%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4903] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.08 (s, 1H), 8.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.77 (br. s., 1H), 3.92 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 443.3 (M+H)⁺; 95% 순도.

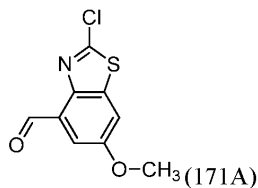
[4904] 실시예 171

[4905] 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올



[4906]

[4907] 중간체 171A: 2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르보알데히드

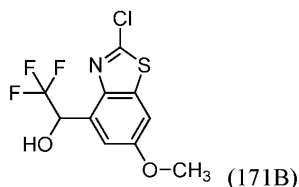


[4908]

[4909] 중간체 I-20 (250 mg, 0.919 mmol)을 THF (8352 μ L) 및 진한 HCl (835 μ L) 중에 2.5시간 동안 용해시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 171A (207 mg, 0.909 mmol, 99%)를 희백색 고체로서 수득하였다:

[4910] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.85 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, MS (ESI) m/z: 242.1 (M+Na)⁺.

[4911] 중간체 171B: 1-(2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올



[4912]

[4913] 중간체 171A (207 mg, 0.909 mmol)를 THF (18.2 mL) 중에 용해시켰다. (트리플루오로메틸)트리메틸실란 (161 μ L, 1.091 mmol)에 이어서 TBAF (1091 μ L, 1.091 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 171B (70.8 mg, 0.238 mmol, 26.2%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[4914] LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 298.1 (M+H)⁺.

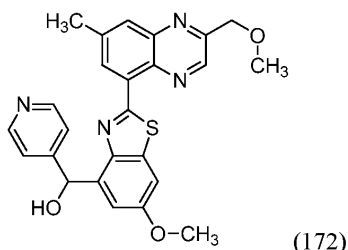
[4915] 실시예 171

[4916] 중간체 I-2 (30.0 mg, 0.096 mmol) 및 중간체 171B (23.7 mg, 0.080 mmol)를 DMF (796 μ L) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3.90 mg, 4.78 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 47.8 μ L, 0.096 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45에서 95% B)에 의해 정제하여 실시예 171 (9.8 mg, 0.021 mmol, 26.6%)을 수득하였다:

[4917] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.07 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.83 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 450.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도.

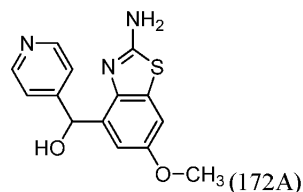
[4918] 실시예 172

[4919] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(피리딘-4-일)메탄올



[4920]

[4921] 중간체 172A: (2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(피리딘-4-일)메탄올

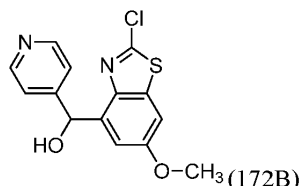


[4922]

[4923] 중간체 I-22 (50 mg, 0.193 mmol)를 THF (1930 μ L) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (8.49 mg, 0.212 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, BuLi (2.3 M, 101 μ L, 0.232 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이소니코틴알데히드 (41.3 mg, 0.386 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 172A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[4924] LC-MS: 방법 H, RT = 0.47분, MS (ESI) m/z: 288.2 (M+H)⁺.

[4925] 중간체 172B: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(피리딘-4-일)메탄올



[4926]

[4927] 염화구리 (II) (36.0 mg, 0.268 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (34.1 μ L, 0.287 mmol)을 MeCN (766 μ L) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 172A (55 mg, 0.191 mmol)를 MeCN (1148 μ L) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C 로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서 20% MeOH의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 172B (11.5 mg, 0.037 mmol, 19.6%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[4928] LC-MS: 방법 H, RT = 0.63분, MS (ESI) m/z: 307.1 (M+H)⁺.

[4929] 실시예 172

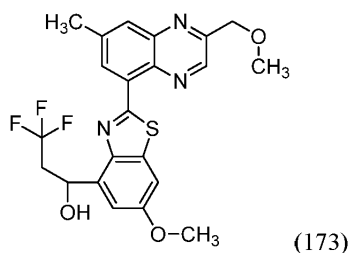
[4930] 중간체 I-2 (14.13 mg, 0.045 mmol) 및 중간체 172B (11.5 mg, 0.037 mmol)를 DMF (375 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.837 mg, 2.249 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 22.49 μ L, 0.045 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C 로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 35에서 75% B)에 의해 정제하여 실시예 172 (6 mg, 0.013 mmol, 34.9%)를 수득하였다:

[4931] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (br. s., 2H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (br. s., 2H), 7.67 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); LC-

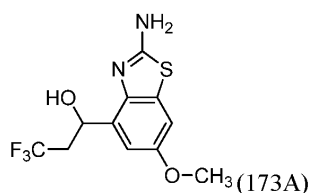
MS: 방법 H, RT = 0.78분, MS (ESI) m/z: 459.3 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

실시예 173

3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)프로판-1-올



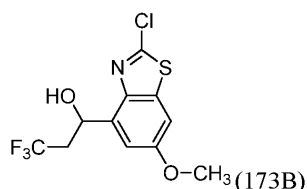
중간체 173A: 1-(2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-올



중간체 I-22 (50 mg, 0.193 mmol)를 THF (1930 μ L) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (8.49 mg, 0.212 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, BuLi (2.3 M, 101 μ L, 0.232 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 3,3,3-트리플루오로프로판알 (43.2 mg, 0.386 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 173A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다:

LC-MS: 방법 H, RT = 0.65분, MS (ESI) m/z: 293.2 (M+H)⁺.

중간체 173B: 1-(2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-올



염화구리 (II) (36.3 mg, 0.270 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (34.4 μ L, 0.289 mmol)을 MeCN (772 μ L) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 173A (56.4 mg, 0.193 mmol)를 MeCN (1158 μ L) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 173B (9.4 mg, 0.030 mmol, 15.6%)를 황색 오일로서 수득하였다:

LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 312.1 (M+H)⁺.

실시예 173:

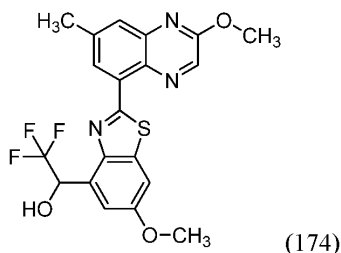
중간체 I-2 (11.37 mg, 0.036 mmol) 및 중간체 173B (9.4 mg, 0.030 mmol)를 DMF (302 μL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1.478 mg, 1.809 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 18.09 μL, 0.036 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 추가의 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1.478 mg, 1.809 μ

mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 45에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 173 (2.5 mg, 0.00523 mmol, 17.4%)을 수득하였다:

[4945] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 4.82 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H) (DMSO 하의 1개의 메틸 기); LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z : 464.2 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도.

[4946] 실시예 174

[4947] 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올



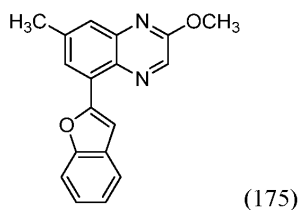
[4948]

[4949] 중간체 I-9 (20.09 mg, 0.067 mmol) 및 중간체 171B (16.6 mg, 0.056 mmol)를 DMF (558 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (2.73 mg, 3.35 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 33.5 μL , 0.067 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 40에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 174 (4.6 mg, 0.0104 mmol, 18.6%)를 수득하였다:

[4950] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.24-6.15 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z : 436.2 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

[4951] 실시예 175

[4952] 5-(벤조푸란-2-일)-2-메톡시-7-메틸퀴놀살린



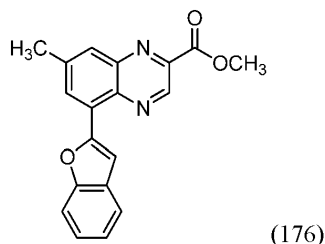
[4953]

[4954] 중간체 I-9A (0.053 g, 0.209 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (0.051 g, 0.314 mmol)을 톨루엔 (3.14 mL) 및 EtOH (1.047 mL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (10.26 mg, 0.013 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 2 M 수성 Na_2CO_3 (0.126 mL, 0.251 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 방법 A를 사용하여 정제하여 실시예 175 (2.57 mg, 8.41 μmol , 4.02% 수율)를 수득하였다.

[4955] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J=7.7$, 1.3 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 3H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z : 291.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC: 방법 A, 94.5% 순도.

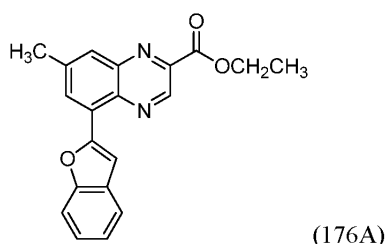
[4956] 실시예 176

[4957] 메틸 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트



[4958]

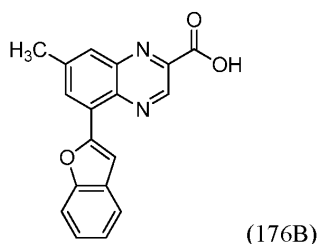
[4959] 중간체 176A: 에틸 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트



[4960]

[4961] 중간체 I-15B (0.250 g, 0.847 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (0.137 g, 0.847 mmol)를 DMF (20 mL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.042 g, 0.051 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤을 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 (3 mL, 6.00 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C 로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코에 의해 정제하여 임의의 Pd 또는 리간드 기재 불순물을 제거하였다. 0-100% 구배의 헥산 중 EtOAc을 갖는 40 g 칼럼을 사용하였다. 분획을 풀링하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 방법 A를 사용하여 정제하여 중간체 176A (0.074 g, 0.223 mmol, 26.3% 수율) LC-MS를 수득하였다: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z : 333.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[4962] 중간체 176B: 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실산

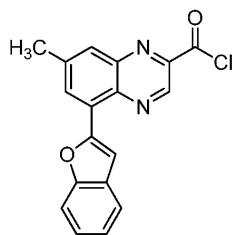


[4963]

[4964] 중간체 176A (0.050 g, 0.150 mmol)를 THF (3 mL) 및 MeOH (0.300 mL) 중에 용해시켰다. 물 중 NaOH, 1 N (0.500 mL, 0.500 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 1 N HCl 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (x3)로 역추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 176B (0.046 g, 0.151 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[4965] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 2.71 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z : 305.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[4966] 중간체 176C: 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴놀린-2-카르보닐 클로라이드



(176C)

[4967]

[4968] 중간체 176B (0.046 g, 0.151 mmol)를 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (0.013 mL, 0.151 mmol)를 첨가하였다. DMF (1.170 μ l, 0.015 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 1시간 동안 진공하에 저장하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[4969] LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 319.0 (M+H)⁺. LC/MS에 의해 관찰된 메틸 에스테르 질량.

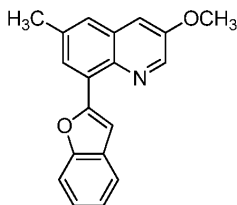
[4970] 실시예 176

[4971] 중간체 176C (0.0125 g, 0.039 mmol)를 DCM (3 mL) 중에 용해시켰다. DMAP (0.473 mg, 3.87 μ mol), TEA (10.80 μ l, 0.077 mmol), 및 메탄올 (1.241 mg, 0.039 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 50에서 90% B)에 의해 정제하여 실시예 176 (0.0057 g, 0.017 mmol, 44.8% 수율)을 수득하였다:

[4972] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 9.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 319.1(M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 97.0% 순도.

[4973] 실시예 177

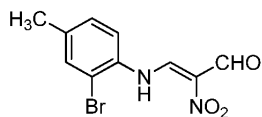
[4974] 8-(벤조푸란-2-일)-3-메톡시-6-메틸퀴놀린



(177)

[4975]

[4976] 중간체 177A: (Z)-3-((2-브로모-4-메틸페닐)아미노)-2-니트로아크릴알데히드



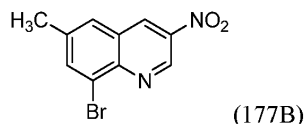
(177A)

[4977]

[4978] 2-브로모-4-메틸아닐린 (0.380 g, 2.044 mmol)을 물 중 염산, 2 N (1 mL) 중에 용해시키고, 물 (2.5 mL) 중 소듐 (Z)-2-니트로-3-옥소프로프-1-엔-1-올레이트 수화물 (0.321 g, 2.044 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하고, 고체를 수집하여 중간체 177A (0.537 g, 1.884 mmol, 92%)를 수득하였다. 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[4979] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 12.46 (br. s., 1H), 10.17 (s, 1H), 8.32 (d, J=14.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 285.0 (M+H)⁺.

[4980] 중간체 177B: 8-브로모-6-메틸-3-니트로퀴놀린

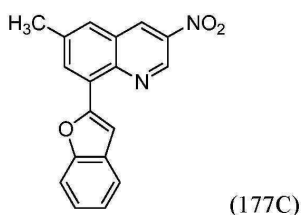


[4981]

[4982] 중간체 177A (0.537 g, 1.884 mmol) 및 2-브로모-4-메틸아닐린 히드록로라이드 (0.419 g, 1.884 mmol)를 아세트산 (3 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 18시간 동안 허용하였다. 반응 혼합물을 염기성이 될 때까지 1 N NaOH 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (x3)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 이스코, 40g 칼럼, 헥산 중 0-100% EtOAc에 의해 정제하여 중간체 177B (0.188 g, 0.704 mmol, 37.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4983] LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 267.0 (M+H)⁺.

[4984] 중간체 177C: 8-(벤조푸란-2-일)-6-메틸-3-니트로퀴놀린

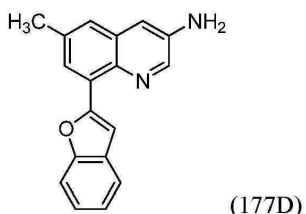


[4985]

[4986] 중간체 177B (0.070 g, 0.262 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (0.042 g, 0.262 mmol)를 DMF (20 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.013 g, 0.016 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃ (0.175 mL, 0.524 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코 40 g 칼럼에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하였다. 합한 불순한 분획을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 55에서 90% B)에 의해 정제하여 중간체 177C (0.0364 g, 0.120 mmol, 45.6% 수율)를 수득하였다:

[4987] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (td, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 304.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

[4988] 중간체 177D: 8-(벤조푸란-2-일)-6-메틸퀴놀린-3-아민



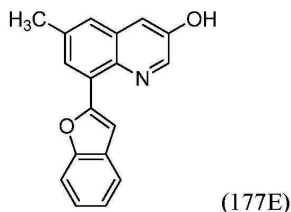
[4989]

[4990] 중간체 177C (0.031 g, 0.102 mmol)를 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, Pd/C (1.084 mg, 10.19 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 배기시키고 아르곤 (x3)로 재충전하였다. 이어서, 반응 혼합물을 배기시키고 수소 (0.205 mg, 0.102 mmol) (x3)로 재충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 여과하여 Pd/C를 제거하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 177D (0.022 g, 0.080 mmol, 79% 수율)를 수득하였다. 추가 정제 없이 사용하였다.

[4991] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.56 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.55 (dd, J=8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.24 (dd,

J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.56 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 275.3 (M+H)⁺.

[4992] 중간체 177E: 8-(벤조푸란-2-일)-6-메틸퀴놀린-3-올



[4993]

[4994] 중간체 177D (0.0178 g, 0.065 mmol)를 MeCN (0.468 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 테트라플루오로붕산 (9.84 μl, 0.071 mmol)를 첨가하고, 교반을 10분 동안 계속하였다. 그 후, MeCN (0.047 mL) 중 tert-부틸 니트라이트 (8.49 μl, 0.071 mmol)의 용액을 적가하고, 교반을 10분 동안 계속하였다. 그 후, 반응 혼합물을 -15℃로 냉각시키고, 물 (0.936 mL)을 첨가하였다. 이 냉각된 용액을 0℃로 사전에 냉각된, 물 (9.36 mL) 중 구리(II) 니트레이트, 3수화물 (3.14 g, 12.98 mmol) 및 산화구리 (I) (0.418 g, 2.92 mmol)의 용액에 첨가하였다. 교반을 동일한 온도에서 18시간 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 셀라이트로 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC 방법 A에 의해 정제하여 중간체 177E (0.018 g, 0.065 mmol, 60%, 65% 순도)를 수득하였다. 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[4995] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 276.1(M+H)⁺.

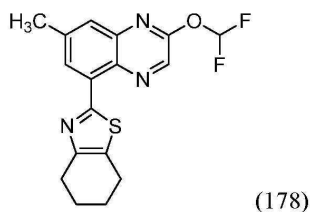
[4996] 실시예 177

[4997] 중간체 177E (0.018 g, 0.065 mmol)를 아세톤 (3 mL) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (0.018 g, 0.131 mmol)을 첨가하였다. MeI (8.18 μl, 0.131 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 35에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 177 (0.0032 g, 10.95 μmol, 16.75% 수율)을 수득하였다:

[4998] ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 8.68 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 290.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

[4999] 실시예 178

[5000] 2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀린-5-일)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸



[5001]

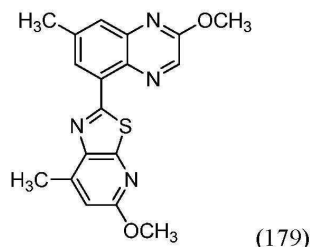
[5002] 중간체 I-1 (0.007 g, 0.028 mmol) 및 2-브로모-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸 (6.01 mg, 0.028 mmol)을 DMF (3 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.350 mg, 1.654 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃ (0.018 mL, 0.055 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 50에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 178 (0.0052 g, 0.015 mmol, 54.0% 수

을)을 수득하였다:

[5003] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.84-7.53 (m, 2H), 2.89 (d, $J=5.8$ Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 4H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.26분, MS (ESI) m/z : 348.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

[5004] 실시예 179

[5005] 5-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘



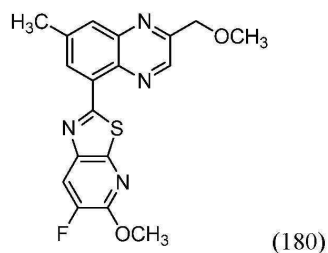
[5006]

[5007] 중간체 I-9 (10 mg, 0.033 mmol), 2-브로모-5-메톡시-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘 (10.36 mg, 0.040 mmol), 및 인산, 칼륨 염 (14.14 mg, 0.067 mmol)을 DMF (333 μ l) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (3.85 mg, 3.33 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 179 (0.0014 g, 3.89 μ mol, 11.69% 수율)를 수득하였다:

[5008] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 8.62 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 7.76 (br. s., 1H), 6.72 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 3H), 4.05 (br. s., 3H), 2.81 (br. s., 3H), 2.69 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.57분, MS (ESI) m/z : 353.0 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

[5009] 실시예 180

[5010] 6-플루오로-5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b] 피리딘



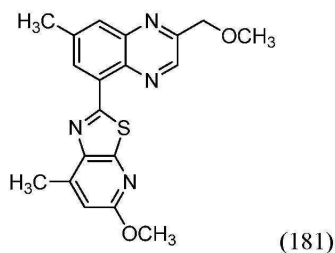
[5011]

[5012] 중간체 I-2 (955 μ l, 0.048 mmol), 중간체 I-17 (15.07 mg, 0.057 mmol), 및 인산, 칼륨 염 (20.27 mg, 0.095 mmol)을 DMF (477 μ l) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5.52 mg, 4.77 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 45%에서 75% B)에 의해 정제하여 실시예 180 (2.0 mg, 4.91 μ mol, 10.29% 수율)를 수득하였다:

[5013] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.39분, MS (ESI) m/z : 371.1 ($M+H$) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 91% 순도.

[5014] 실시예 181

[5015] 5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘



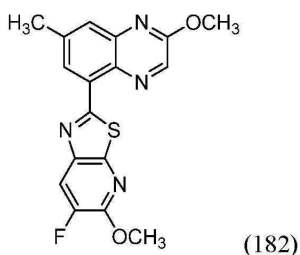
[5016]

[5017] 중간체 I-2 (1273 μ l, 0.064 mmol), 중간체 I-16 (19.79 mg, 0.076 mmol), 및 인산, 칼륨 염 (27.0 mg, 0.127 mmol)을 DMF (637 μ l) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (7.36 mg, 6.37 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 181 (11 mg, 0.029 mmol, 45.7% 수율)을 수득하였다:

[5018] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.06 (s, 1H), 8.82 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.79 (d, J=0.6 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H) LC-MS: 방법 H, RT = 1.43분, MS (ESI) m/z: 367.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도.

[5019] 실시예 182

[5020] 6-플루오로-5-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘



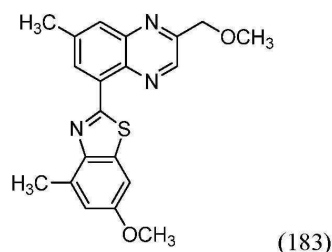
[5021]

[5022] 중간체 I-1 (0.020 g, 0.067 mmol) 및 중간체 I-17 (0.018 g, 0.067 mmol)을 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (3.26 mg, 4.00 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 수집하였다. DMSO로부터 재결정화하여 실시예 182 (0.0024 g, 6.13 μ mol, 9.20% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다:

[5023] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.52분, MS (ESI) m/z: 357.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 A: 91% 순도.

[5024] 실시예 183

[5025] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸



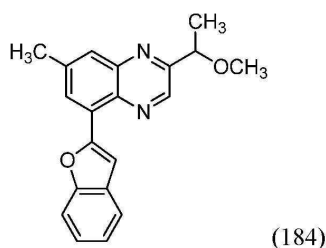
[5026]

[5027] 중간체 I-2 (0.025 g, 0.080 mmol) 및 중간체 I-3 (0.021 g, 0.080 mmol)을 DMF (3 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (3.90 mg, 4.77 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수성 용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC 상에서 방법 A를 사용하여 정제하여 실시예 183 (0.021 g, 0.057 mmol, 72.2% 수율)을수득하였다:

[5028] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.08 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (d, J=0.6 Hz, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.40분, MS (ESI) m/z: 366.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC: 방법 A, 92.3% 순도.

[5029] 실시예 184

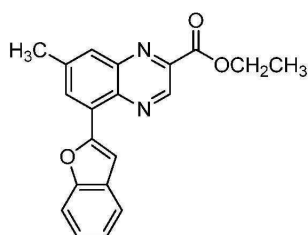
[5030] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(1-메톡시에틸)-7-메틸퀴녹살린



(184)

[5031]

[5032] 중간체 184A: 에틸 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트



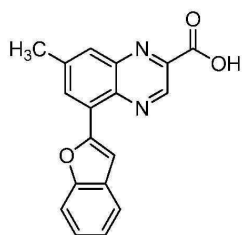
(184A)

[5033]

[5034] 중간체 I-15 (0.650 g, 2.202 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (0.357 g, 2.202 mmol)을 DMF (20 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.108 g, 0.132 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 3 M Na₂CO₃ (1.468 mL, 4.40 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 헥산 중 EtOAc의 0-100% 구배를 갖는 40 g 칼럼을 사용하여 이 스코로 정제하여 Pd 또는 리간드 기재 불순물을 제거하였다. 분획을 풀링하고, 잔류물을 정제용 HPLC 방법 A에 의해 정제하여 중간체 184A (0.117 g, 0.352 mmol, 15.98% 수율)를 수득하였다.

[5035] LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 333.1 (M+H).

[5036] 중간체 184B: 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실산



(184B)

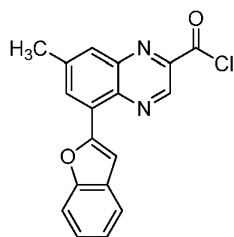
[5037]

[5038] 중간체 184A (0.020 g, 0.060 mmol)를 THF (3 mL) 및 MeOH 중에 용해시켰다. 물 중 NaOH, 1 N (0.500 mL,

0.500 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 1 N HCl 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (x3)로 역추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 184B (0.017 g, 0.060 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[5039] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.42 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (td, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z: 305.0 (M+H) $^+$.

[5040] 중간체 184C: 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르보닐 클로라이드



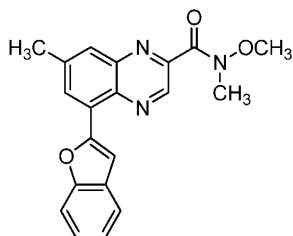
(184C)

[5041]

[5042] 중간체 184B (0.018 g, 0.059 mmol)를 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (5.18 μ l, 0.059 mmol)를 첨가하였다. DMF (0.458 μ l, 5.92 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 농축시키고, 1시간 동안 진공 하에 저장하여 중간체 184C (0.019 g, 0.059 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[5043] LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 319.1 (M+H) $^+$. LC/MS에서 메틸 에테르의 관찰된 질량.

[5044] 중간체 184D: 5-(벤조푸란-2-일)-N-메톡시-N,7-디메틸퀴녹살린-2-카르복사미드



(184D)

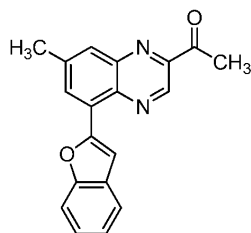
[5045]

[5046] 중간체 184C (0.019 g, 0.059 mmol)를 DCM (3 mL) 중에 용해시켰다.

[5047] DMAP (0.719 mg, 5.89 μ mol), TEA (0.016 mL, 0.118 mmol), 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (5.74 mg, 0.059 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 추출하고, 수성 층을 EtOAc (x3)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 184D (0.021 g, 0.060 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[5048] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.41 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 3.83 (br. s., 3H), 3.48 (d, J=15.6 Hz, 3H), 2.74-2.64 (m, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 348.1 (M+H) $^+$.

[5049] 중간체 184E: 5-(벤조푸란-2-일)-N-메톡시-N,7-디메틸퀴녹살리-2-카르복사미드



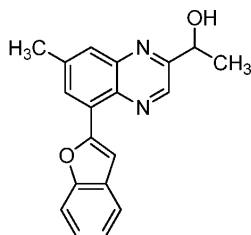
(184E)

[5050]

[5051] 중간체 184D (0.0698 g, 0.201 mmol)를 THF (2.009 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (0.067 mL, 0.201 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 3시간에 걸쳐 천천히 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 1 N 수성 HCl로 희석하였다. 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 방법 A를 사용하여 정제하여 중간체 184E (0.0087 g, 0.029 mmol, 14.32% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5052] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.54 (s, 1H), 8.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.35 (td, J=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z: 303.1 (M+H)⁺.

[5053] 중간체 184F: 1-(5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-일)에탄올



(184F)

[5054]

[5055] 중간체 184E (0.010 g, 0.033 mmol)를 MeOH (1 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. CeCl₃ (0.012 g, 0.033 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 NaBH₄ (5.01 mg, 0.132 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (x3)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 184F (0.009 g, 0.030 mmol, 89% 수율)를 수득하였다. 추가 정제 없이 사용할 것이다.

[5056] LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 305.1(M+H)⁺.

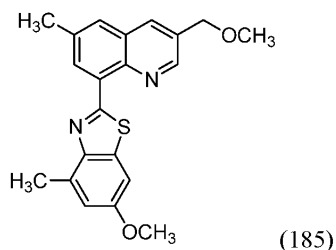
[5057] 실시예 184:

[5058] 중간체 184F (0.0069 g, 0.023 mmol)를 DMF 중에 용해시키고, NaH (0.907 mg, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반되도록 하고, MeI (1.418 μ l, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 55%에서 95% B)에 의해 정제하여 실시예 184 (0.0005 g, 1.571 μ mol, 6.93% 수율)를 수득하였다:

[5059] ^1H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.69 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.6 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 319.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

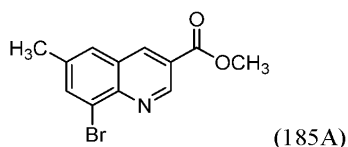
[5060] 실시예 185

[5061] 6-메톡시-2-(3-(메톡시메틸)-6-메틸퀴놀린-8-일)-4-메틸벤조[d]티아졸



[5062]

[5063] 중간체 185A: 메틸 8-브로모-6-메틸퀴놀린-3-카르복실레이트

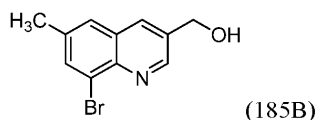


[5064]

[5065] 8-브로모-6-메틸퀴놀린-3-카르복실산 (250 mg, 0.940 mmol)을 MeOH (3758 μ l) 중에 용해시켰다. 티오닐 클로라이드 (206 μ l, 2.82 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 185A (0.263 g, 0.940 mmol, 100% 수율)를 수득하였다:

[5066] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 280/282 (M+H) $^+$.

[5067] 중간체 185B: (8-브로모-6-메틸퀴놀린-3-일)메탄올

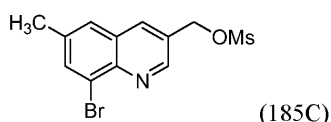


[5068]

[5069] NaBH₄ (70.2 mg, 1.856 mmol) 및 염화칼슘 (103 mg, 0.928 mmol)을 THF (2750 μ l) 중에 용해시켰다. THF (688 μ l) 중 중간체 185A (260 mg, 0.928 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 185B (0.146 g, 0.579 mmol, 62% 수율)를 수득하였다:

[5070] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.97 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (t, J=5.7 Hz, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.85분, MS (ESI) m/z: 252/254 (M+H) $^+$.

[5071] 중간체 185C: (8-브로모-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸 메탄술포네이트

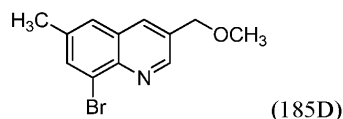


[5072]

[5073] 중간체 185B (146 mg, 0.579 mmol) 및 TEA (242 μ l, 1.737 mmol)를 DCM (16 mL) 중에 용해시켰다. 메탄술포산 무수물 (121 mg, 0.695 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO₃로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 185C (0.191 g, 0.579 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. 물질을 조 물질로서 후속 단계에 사용하였다.

[5074] LC-MS: 방법 H, RT = 1.03분, MS (ESI) m/z: 330.0 (M+H)⁺.

[5075] 중간체 185D: 8-브로모-3-(메톡시메틸)-6-메틸퀴놀린

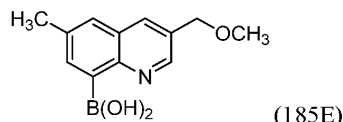


[5076] 중간체 185C (190 mg, 0.575 mmol)를 THF (12 mL) 중에 용해시켰다.

[5078] 0.5 M 소듐 메톡사이드 (2302 μ l, 1.151 mmol) 및 반응 혼합물을 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 THF를 제거하고, EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 185D (0.100 g, 0.376 mmol, 65% 수율)를 수득하였다:

[5079] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z: 266.0 (M+H)⁺.

[5080] 중간체 185E: (3-(메톡시메틸)-6-메틸퀴놀린-8-일)보론산



[5082] 중간체 185D (100 mg, 0.376 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (143 mg, 0.564 mmol), 및 아세트산칼륨 (92 mg, 0.939 mmol)를 디옥산 (2099 μ l) 중에 용해시키고, 아르곤으로 버블링하여 5분 동안 탈기하였다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (24.55 mg, 0.030 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130℃로 45분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 반응 혼합물을 추가로 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC (악시아 루나 5u C18 30x100 mm 칼럼, A 중 30에서 100% B의 12분 구배, A = 10:90:0.1 MeOH:H₂O:TFA, B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)에 의해 정제하여 중간체 185E (0.063 g, 0.240 mmol, 64% 수율)를 수득하였다:

[5083] LC-MS: 방법 H, RT = 0.75분, MS (ESI) m/z: 232.1 (M+H)⁺ (LC/MS의 메틸 보론산 에스테르 질량 참조).

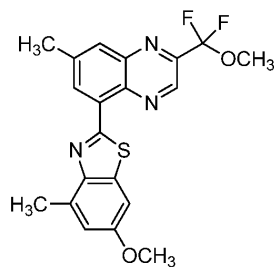
[5084] 실시예 185

[5085] 중간체 185E (0.025 g, 0.096 mmol) 및 중간체 I-3 (0.025 g, 0.096 mmol)을 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (4.73 mg, 5.79 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수성 용액 (0.030 mL, 0.090 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 30%에서 70% B)에 의해 정제하여 실시예 185 (0.0097 g, 0.026 mmol, 27.0% 수율)를 수득하였다:

[5086] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 365.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

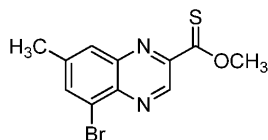
[5087] 실시예 186

[5088] 2-(2-(디플루오로(메톡시)메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



(186)

[5089]
[5090] 중간체 186A: 0-메틸 5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-카르보티오에이트

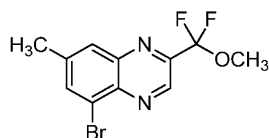


(186A)

[5091]
[5092] 메틸 5-브로모-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트 (0.200 g, 0.711 mmol)를 o-크실렌 (2.85 mL) 중에 용해시키고, 라웨슨 시약 (0.576 g, 1.423 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 o-크실렌으로 세척하였다. o-크실렌 용액을 이스코 칼럼에 직접 로딩하였다. 반응 혼합물을 이스코 40 g 칼럼 헥산 중 0-50% EtOAc 구배에 의해 정제하여 중간체 186A (0.005 g, 0.017 mmol, 2.365% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5093] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.78 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 296.9 (M+H) $^+$.

[5094] 중간체 186B: 5-브로모-2-(디플루오로(메톡시)메틸)-7-메틸퀴녹살린

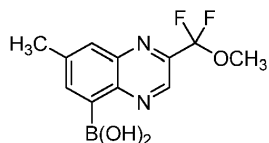


(186B)

[5095]
[5096] 중간체 186A (0.068 g, 0.229 mmol)를 CH_2Cl_2 중에 용해시켰다. 비스-(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (0.084 mL, 0.458 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 중탄산나트륨으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 186B (0.065 g, 0.214 mmol, 94% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[5097] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.21 (s, 1H), 8.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 302.9 (M+H) $^+$.

[5098] 중간체 186C: (2-(디플루오로(메톡시)메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)보론산



(186C)

[5099]
[5100] 디옥산 중 중간체 186B (0.070 g, 0.231 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.088 g, 0.346 mmol), 아세트산갈륨 (0.057 g, 0.577 mmol)의 혼합물 (2.309 mL)을 아르곤으로 5분 동안 버블링하여 탈기하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (9.43 mg, 0.012 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다.

반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 방법 A를 사용하여 정제하여 중간체 186C (0.010 g, 0.037 mmol, 16.16% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[5101] LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 269.1 (M+H)⁺.

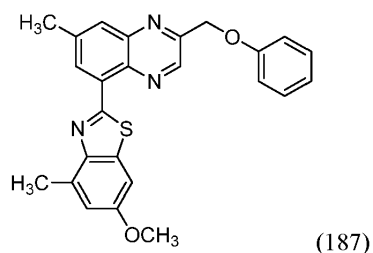
[5102] 실시예 186

[5103] 중간체 186C (0.010 g, 0.029 mmol) 및 중간체 I-3 (7.37 mg, 0.029 mmol)을 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.399 mg, 1.713 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링 하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.050 mL, 0.150 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 55%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 186 (0.0064 g, 0.016 mmol, 55.8% 수율)을 수득하였다:

[5104] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.50분, M/S (ESI) m/z: 402.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

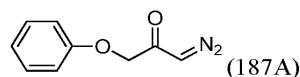
[5105] 실시예 187

[5106] 6-메톡시-4-메틸-2-(7-메틸-2-(페녹시메틸)퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5107]

[5108] 중간체 187A: 1-디아조-3-페녹시프로판-2-온

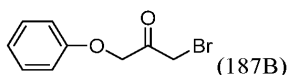


[5109]

[5110] 빙조로 냉각된 MeCN 중 2-페녹시아세틸 클로라이드 (0.250 g, 1.465 mmol)에 디에틸 에테르 중 (디아조메틸)트리메틸실란 2.0 M (1.282 mL, 2.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 18분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 (35℃ 미만의 조 온도) 중간체 187A (0.215 g, 1.220 mmol, 83% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[5111] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.32 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.03 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.55 (s, 2H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 177.1 (M+H)⁺.

[5112] 중간체 187B: 1-브로모-3-페녹시프로판-2-온

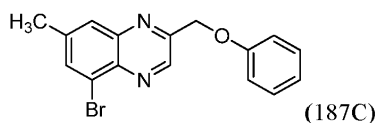


[5113]

[5114] 중간체 187A (0.215 g, 1.220 mmol)를 Et₂O (4.88 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, HBr (0.242 mL, 2.136 mmol)을 적가하였다. 0℃에서 5분 후, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 농축시키고 (30℃ 미만의 조 온도 유지), 생성물을 추가 정제 없이 즉시 사용하였다. 중간체 187B (0.224 g, 0.978 mmol, 80% 수율).

[5115] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.33 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.03 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.18 (s, 2H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, 화합물은 잘 이온화하지 않았다.

[5116] 중간체 187C: 5-브로모-7-메틸-2-(페녹시메틸)퀴놀살린

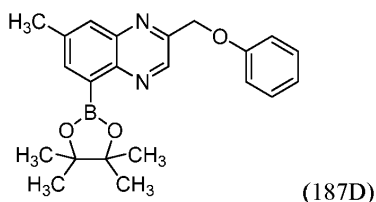


[5117]

[5118] 0°C에서 무수 DMF (30 mL) 중 중간체 I-1B (0.300 g, 0.906 mmol)에 탄산세슘 (0.516 g, 1.585 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 갈색 용액을 0°C에서 10분 동안 교반하고, 이어서 DMF (5.0 mL) 중 중간체 187B (0.249 g, 1.087 mmol)를 첨가하였다. 갈색 용액은 황색으로 변화하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (8 mL) 중에 용해시키고, 4.0 디옥산 중 N HCl (1.170 mL, 4.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 탈보호된 중간체를 황색 오일로서 수득하였다. 탈보호된 중간체를 THF (20 mL) 중에 용해시켰다. 염화주석 (II) 2수화물 (0.290 g, 1.287 mmol)을 첨가하고, 이어서 진한 HCl (0.048 mL, 0.585 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 예열된 오일 조 중에 넣고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코, 24g 칼럼 헥산 중 0-100% EtOAc에 의해 정제하여 중간체 187C (0.093 g, 0.254 mmol, 65.2% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[5119] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.13 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 2.60 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 329.1 (M+H)⁺.

[5120] 중간체 187D: 7-메틸-2-(페녹시메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린



[5121]

[5122] 디옥산 중 중간체 187C (0.093 g, 0.283 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.108 g, 0.424 mmol), 아세트산칼륨 (0.069 g, 0.706 mmol)의 혼합물 (2.83 mL)를 아르곤으로 5분 동안 버블링하여 탈기하였다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.012 g, 0.014 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 130°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 187D (0.100 g, 0.266 mmol, 94% 수율)를 수득하였다. 추가 정제 없이 사용하였다.

[5123] LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 295.2 (M+H)⁺ (LC/MS에서 관찰된 보론산 질량).

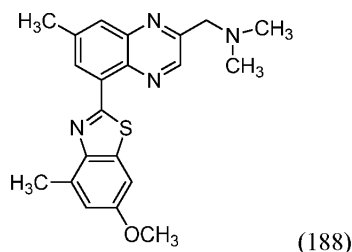
[5124] 실시예 187:

[5125] 중간체 187D (0.025 g, 0.066 mmol) 및 2-브로모-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸 (0.017 g, 0.066 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (3.26 mg, 3.99 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 3 M 수성 중탄산나트륨 용액 (0.022 mL, 0.066 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 55%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 187 (0.0084 g, 0.019 mmol, 28.7% 수율)을 수득하였다:

[5126] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.05 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.53분, MS (ESI) m/z: 428.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도.

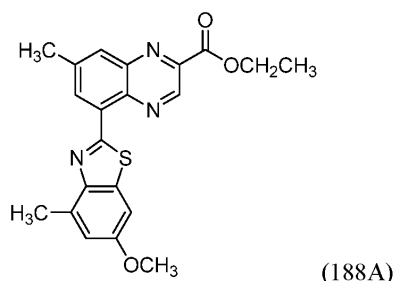
[5127] 실시예 188

[5128] 1-(5-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-일)-N,N-디메틸메탄아민



[5129]

[5130] 중간체 188A: 에틸 5-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트

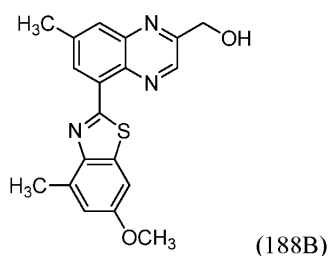


[5131]

[5132] 중간체 I-15 (0.030 g, 0.104 mmol) 및 중간체 I-3 (0.027 g, 0.104 mmol)을 DMF (3 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (5.10 mg, 6.25 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 흑색 오일을 수득하였다. 반응 혼합물을 이스코 12 g 칼럼 헥산 중 0-100% EtOAc에 의해 정제하여 중간체 188A (0.026 g, 0.066 mmol, 63.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5133] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.62 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.62 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.51 (br. s., 3H), 1.53-1.51 (m, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.41분, MS (ESI) m/z: 394.1 (M+H)⁺.

[5134] 중간체 188B: (5-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-일)메탄올



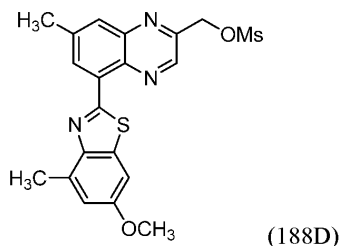
[5135]

[5136] 수소화붕소나트륨 (4.92 mg, 0.130 mmol) 및 염화칼슘 (7.22 mg, 0.065 mmol)을 테트라히드로푸란 (2 mL) 중에 용해시키고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이 현탁액에 중간체 188A (0.0256 g, 0.065 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 188B (0.025 g,

0.071 mmol, 109% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[5137] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.94 (s, 1H), 8.91 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 6.97 (dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 352.1 (M+H)⁺.

[5138] 중간체 188C: (5-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-일)메틸 메탄술포네이트



[5139]

[5140] 중간체 188B (0.025 g, 0.071 mmol)를 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, TEA (0.030 mL, 0.213 mmol)로 처리하였다. 이 용액에 메탄술포산 무수물 (0.015 g, 0.085 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 188C (0.027 g, 0.063 mmol, 88% 수율)를 수득하였다. 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[5141] LC-MS: 방법 H, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 430.1 (M+H)⁺.

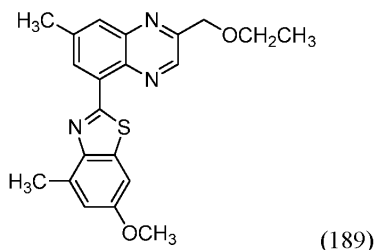
[5142] 실시예 188:

[5143] 중간체 188C (0.0125 g, 0.029 mmol)를 테트라히드로푸란 (0.291 mL) 중에 용해시키고, DIEA (7.62 μ l, 0.044 mmol)를 첨가하였다. 교반된 반응 혼합물에 디메틸아민 (7.37 μ l, 0.146 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 18분에 45%에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 188 (1.7 mg, 4.22 μ mol, 14.51% 수율)을 수득하였다:

[5144] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.79 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 379.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 94% 순도.

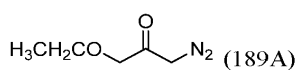
[5145] 실시예 189

[5146] 2-(2-(에톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[5147]

[5148] 중간체 189A: 1-디아조-3-에톡시프로판-2-온



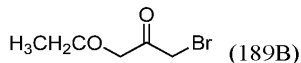
[5149]

[5150] 빙조로 냉각된 MeCN 중 2-에톡시아세틸 클로라이드 (0.250 g, 2.040 mmol)에 디에틸 에테르 중 (디아조메틸)트리메틸실란 2.0 M (1.785 mL, 3.57 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (클로로포름 중에 로딩, 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 18분에 걸쳐 헥산 중 0% 내지 50% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농

축시켜 (35℃ 미만의 온도) 중간체 189A (0.181 g, 1.413 mmol, 69.2% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[5151] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.77 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.56 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[5152] 중간체 189B: 1-디아조-3-에톡시프로판-2-온

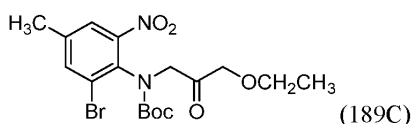


[5153]

[5154] 중간체 189A (0.145 g, 1.132 mmol)를 Et₂O (4.53 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, HBr (0.224 mL, 1.980 mmol)을 적가하였다. 0℃에서 5분 후, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 농축시키고 (30℃ 미만의 온도 유지), 생성물을 즉시 추가 정제 없이 사용하였다. 중간체 189B (0.148 g, 0.818 mmol, 72.2% 수율).

[5155] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.59 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.27 (t, J=6.9 Hz, 3H).

[5156] 중간체 189C: tert-부틸 (2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)(3-에톡시-2-옥소프로필)카르바메이트

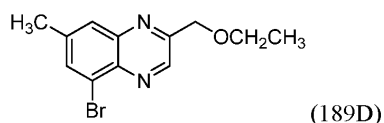


[5157]

[5158] 0℃에서 무수 DMF (30 mL) 중 중간체 I-1B (0.226 g, 0.681 mmol)에 탄산세슘 (0.388 g, 1.192 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 갈색 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 DMF (5.0 mL) 중 중간체 189B (0.148 g, 0.818 mmol)를 첨가하였다. 갈색 용액은 황색으로 변화하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 (40g 실리카 겔 칼럼, (0%에서 60% EtOAc/헥산, 18분에 걸침)에 의해 정제하여 중간체 189C (0.197 g, 0.457 mmol, 67.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5159] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 431.0 (M+H)⁺.

[5160] 중간체 189D: 5-브로모-2-(에톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린

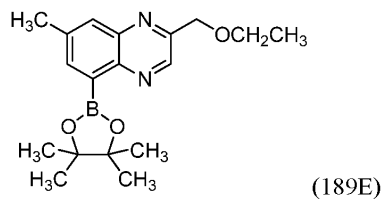


[5161]

[5162] 에틸 아세테이트 (8 mL) 중 중간체 189C (0.187 g, 0.434 mmol)에 4.0 디옥산 중 N HCl (1.301 mL, 5.20 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 탈보호된 중간체를 황색 오일로서 수득하였다. 탈보호된 중간체를 THF (20 mL) 중에 용해시켰다. 염화주석 (II) 2수화물 (0.323 g, 1.431 mmol)을 첨가하고, 이어서 진한 HCl (0.053 mL, 0.650 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 예열된 오일 조 중에 넣고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 침전물을 분리 깔때기에 의해 제거하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코 헥산 중 24g 칼럼 0-100% EtOAc에 의해 정제하여 중간체 189D (0.056 g, 0.199 mmol, 45.9% 수율)를 수득하였다:

[5163] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.05 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.68 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 281.1 (M+H)⁺.

[5164] 중간체 189E: 2-(에톡시메틸)-7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀살린



[5165]

[5166] 디옥산 (1.992 mL) 중 중간체 189D (0.056 g, 0.199 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.076 g, 0.299 mmol), 아세트산칼륨 (0.049 g, 0.498 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 버블링하여 탈기하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (8.13 mg, 9.96 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 189E (0.050 g, 0.152 mmol, 76% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[5167] LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z : 247.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. LC/MS에 나타난 보론산의 질량.

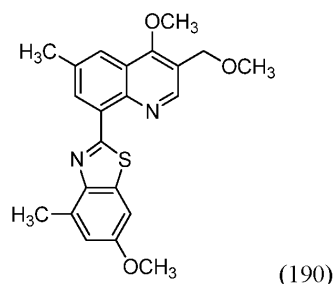
[5168] 실시예 189:

[5169] 중간체 189E (0.025 g, 0.076 mmol) 및 중간체 I-3 (0.020 g, 0.076 mmol)을 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (3.73 mg, 4.57 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 3 M 탄산나트륨 용액 (0.025 mL, 0.076 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 55%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 189 (0.0003 g, 0.759 μmol , 0.996% 수율)를 수득하였다:

[5170] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.15 (s, 1H), 8.90 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.37 (t, J=6.9 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.49분, MS (ESI) m/z : 380.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

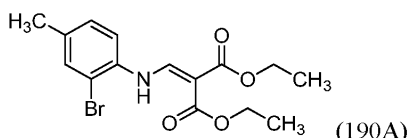
[5171] 실시예 190

[5172] 6-메톡시-2-(4-메톡시-3-(메톡시메틸)-6-메틸퀴놀린-8-일)-4-메틸벤조[d]티아졸



[5173]

[5174] 중간체 190A: 디에틸 2-(((2-브로모-4-메틸페닐)아미노)메틸렌)말로네이트

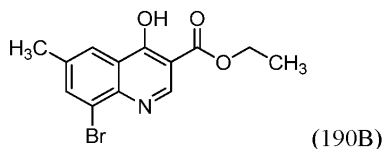


[5175]

[5176] 2-브로모-4-메틸아닐린 (0.667 mL, 5.37 mmol) 및 디에틸 2-(에톡시 메틸렌)말로네이트 (1.184 mL, 5.91 mmol)를 아르곤의 스트림 하에 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각시키고, 헥산으로 희석하고, 서서히 가열하여 이 물질을 분해하고, 고체를 흡인 여과에 의해 수집하였다. 중간체 190A (1.80g, 5.05 mmol, 94% 수율):

[5177] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 11.22 (d, J=12.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J=13.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 4.35 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[5178] 중간체 190B: 에틸 8-브로모-4-히드록시-6-메틸퀴놀린-3-카르복실레이트

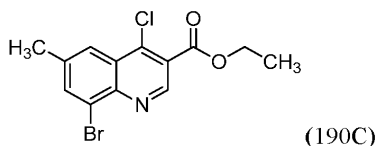


[5179]

[5180] 중간체 190A (0.250 g, 0.702 mmol)를 비페닐 에테르 중 용해된 (12.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 250 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, Et₂O로 세척하여 중간체 190B (0.187 g, 0.603 mmol, 86% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5181] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 12.33 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.52 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 310.0 (M+H)⁺.

[5182] 중간체 190C: 에틸 8-브로모-4-클로로-6-메틸퀴놀린-3-카르복실레이트

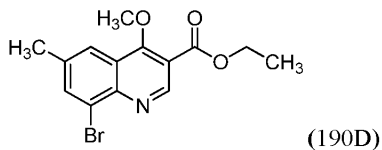


[5183]

[5184] 중간체 190B (0.100 g, 0.322 mmol)를 POCl₃ (0.150 mL, 1.612 mmol) 중에 용해시키고, 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 조심스럽게 물 및 얼음으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 수성 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 190C (0.048 g, 0.146 mmol, 45.3% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[5185] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.61 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.60 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.51 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 328.0 (M+H)⁺.

[5186] 중간체 190D: 메틸 8-브로모-4-메톡시-6-메틸퀴놀린-3-카르복실레이트

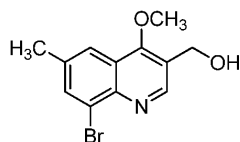


[5187]

[5188] 중간체 190C (0.480 g, 1.461 mmol)를 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 소듐 메톡사이드 (8.76 mL, 4.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 190D (0.454 g, 1.464 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다:

[5189] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.21 (s, 1H), 8.02 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 310.0 (M+H)⁺.

[5190] 중간체 190E: (8-브로모-4-메톡시-6-메틸퀴놀린-3-일)메탄올



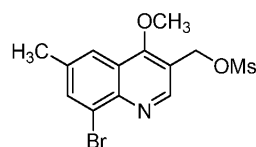
(190E)

[5191]

[5192] 염화칼슘 (0.072 g, 0.645 mmol) 및 수소화붕소나트륨 (0.049 g, 1.290 mmol)을 테트라히드로푸란 중에 현탁시키고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. 교반된 반응 혼합물에 테트라히드로푸란 (25 mL) 중 중간체 190D (0.200 g, 0.645 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3일 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코 헥산 중 24g 칼럼 0-100% EtOAc에 의해 정제하여 중간체 190E (0.050 g, 0.177 mmol, 27.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5193] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.96 (s, 1H), 7.91 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.84분, MS (ESI) m/z: 282.1 (M+H) $^+$.

[5194] 중간체 190F: (8-브로모-4-메톡시-6-메틸퀴놀린-3-일)메틸 메탄술포네이트



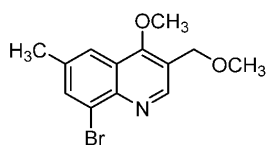
(190F)

[5195]

[5196] 중간체 190E (0.050 g, 0.177 mmol)를 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, TEA (0.074 mL, 0.532 mmol)로 처리하였다. 이 용액에 메탄술포산 (0.037 g, 0.213 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 190F (0.027 g, 0.073 mmol, 53%)를 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[5197] LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 296.1 (M+H) $^+$ LC/MS에서 관찰된 메틸 에테르.

[5198] 중간체 190G: 8-브로모-4-메톡시-3-(메톡시메틸)-6-메틸퀴놀린



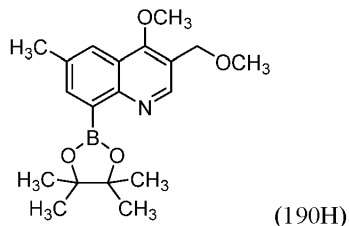
(190G)

[5199]

[5200] 중간체 190F (0.180 g, 0.500 mmol)를 THF (5.00 mL) 중에 용해시키고, DIPEA (0.131 mL, 0.750 mmol)를 첨가하였다. 교반된 반응물에 소듐 메톡사이드 (5.00 mL, 2.498 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 190G (0.068 g, 0.230 mmol, 46%)를 황색 고체로서 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[5201] LC-MS: 방법 H, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z: 298.1 (M+H) $^+$.

[5202] 중간체 190H: 4-메톡시-3-(메톡시메틸)-6-메틸-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



[5203]

[5204] 디옥산 (0.912 mL) 중 중간체 190G (0.027 g, 0.091 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.035 g, 0.137 mmol), 아세트산칼륨 (0.022 g, 0.228 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 버블링하여 탈기하였다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (3.72 mg, 4.56 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 190H (0.040, 0.058, 64%)를 갈색 오일로서 수득하였다. 후속 단계에 추가로 정제 없이 사용하였다.

[5205] LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 262.2 (M+H)⁺. LC/MS에 나타난 보론산의 질량.

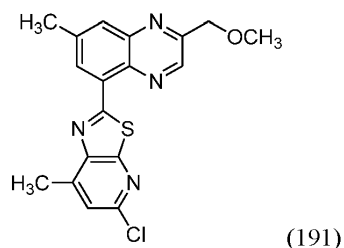
[5206] 실시예 190

[5207] 중간체 190H (0.031 g, 0.090 mmol) 및 중간체 I-3 (0.023 g, 0.090 mmol)을 DMF (3 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (4.43 mg, 5.42 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 55%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 190 (0.0036 g, 8.58 μmol, 9.50% 수율)을 수득하였다:

[5208] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 395.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 94% 순도.

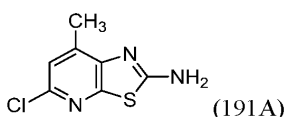
[5209] 실시예 191

[5210] 5-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘



[5211]

[5212] 중간체 191A: 5-클로로-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민



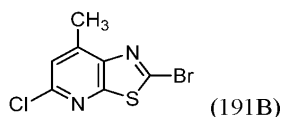
[5213]

[5214] 티오시안산칼륨 (0.682 g, 7.01 mmol)을 아세트산 (10 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 6-클로로-4-메틸피리딘-3-아민 (1.00 g, 7.01 mmol)을 아세트산 (3.33 mL) 중에 용해시키고, 적가하였다. 브로민 (0.361 mL, 7.01 mmol)을 아세트산 (3.33 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1 N NaOH로 중화시켰다. 수용액을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건

조시킴, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 방법 A를 사용하여 정제하여 중간체 191A (0.890 g, 4.46 mmol, 63.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5215] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.08 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 3.39 (dt, $J=3.2, 1.6$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J=0.7$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.92분, MS (ESI) m/z : 200.1 (M+H) $^+$.

[5216] 중간체 191B: 2-브로모-5-클로로-7-메틸티아졸로[5,4- b]피리딘



[5218] 브로민화구리 (II) (0.295 g, 1.320 mmol) 및 t -부틸 니트라이트 (0.157 mL, 1.320 mmol)를 MeCN (3.11 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 191A (0.155 g, 0.776 mmol)를 MeCN (4.66 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl로 세척하고, 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 191B (0.163 g, 0.618 mmol, 80% 수율)를 수득하였다.

[5219] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.43 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=0.9$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.30 분, MS (ESI) m/z : 263.0 (M+H) $^+$.

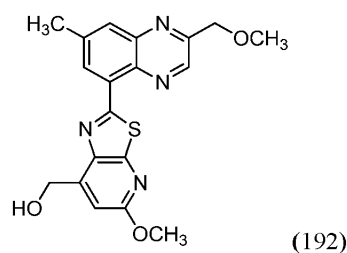
[5220] 실시예 191:

[5221] 중간체 191B (0.025 g, 0.095 mmol)를 Et_2O (0.379 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. BuLi (0.042 mL, 0.104 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반되도록 하였다. 트리부틸클로로스타난 (0.026 mL, 0.095 mmol)를 첨가하고, 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중에 현탁시키고, 건조 셀라이트를 통해 여과하였다. 추가 정제 없이 즉시 사용하였다. 중간체 I-2E (0.015 g, 0.056 mmol), 스타난, 및 아세트산칼륨 (0.011 g, 0.112 mmol)을 디옥산 (0.562 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (3.24 mg, 2.81 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 120°C 로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 12분에 65%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 191 (0.0023 g, 6.08 μmol , 10.82% 수율)을 수득하였다:

[5222] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z : 371.2 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

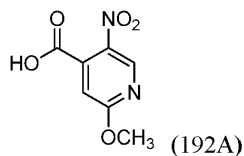
[5223] 실시예 192

[5224] (5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4- b]피리딘-7-일) 메탄올



[5225]

[5226] 중간체 192A: 2-메톡시-5-니트로이소니코틴산

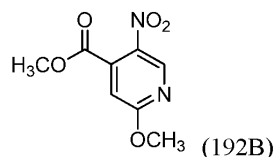


[5227]

[5228] 2-클로로-5-니트로이소니코틴산 (0.100 g, 0.494 mmol)을 DCM (4.94 mL) 중에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (0.043 mL, 0.494 mmol)를 첨가하였다. 교반된 반응 혼합물에 2 방울의 DMF을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (4.98 mL) 중에 용해시키고, 소듐 메톡시드 (3.98 mL, 1.991 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 1 N HCl을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 192A (0.078 g, 0.394 mmol, 79% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5229] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.08 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.82분, MS (ESI) m/z: 198.9 (M+H) $^+$.

[5230] 중간체 192B: 메틸 2-메톡시-5-니트로이소니코티네이트

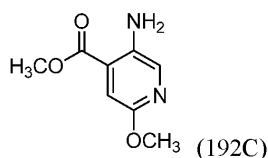


[5231]

[5232] 중간체 192A (0.085 g, 0.429 mmol)를 DCM (4.29 mL) 중에 용해시키고, 옥살릴 클로라이드 (0.038 mL, 0.429 mmol)를 첨가하였다. 교반된 반응 혼합물에 2 방울의 DMF을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 잔류물을 MeOH (4.16 mL) 중에 용해시키고, 소듐 메톡시드 (0.831 mL, 0.416 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 192B (0.060 g, 0.283 mmol, 68.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5233] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.96 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z: 213.1 (M+H) $^+$.

[5234] 중간체 192C: 메틸 5-아미노-2-메톡시이소니코티네이트

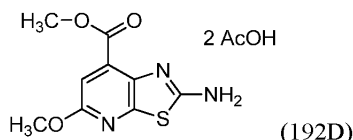


[5235]

[5236] 중간체 192B (60 mg, 0.283 mmol)를 EtOH (1.131 mL) 중에 용해시켰다. Pd/C (6.02 mg, 5.66 μmol)에 이어서 포름산암모늄 (89 mg, 1.414 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 192C (47.5 mg, 0.261 mmol, 92% 수율)를 수득하였다:

[5237] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.80 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.09 (br. s., 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.67분, MS (ESI) m/z: 183.1 (M+H) $^+$.

[5238] 중간체 192D: 메틸 2-아미노-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘-7-카르복실레이트, 2 AcOH

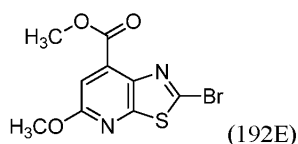


[5239]

[5240] 티오시안산칼륨 (0.029 g, 0.299 mmol)을 아세트산 (10 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 중간체 192C (0.0545 g, 0.299 mmol)를 아세트산 (3.33 mL) 중에 용해시키고 적가하였다. 브로민 (0.015 mL, 0.299 mmol)를 아세트산 (3.33 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1 N NaOH로 중화시켰다. 수용액을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 192D (0.100 g, 0.278 mmol, 93% 수율)를 수득하였다.

[5241] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.10 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.67분, MS (ESI) m/z: 240.1 (M+H) $^+$.

[5242] 중간체 192E: 메틸 2-브로모-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘-7-카르복실레이트

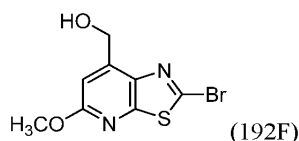


[5243]

[5244] 브로민화구리 (II) (0.106 g, 0.473 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.056 mL, 0.473 mmol)를 MeCN (1.113 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 192D (0.100 g, 0.278 mmol)를 MeCN (1.670 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl로 세척하고, 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 192E (0.025 g, 0.082 mmol, 29.6% 수율)를 수득하였다:

[5245] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.31 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.02 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 303.0 (M+H) $^+$.

[5246] 중간체 192F: (2-브로모-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘-7-일)메탄올



[5247]

[5248] 중간체 192E (25 mg, 0.082 mmol)를 톨루엔 (550 μl) 및 THF (275 μl) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 1 M DIBAL-H (181 μl , 0.181 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl (1 mL)로 킨칭하고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 192F (0.02 g, 0.029 mmol, 35.3% 수율)를 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[5249] LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 275.0(M+H) $^+$.

[5250] 실시예 192

[5251] 중간체 I-2 (0.020 g, 0.064 mmol) 및 중간체 192E (0.018 g, 0.064 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다.

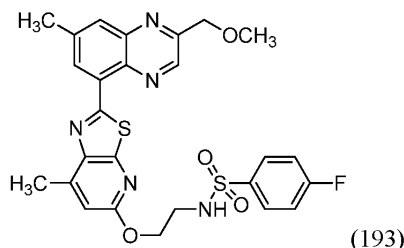
[5252] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (3.12 mg, 3.82 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제

용 HPLC (방법 D, 20분에 25%에서 55% B)에 의해 정제하여 실시예 192 (0.0012 g, 3.01 μ mol, 4.73% 수율)를 수득하였다:

[5253] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.78 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.64 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, MS (ESI) m/z: 383.1 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

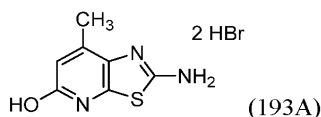
[5254] 실시예 193

[5255] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[5256]

[5257] 중간체 193A: 2-아미노-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-올, 2히드로브로마이드

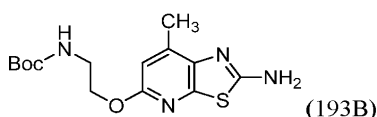


[5258]

[5259] 중간체 I-16 (0.750 g, 3.84 mmol)을 아세트산 중 HBr (2.61 mL, 23.05 mmol)에 용해시키고, 반응 혼합물을 130 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 193A (1.48 g, 4.31 mmol, 100%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[5260] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 6.66 (d, J=0.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J=0.7 Hz, 3H) LC-MS: 방법 H, RT = 0.47분, MS (ESI) m/z: 182.1 (M+H) $^+$.

[5261] 중간체 193B: tert-부틸 (2-((2-아미노-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)카르바메이트



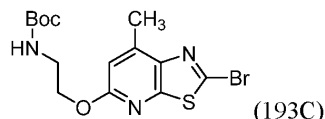
[5262]

[5263] 중간체 193A (0.100 g, 0.332 mmol)를 DMF (3.32 mL) 중에 용해시켰다.

[5264] t-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (0.089 g, 0.398 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.541 g, 1.659 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코에 의해 24g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배에 의해 정제하여 중간체 193B (0.038 g, 0.117 mmol, 35.3% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[5265] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 6.53 (s, 1H), 5.14 (br. s., 2H), 4.33 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.71 (t, J=5.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.49 (d, J=0.9 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z: 325.2 (M+H) $^+$.

[5266] 중간체 193C: tert-부틸 (2-((2-브로모-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)카르바메이트

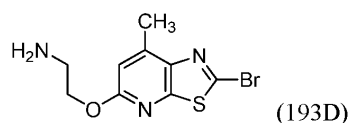


[5267]

[5268] 브로민화구리 (II) (0.044 g, 0.199 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.024 mL, 0.199 mmol)를 MeCN (0.469 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 193B (0.038 g, 0.117 mmol)를 MeCN (0.703 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl로 세척하고, 포화 NaHCO₃으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 193C (0.042 g, 0.108 mmol, 92% 수율)를 수득하였다.

[5269] LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 390.0(M+H)⁺.

[5270] 중간체 193D: 2-((2-브로모-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에탄아민

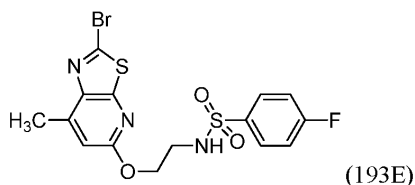


[5271]

[5272] DCM (1 mL) 중 중간체 193C (0.042 g, 0.108 mmol)의 혼합물에 실온에서 2,6-루티딘 (0.038 mL, 0.325 mmol)에 이어서 TMS-OTf (0.078 mL, 0.433 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO₃으로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 중간체 193D (0.0185 g, 0.064 mmol, 59.4% 수율)를 수득하였다.

[5273] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.68 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.37 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.11 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.63 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.53 (s, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.68분, MS (ESI) m/z: 290.1 (M+H)⁺.

[5274] 중간체 193E: N-(2-((2-브로모-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[5275]

[5276] DMF (1 mL) 중 중간체 193D (0.018 g, 0.062 mmol)의 용액에 DIEA (0.109 mL, 0.625 mmol) 및 4-플루오로벤젠-1-술폰일 클로라이드 (0.015 g, 0.075 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 193E (0.028 g, 0.063 mmol, 100% 수율)를 황색 유리로서 수득하였다.

[5277] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.89-7.84 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.55 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.63 (d, J=0.9 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 446.0 (M+H)⁺.

[5278] 실시예 193

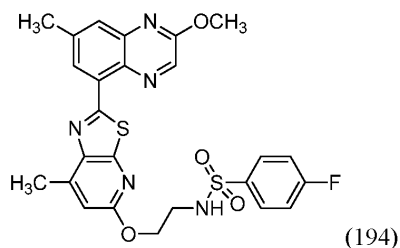
[5279] 중간체 1-2 (0.010, 0.032 mmol) 및 중간체 193E (0.014 g, 0.032 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.560 mg, 1.910 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링 하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에서 45%에서 90% B)에 의해 정제하여 실시예 193 (0.0053 g, 9.48 μmol, 29.8%

수율)을 수득하였다:

[5280] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.34 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.26 (q, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z : 554.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

[5281] 실시예 194

[5282] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



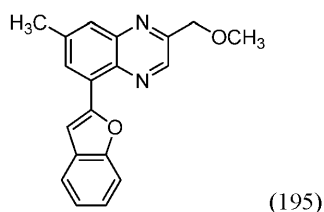
[5283]

[5284] 중간체 I-2 (0.010, 0.032 mmol) 및 실시예 193E (0.015 g, 0.032 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.560 mg, 1.910 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60%에서 90% B)에 의해 정제하여 실시예 194 (0.0043 g, 7.65 μmol , 23% 수율)를 수득하였다:

[5285] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.8$, 5.2 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.41 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.33 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.26 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z : 540.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

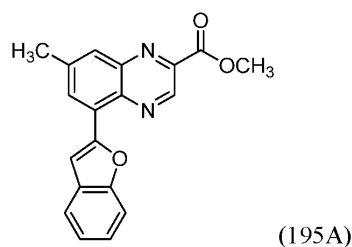
[5286] 실시예 195

[5287] 5-(벤조푸란-2-일)-2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린



[5288]

[5289] 중간체 195A: 에틸 5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-카르복실레이트



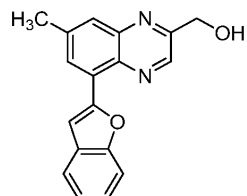
[5290]

[5291] 중간체 I-15 (0.250 g, 0.847 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (0.137 g, 0.847 mmol)을 DMF (20 mL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.042 g, 0.051 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안

버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 (3 mL, 6.00 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이스코에 의해 정제하여 임의의 Pd 또는 리간드 기재 불순물을 제거하였다. hexan 중 0-100% EtOAc의 구배를 갖는 40 g 칼럼 사용하였다. 분획을 풀링하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 방법 A를 사용하여 정제하여 중간체 195A (0.074 g, 0.223 mmol, 26.3% 수율)를 수득하였다:

[5292] LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 333.0 (M+H)⁺.

[5293] 중간체 195B: (5-(벤조푸란-2-일)-7-메틸퀴녹살린-2-일)메탄올



[5294] (195B)

[5295] 중간체 195A (0.010 g, 0.030 mmol)를 THF (1 mL) 중에 용해시켰다. LiBH_4 (1.311 mg, 0.060 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 195B를 수득하였다.

[5296] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 291.1 (M+H)⁺.

[5297] 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

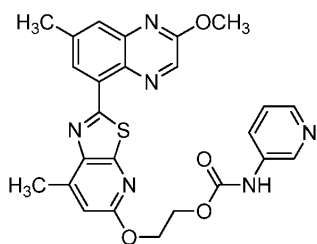
[5298] 실시예 195

[5299] 중간체 195B (0.0087 g, 0.030 mmol), Cs_2CO_3 (0.024 g, 0.075 mmol), 및 MeI (1.874 μL , 0.030 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 50℃에서 주말 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 역추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45%에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 195 (0.0006 g, 1.932 μmol , 6.45% 수율)를 수득하였다:

[5300] ^1H NMR (500MHz, 메탄올- d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.33 (td, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 305.3 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

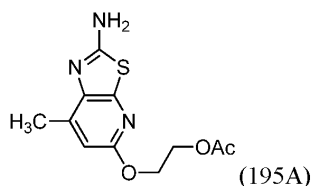
[5301] 실시예 196

[5302] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트



[5303] (196)

[5304] 중간체 196A: 2-((2-아미노-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

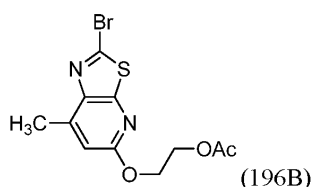


[5305]

[5306] 실시예 193A (0.050 g, 0.146 mmol)를 DMF 중에 용해시켰다. 2-브로모에틸 아세테이트 (0.058 g, 0.350 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.237 g, 0.729 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배를 갖는 24g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 196A (0.044 g, 0.165 mmol, 56.5% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[5307] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.53-6.53 (m, 1H), 5.01 (br. s., 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 2.49 (d, J=0.7 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.72분, MS (ESI) m/z: 268.2 (M+H)⁺.

[5308] 중간체 196B: 2-((2-브로모-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

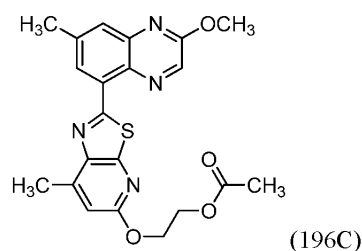


[5309]

[5310] 브로민화구리 (II) (0.063 g, 0.280 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.033 mL, 0.280 mmol)를 MeCN (0.658 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 196A (0.044 g, 0.165 mmol)를 MeCN (0.988 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 196B (0.046 g, 0.139 mmol, 84% 수율)를 수득하였다:

[5311] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.69 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 2.63 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 331.0 (M+H)⁺.

[5312] 중간체 196C: 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트



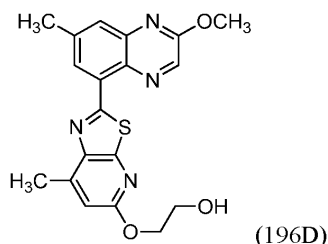
[5313]

[5314] 중간체 I-9 (0.042 g, 0.140 mmol) 및 중간체 196B (0.046 g, 0.140 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (6.86 mg, 8.40 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 이스코 상에서 24 g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배에 의해 정제하여 중간체 196C (0.021 g, 0.049 mmol, 35.4% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[5315] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.63 (dd, J=5.8, 3.6 Hz, 2H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

LC-MS: 방법 H, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 425.1 (M+H)⁺.

[5316] 중간체 196D: 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에탄올

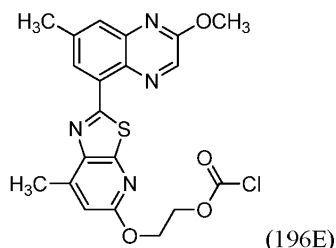


[5317]

[5318] THF (3mL) 및 MeOH 중 중간체 196C (0.143 g, 0.337 mmol)의 현탁액 (1mL)에 실온에서 NaOH (1.011 mL, 1.011 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여 중간체 196D (0.120 g, 0.314 mmol, 93% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[5319] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.94-3.90 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 383.9 (M+H)⁺.

[5320] 중간체 196E: 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[5321]

[5322] 실온에서 톨루엔 (0.231 mL, 0.327 mmol) 중 THF (3 mL) 중 중간체 196D (0.025 g, 0.065 mmol)에 15% 포스겐의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 196E (0.030 g, 0.067 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[5323] LC-MS: 방법 H, RT = 1.35분, MS (ESI) m/z: 444.7 (M+H)⁺.

[5324] 실시예 196

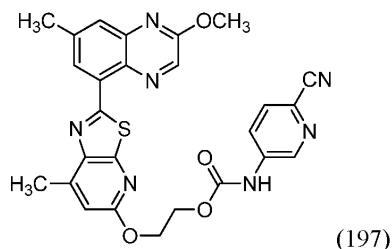
[5325] DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 196E (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 피리딘-3-아민 (14.81 mg, 0.157 mmol)에 이어서 DIEA (0.079 mL, 0.450 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 55%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 196 (0.003 g, 5.61 μmol, 12.48% 수율)을 수득하였다:

[5326] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.34 (dd, J=8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.67-4.63 (m, 2H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 503.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 94% 순도.

[5327] 실시예 197

[5328] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카

르바메이트



[5329]

[5330]

DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 196E (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 5-아미노피콜리노니트릴 (18.74 mg, 0.157 mmol)에 이어서 DIEA (0.079 mL, 0.450 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50%에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 197 (3.2 mg, 5.88 μ mol, 13% 수율)을 수득하였다:

[5331]

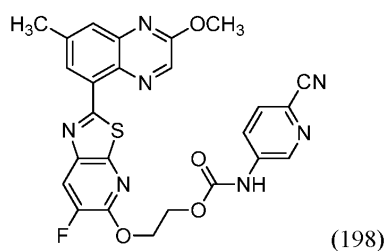
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.71-4.66 (m, 2H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z: 527.8 (M+H) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도.

[5332]

실시예 198

[5333]

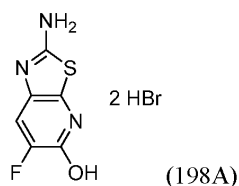
2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트



[5334]

[5335]

중간체 198A: 2-아미노-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-올, 2히드로브로마이드



[5336]

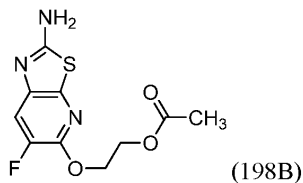
[5337]

중간체 I-17 (0.500 g, 2.510 mmol)을 아세트산 중 HBr (1.704 mL, 15.06 mmol)에 용해시키고, 반응을 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 중간체 198A (0.422 g, 1.216 mmol, 48.5% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[5338]

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.67 (d, J=9.7 Hz, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.44분, MS (ESI) m/z: 186.1 (M+H) $^+$.

[5339] 중간체 198B: 2-((2-아미노-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

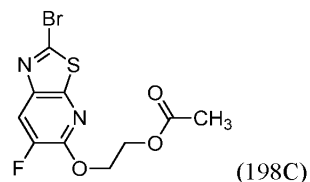


[5340]

[5341] 중간체 198A (0.100 g, 0.288 mmol)를 DMF (2.88 ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃ (0.376 g, 1.153 mmol)을 첨가하고, 이어서 2-브로모에틸 아세테이트 (0.058 g, 0.346 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 3회로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 198B (0.079 g, 0.291 mmol, 101% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 후속 단계에 추가 정제 없이 사용할 것이다. (0.079 g, 0.291 mmol, 100% 수율):

[5342] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d₆) δ 7.46 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 2.10 (s, 4H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.67분, MS (ESI) m/z: 272.1 (M+H)⁺.

[5343] 중간체 198C: 2-((2-브로모-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

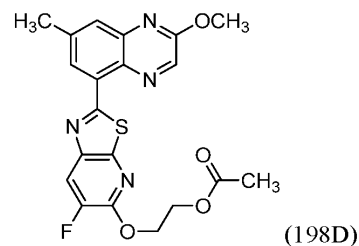


[5344]

[5345] 브로민화구리 (II) (0.078 g, 0.347 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.041 ml, 0.347 mmol)를 MeCN (0.818 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 198B (0.080 g, 0.204 mmol)를 MeCN (1.226 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl로 세척하고, 포화 NaHCO₃으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 198C (0.069 g, 0.206 mmol, 100%)를 수득하였다.

[5346] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.89 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 2H), 2.10 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 335.0 (M+H)⁺.

[5347] 중간체 198D: 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

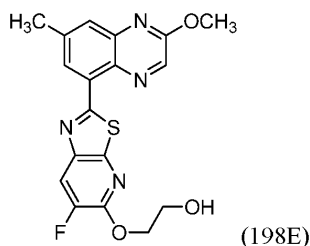


[5348]

[5349] 중간체 I-9 (0.062 g, 0.206 mmol) 및 중간체 198C (0.069 g, 0.206 mmol)를 DMF (1 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (10.09 mg, 0.012 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃의 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응물을 여과하고, 이스코 상에서 24 g 칼럼을 사용하여 hexan 중 0-100% EtOAc의 구배에 의해 정제하여 중간체 198D (0.069 g, 0.161 mmol, 78% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[5350] LC-MS: 방법 H, RT = 0.55분, MS (ESI) m/z: 429.1 (M+H)⁺.

[5351] 중간체 198E: 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에탄올

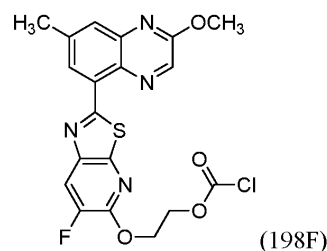


[5352]

[5353] THF (1 mL) 및 MeOH 중 중간체 198D (0.021 g, 0.049 mmol)의 현탁액 (.333 mL)에 실온에서 NaOH (0.147 mL, 0.147 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 198E (0.020 g, 0.052 mmol, 106% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 후속 단계에 추가 정제 없이 사용할 것이다.

[5354] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 387.1 (M+H)⁺.

[5355] 중간체 198F: 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[5356]

[5357] 실온에서 톨루엔 (0.228 mL, 0.323 mmol) 중 THF (3 mL) 중 중간체 198E (0.025 g, 0.065 mmol)에 15% 포스겐의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 제거하고, 샘플을 진공 하에 밤새 중간체 198F (0.029 g, 0.065 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5358] LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 448.6 (M+H)⁺.

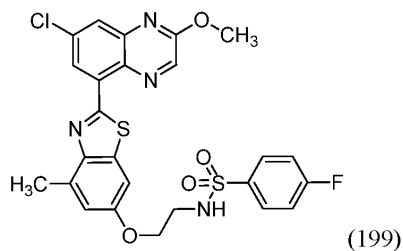
[5359] 실시예 198

[5360] DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 198F (15 mg, 0.033 mmol)의 용액에 5-아미노피콜리노니트릴 (13.93 mg, 0.117 mmol)에 이어서 DIEA (0.058 mL, 0.334 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 0.2 mL로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 55%에서 85% B)에 의해 정제하여 실시예 198 (4.6 mg, 8.22 μmol, 24.60% 수율)을 수득하였다:

[5361] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (br. s., 1H), 8.72 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.56 (br. s., 1H), 8.50 (d, J=11.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 2H), 4.61 (br. s., 2H), 4.10 (br. s., 3H), 2.65 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 532.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 95% 순도.

[5362] 실시예 199

[5363] N-(2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



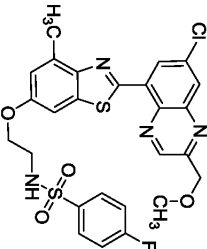
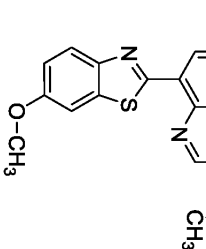
[5364]

[5365] 교반용 막대가 충전된 바이알에, 중간체 I-28 (130 mg, 0.406 mmol) 및 중간체 I-5 (235 mg, 0.527 mmol)를 채우고, 1,4-디옥산 (8 mL) 중에 용해시켰다. Na_2CO_3 (6 mL, 12.00 mmol)을 첨가하고, 이어서 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (16.56 mg, 0.020 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 30 mL 및 물 20 mL를 첨가하여 희석하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc 20 mL로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔 칼럼, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 실시예 199를 황색 고체 (203 mg, 90%)로서 수득하였다.

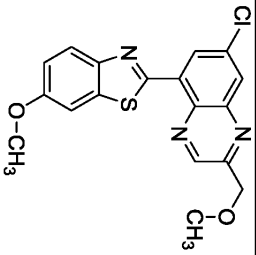
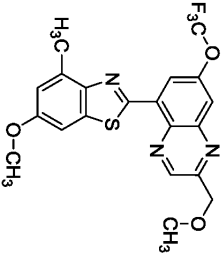
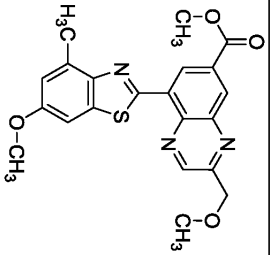
[5366] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.99 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 6.85 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.70 (s, 3H); LC-MS: 방법 J, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z : 559.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[5367] 실시예 200 내지 225

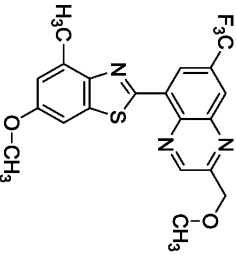
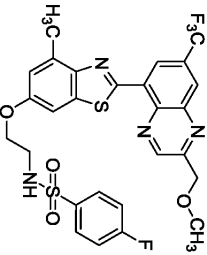
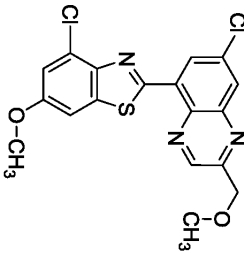
[5368] 하기 추가의 실시예를 실시예 199 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특정화하였다.

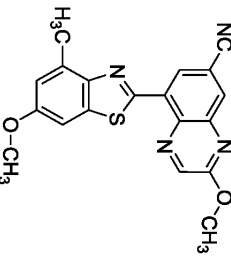
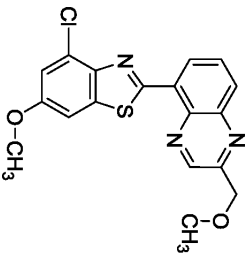
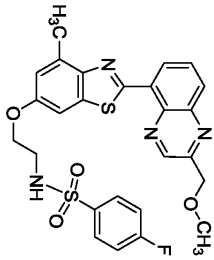
실 시 예 번 호	구조	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT(분)/ 평균	NMR
200		573.2	1.15/J	¹ H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.14 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.20 (t, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 4.98 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.11 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H).
201		386.1	1.29/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

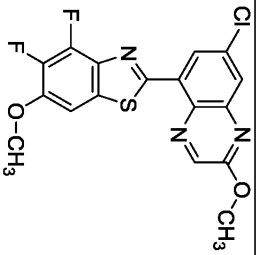
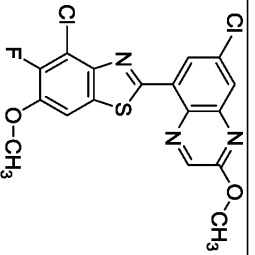
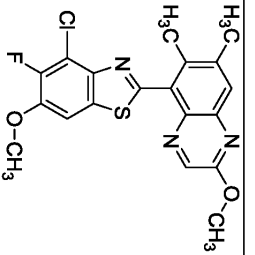
[5369]

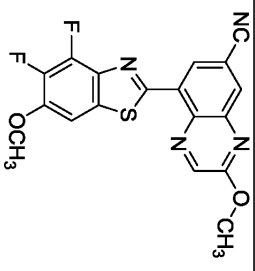
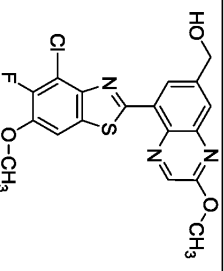
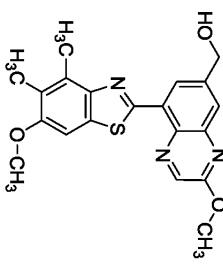
202		372.10	2.19/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).
203		436.15	2.882/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.87 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).
204		410.2	2.434/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.38 (d, J=1.9 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.68 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

205		597.15	2.323/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H).
206		370.2	1.23/J	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (dd, <i>J</i> =9.9, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).
207		557.2	1.12/J	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (dd, <i>J</i> =9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.99 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.11 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (q, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.85-2.79 (m, 3H).

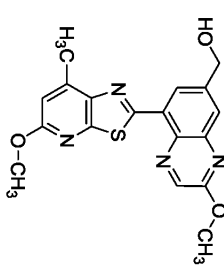
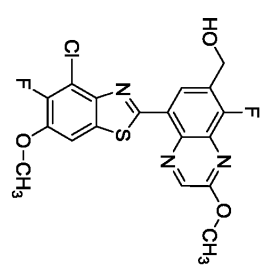
208		420.05	2.74/L	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.22 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).
209		629.05 (M ⁺ Na) ⁺	2.625/L	¹ H NMR (500MHz, 메탄올-d ₄) δ 9.23 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.26-7.09 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.35 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H).
210		406.1	1.23/H	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.14 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

211		363.0	2.633/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.97 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.14 (br s, 3H), 3.87 (br s, 3H), 2.78 (br s, 3H).
212		372.0	1.06/J	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.17 (s, 1H), 9.14 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).
213		539.20	2.542/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (br s, 1H), 9.01-8.94 (m, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 2H), 7.90 (br s, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 6.86 (br s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.47 (br s, 3H), 3.22 (br s, 2H), 2.73 (br s, 3H).

214		393.6	1.23/J	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.86 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=6.7, 1.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.02 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -146.29 (d, J=18.3 Hz, 1F), -160.18 (dd, J=18.3, 6.9 Hz, 1F).
215		410.0	1.45/J	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (376MHz, DMSO-d ₆) δ -136.60 (s, 1F).
216		404.05	2.289/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

217		385.10	2.341/K	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.25 (br s, 3H).
218		406.05	2.049/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (br s, 2H), 8.01-7.89 (m, 2H), 5.66 (br s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.09 (br s, 3H), 3.97 (br s, 3H).
219		382.15	2.228/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (br s, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 5.63 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.85 (br s, 2H), 4.11 (br s, 3H), 3.91 (br s, 3H), 2.76 (br s, 3H), 2.26 (br s, 3H).

220		390.15	1.957/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (br s, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.10 (br s, 3H), 3.98 (br s, 3H).
221		367.10	2.234/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.88 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).
222		372.10	1.851/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 3H), 5.62 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

223		369.15	2.010/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.62 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
224		424.15	2.106/L	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.87 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

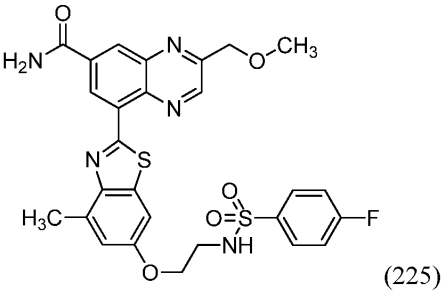
[5377]

[5378]

[5379]

실시예 225

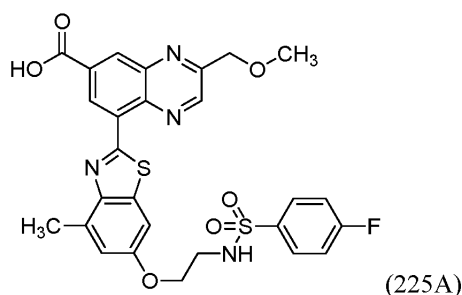
8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴놀살린-6-카르복스아미드



[5380]

[5381]

중간체 225A: 8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴놀살린-6-카르복실산



[5382]

[5383]

실시예 205 (223mg, 0.374 mmol)를 THF (10 mL) 및 물 (10 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 LiOH.H₂O (31.4 mg, 0.748 mmol)로 40℃에서 1시간 동안 처리하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 30 mL 및 물 10 mL에 이어서 1N HCl 2 mL의 (수성)을 첨가하여 희석하였다. 진탕 및 분리 후, 유기 상을 염수 10 mL로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 농축시켜 목적 생성물을 백색 고체 (145 mg, 63.9%)로서 수득하였다.

[5384]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.1, 5.4 Hz, 2H), 7.51-7.35 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.48 (br s, 3H), 3.22 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 1.939분, MS (ESI) m/z: 583.15 (M+H)⁺.

[5385]

실시예 225

[5386]

중간체 225A (30 mg, 0.051 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. NH₄Cl (8.26 mg, 0.154 mmol)을 첨가하고, 이어서 HATU (23.49 mg, 0.062 mmol) 및 DIEA (0.027 mL, 0.154 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 추가의 3 당량의 DIEA 및 NH₄Cl 및 1 당량의 HATU를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 조 물질을 조건 D에 의해 정제용 LC를 통해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 목적 생성물 (5.5 mg, 0.0095 mmol, 18.4%)을 수득하였다.

[5387]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (d, J=1.4 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.06 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 1.80분, MS (ESI) m/z: 582.15 (M+H)⁺.

[5388]

실시예 226 내지 228

[5389]

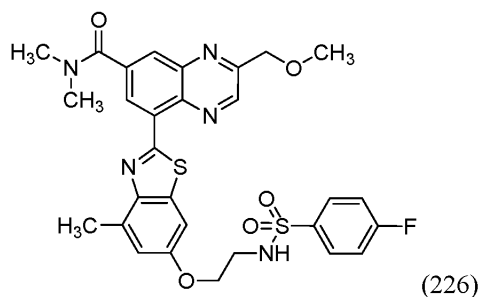
하기 추가의 실시예를 상기 실시예 225에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 분리하고, 특징화하였다.

[5390]

실시예 226

[5391]

8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)-N,N-디메틸퀴놀살리-6-카르복사미드



[5392]

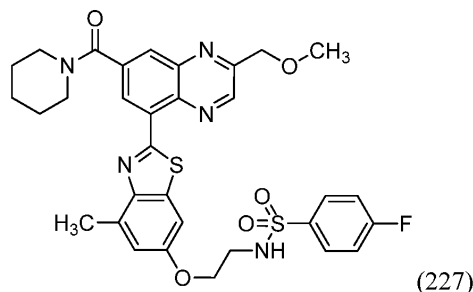
[5393]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (d, J=1.4 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.06 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.76 (s,

3H); LC-MS: 방법 L, RT = 1.80분, MS (ESI) m/z: 582.15 (M+H)⁺.

[5394] 실시예 227

[5395] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-(피페리딘-1-카르보닐)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드

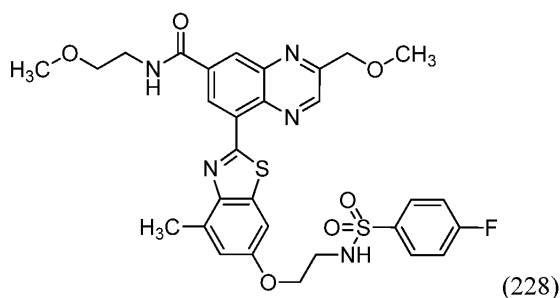


[5396]

[5397] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.88 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.72 (br s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.54 (br s, 2H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.27분, MS (ESI) m/z: 650.25 (M+H)⁺.

[5398] 실시예 228

[5399] 8-(6-(2-(4-플루오로페닐술폰아미도)에톡시)-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르복스아미드

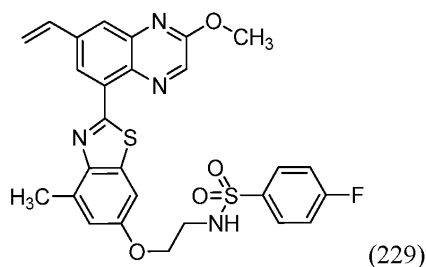


[5400]

[5401] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (d, J=1.7 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.71 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.06 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.55 (br s, 5H), 3.49 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.76 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 1.92분, MS (ESI) m/z: 640.20 (M+H)⁺.

[5402] 실시예 229

[5403] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[5404]

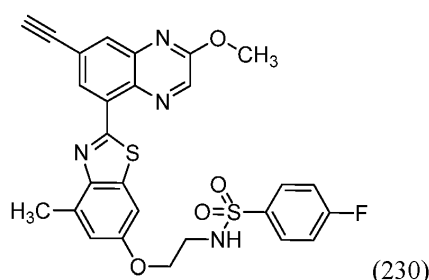
[5405] 교반용 막대가 충전된 바이알에, 실시예 199 (20 mg, 0.036 mmol), 포타슘 비닐 트리플루오로보레이트 (9.58 mg, 0.072 mmol), Cs₂CO₃ (35.0 mg, 0.107 mmol), (S)-BINAP (4.46 mg, 7.16 μmol) 및 PdOAc₂ (0.803 mg,

3.58 μmol)를 첨가하였다. DMF (1 mL)를 첨가하였다. 버블링 N_2 로 10분 동안 탈기한 후, 바이알을 밀봉하고, 120°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 10 mL 및 물 10 mL를 첨가하여 희석하였다. 분리한 후, 유기 상을 무수 Na_2SO_4 에 통과시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 C)에 의해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 229 (1.9 mg, 0.0034 mmol, 9.6%)를 수득하였다.

[5406] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.05 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.08 (dd, $J=17.6, 11.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.74 (s, 3H);); LC-MS: 방법 K, RT = 2.59분, MS (ESI) m/z : 559.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

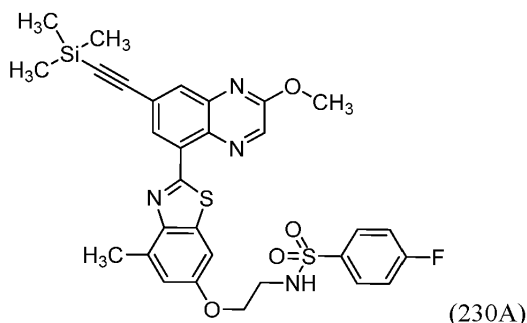
[5407] 실시예 230

[5408] N-(2-((2-(7-에틸닐-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[5409]

[5410] 중간체 230A: 4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-((트리메틸실릴)에틸닐)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[5411]

[5412] 마이크로웨이브 교반용 막대가 충전된 바이알에, 아세트니트릴 (1 mL)을 중 실시예 199 (20 mg, 0.036 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (1.856 mg, 7.16 μmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (6.82 mg, 0.014 mmol) 및 Cs_2CO_3 (29.1 mg, 0.089 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸닐트리메틸실란 (35.1 mg, 0.358 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 중에서 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔 칼럼, 0-50% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 중간체 230A를 황색 고체 (13.6 mg, 61.2%)로 수득하였다.

[5413] LC-MS: 방법 B, RT = 3.0분, MS (ESI) m/z : 621.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

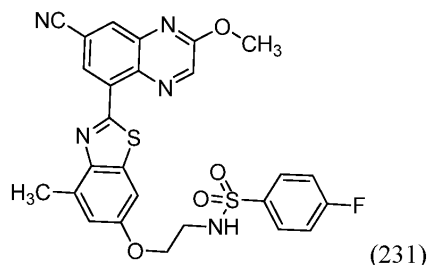
[5414] 실시예 230:

[5415] 중간체 230A (10 mg, 0.016 mmol)를 MeOH (0.5 mL)/DCM (0.5 mL) 중에 용해시키고, K_2CO_3 (1.113 mg, 8.05 μmol)로 1시간 동안 처리하였다. 고체를 여과하고, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS (방법 C)에 의해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (1.4 mg, 0.0025mmol, 16%)을 수득하였다.

[5416] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J=8.7, 5.4$ Hz, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.58분, MS (ESI) m/z : 549.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[5417] 실시예 231

[5418] N-(2-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[5419]

[5420] 실시예 199 (40 mg, 0.072 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19.66 mg, 0.021 mmol), DPPF (23.80 mg, 0.043 mmol), 디시아노아연 (8.40 mg, 0.072 mmol) 및 아연 (7.02 mg, 0.107 mmol)를 마이크로웨이브 바이알 내에서 NMP (1 mL) 중에 혼합하고, N_2 로 10분 동안 플러싱하였다. LCMS가 출발 물질의 소멸을 나타낼 때까지 (3 h), 생성된 혼합물을 120°C 에서 격렬한 교반 하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석한 다음, 물 및 염수로 세척하였다. Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 에틸 아세테이트 용액을 회전 증발에 의해 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS-HPLC, 방법 D에 의해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 231 (7.4 mg, 0.013 mmol, 18.8%)을 수득하였다.

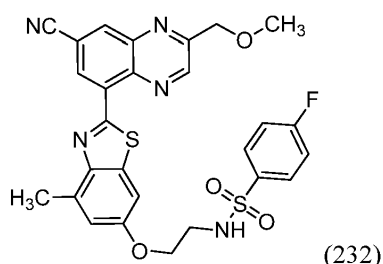
[5421] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.87 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.5, 5.5$ Hz, 3H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.05 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.205분, MS (ESI) m/z : 550.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[5422] 실시예 232 및 233

[5423] 실시예 232 및 233을 상기 실시예 231에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 분리하고, 특정화하였다.

[5424] 실시예 232

[5425] N-(2-((2-(7-시아노-2-(메톡시메틸)퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



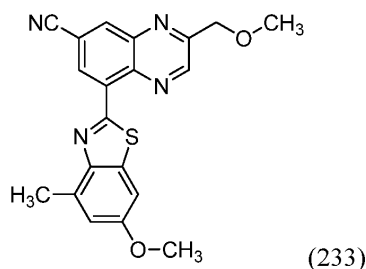
[5426]

[5427] 실시예 232를 실시예 200으로부터 제조하였다.

[5428] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 9.02 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.8, 5.2$ Hz, 3H), 7.44 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.05 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.23 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.074분, MS (ESI) m/z : 564.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[5429] 실시예 233

[5430] 8-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-(메톡시메틸)퀴녹살린-6-카르보니트릴



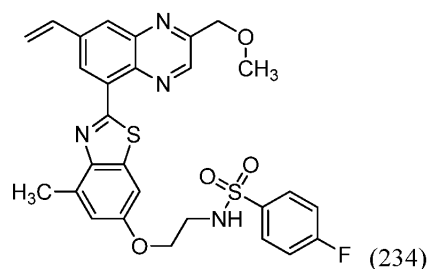
[5431]

[5432] 실시예 233을 실시예 201로부터 제조하였다.

[5433] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.28 (s, 1H), 9.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 6.99 (dd, J=2.6, 0.9 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: 방법 J, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 377.1 (M+H) $^+$.

[5434] 실시예 234

[5435] 4-플루오로-N-(2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠설폰아미드



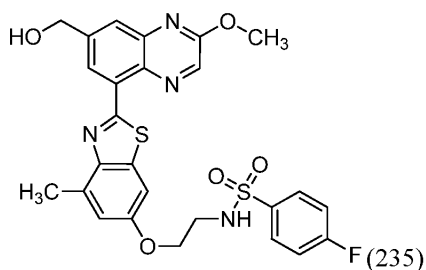
[5436]

[5437] 교반용 막대가 충전된 바이알에, 실시예 200 (40 mg, 0.070 mmol), 포타슘 비닐 트리플루오로보레이트 (18.70 mg, 0.140 mmol), Cs₂CO₃ (68.2 mg, 0.209 mmol), (S)-BINAP (17.39 mg, 0.028 mmol) 및 PdOAc₂ (3.13 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. DMF (1 mL)를 첨가하였다. 버블링 N₂로 10분 동안 탈기한 후, 바이알을 밀봉하고, 120°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 10 mL 및 물 10 mL를 첨가하여 희석하였다. 분리한 후, 유기 상을 Na₂SO₄에 통과시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 물질을 조건 D에 의해 정제용 LC/MS를 통해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 234 (10.6 mg, 0.018 mmol, 25.5%)를 수득하였다.

[5438] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 9.04 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.90 (dd, J=8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.13 (dd, J=17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.23 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.06 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.22 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.203분, MS (ESI) m/z: 565.15 (M+H) $^+$.

[5439] 실시예 235

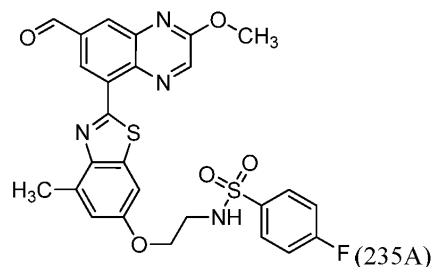
[5440] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠설폰아미드



[5441]

[5442]

중간체 235A: 4-플루오로-N-(2-((2-(7-포르밀-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[5443]

[5444]

과아이오딘산나트륨 (0.424 g, 1.983 mmol)을 THF (10 mL) 및 물 (3 mL) 중 실시예 229 (0.364 g, 0.661 mmol) 및 오스륨(VIII) 옥시드 (0.084 mL, 0.013 mmol)의 용액에 첨가하였다. 6시간 후, EtOAc의 물 및 30 mL 20 mL를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출한 다음, 합한 유기 상을 티오황산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 235A (0.319 g, 0.576 mmol, 87.2% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5445]

LC-MS: 방법 J, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 553.1 (M+H)⁺.

[5446]

실시예 235:

[5447]

중간체 235A (16 mg, 0.029 mmol)를 1,4-디옥산 (1 mL)/MeOH (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 NaBH₄ (2.191 mg, 0.058 mmol)로 30분 동안 처리하였다. 포화 NH₄Cl(수성)의 여러 방울을 첨가하여 반응물을 키텔하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 15 mL 및 물 10 mL를 첨가하여 회석하였다. 분리한 후, 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 조건 C에 의해 정제용 LC/MS를 통해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 235 (6.3 mg, 0.011 mmol, 39%)를 수득하였다.

[5448]

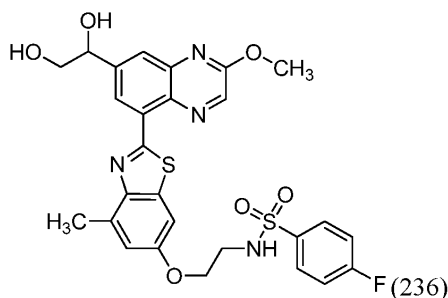
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.03 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.61 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.22 (q, J=5.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.046분, MS (ESI) m/z: 555.15 (M+H)⁺.

[5449]

실시예 236

[5450]

N-(2-((2-(7-(1,2-디히드록시에틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[5451]

[5452]

실시예 229 (7 mg, 0.013 mmol)를 아세톤 (1 mL)/물 (0.3 mL) 중에 현탁시켰다. 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (1.787 mg, 0.015 mmol)를 첨가하고, 이어서 OsO₄ (1.616 μl, 0.254 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날에, 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 EtOAc 5 mL 중에 용해시키고, 물 5 mL로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 조건 D에 의해 정제용 LC/MS를 통해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 236 (3.9 mg, 0.0064 mmol, 50%)을 수득하였다.

[5453]

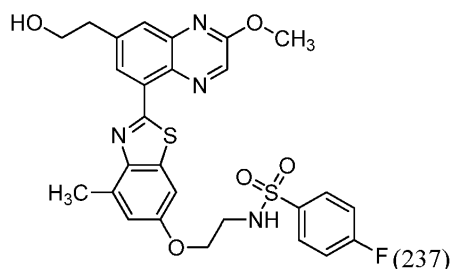
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 6.86 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.68 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.22 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 1.833분, MS (ESI) m/z: 585.20 (M+H)⁺.

[5454]

실시예 237

[5455]

4-플루오로-N-(2-((2-(7-(2-히드록시에틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[5456]

[5457]

0°C에서 N₂ 하에 THF (1 mL) 중 실시예 229 (20 mg, 0.036 mmol)의 용액에 BH₃.THF (0.036 mL, 0.036 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, EtOH/H₂O (2:1, 0.6 mL) 중 NaOH (2.91 mg, 0.073 mmol)를 첨가하고, 이어서 H₂O₂ (0.011 mL, 0.109 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 다음 날에, 소량의 포화 NH₄Cl (수성)를 첨가하여 반응물을 토크하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 15 mL 및 물 10 mL를 첨가하여 희석하였다. 분리한 후, 수성 층을 무수 Na₂SO₄에 통과시키고, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 조 생성물을 방법 B에 의해 정제용 HPLC를 통해 정제하고, 동결건조기로 건조시켜 실시예 237 (1.32 mg, 0.002 mmol, 5.9%)을 수득하였다.

[5458]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, 3H), 6.87 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.07 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H); LC-MS: 방법 J, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z: 569.1 (M+H)⁺.

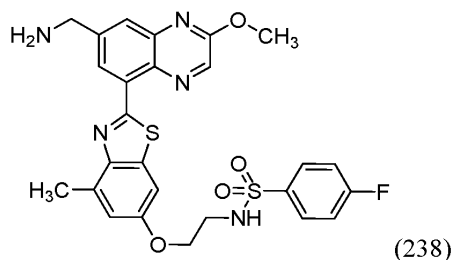
[5459]

실시예 238

[5460]

N-(2-((2-(7-(아미노메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰

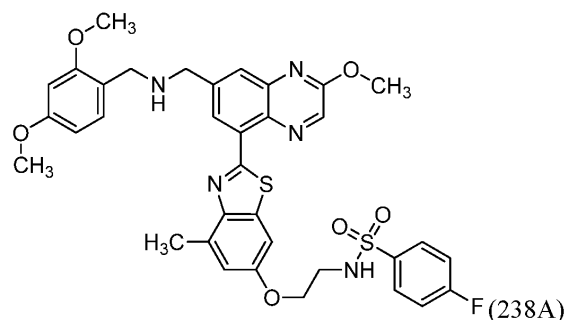
아미드



[5461]

[5462]

중간체 238A: N-(2-((2-(7-((2,4-디메톡시벤질)아미노)메틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤zen술폰아미드



[5463]

[5464]

중간체 235A (110 mg, 0.199 mmol)를 THF (2 mL) 중에 용해시키고, (2,4-디메톡시 페닐) 메탄아민 (133 mg, 0.796 mmol)과 혼합하였다. 아세트산 (0.114 mL, 1.991 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (93 mg, 0.438 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 30 mL를 첨가하여 희석하고, 포화 NaHCO₃(수성) 및 염수로 세척하고, 회전 증발기로 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (24g, 20분 중 30-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (79 mg, 0.092 mmol, 46.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[5465]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.1, 5.1 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.49-6.44 (m, 2H), 4.96 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.12-4.05 (m, 5H), 3.87-3.83 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 704.2 (M+H)⁺.

[5466]

실시예 238:

[5467]

중간체 238A (76 mg, 0.108 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 TFA (1 mL, 12.98 mmol)로 18시간 동안 처리하였다. 생성물이 존재하지 않음은 LCMS에 나타났다. 이어서, 혼합물을 마이크로웨이브 바이알로 옮기고, 100℃에서 2시간 동안 조사하였다. 이어서, 용매를 회전 증발기에서 제거하고, 잔류물을 소량의 DCM/MeOH 중에 용해시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC 조건 D에 의해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 238 (24 mg, 0.043 mmol, 40%)을 수득하였다.

[5468]

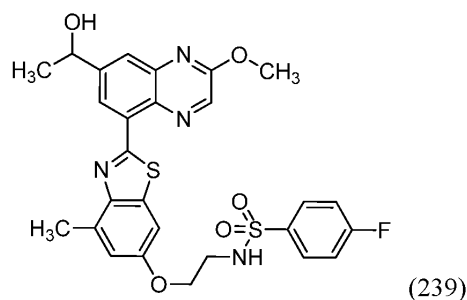
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 6.86 (br s, 1H), 4.09 (br s, 3H), 4.06 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.23 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.52 (br s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 1.617분, MS (ESI) m/z: 554.20 (M+H)⁺.

[5469]

실시예 239

[5470]

4-플루오로-N-(2-((2-(7-(1-히드록시에틸)-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤zen술폰아미드



[5471]

[5472]

중간체 235A (15 mg, 0.027 mmol)를 THF (2 mL) 중에 용해시키고, -78℃에서 에테르 중 CH_3MgBr (0.018 mL, 0.054 mmol)로 처리하였다. 첨가한 후, 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 소량의 NH_4Cl (포화, 수성)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 물의 EtOAc 및 5 mL 10 mL를 묶은 반응 혼합물에 첨가하였다. 분리한 후, 유기상을 Na_2SO_4 에 통과시키고, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 239 (1.6 mg, 0.0027 mmol, 10%)를 수득하였다.

[5473]

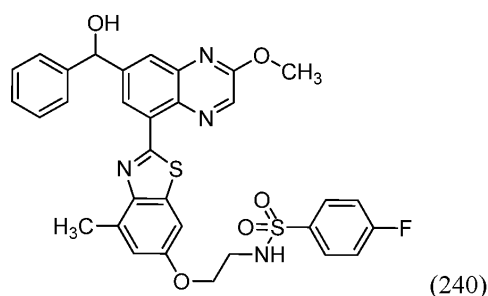
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 3H), 6.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.49 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 K, RT = 2.119분, MS (ESI) m/z : 569.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[5474]

실시예 240

[5475]

4-플루오로-N-(2-((2-(7-(히드록시(페닐)메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[5476]

[5477]

실시예 240을 실시예 239의 절차에 따라 제조하였다.

[5478]

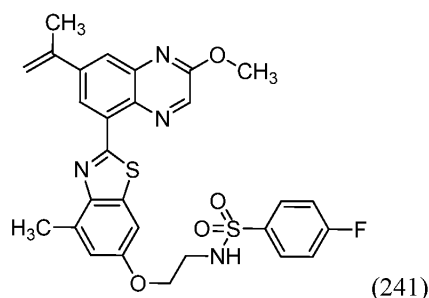
^1H NMR (500MHz, $\text{클로로포름}-d$) δ 8.83 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.51 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.31 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.51 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.380분, MS (ESI) m/z : 631.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[5479]

실시예 241

[5480]

4-플루오로-N-(2-((2-(2-메톡시-7-(프로프-1-엔-2-일)퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[5481]

[5482]

실시예 199 (42.5 mg, 0.076 mmol)를 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중에 용해시키고, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (25.6 mg, 0.152 mmol)과 혼합하였다. Na_2CO_3 (1 mL, 2.000 mmol)을 첨가하고, 이어서 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (6.21 mg, 7.60 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 중에서 120 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 15 mL 및 물 10 mL를 첨가하여 희석하였다. 분리한 후, 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 회전 증발기에서 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (4g 실리카 칼럼, 0-50% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하여 실시예 241 (22 mg, 0.035 mmol, 46.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[5483]

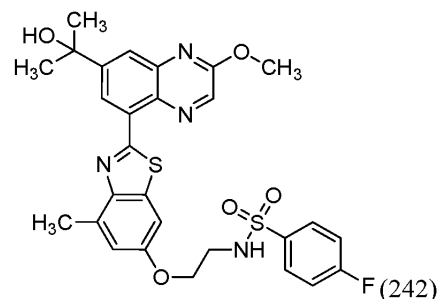
^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.13 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.03 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.09 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.44 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z : 565.1 (M+H) $^+$.

[5484]

실시예 242

[5485]

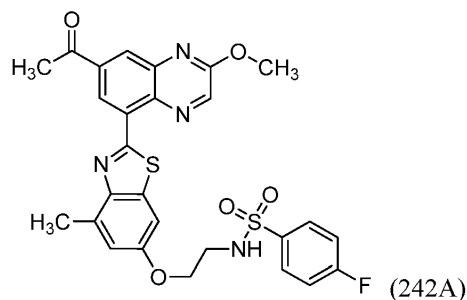
4-플루오로-N-(2-((2-(7-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[5486]

[5487]

중간체 242A: N-(2-((2-(7-아세틸-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-4-플루오로벤젠술폰아미드



[5488]

[5489]

과아이오딘산나트륨 (22.73 mg, 0.106 mmol)을 THF (1 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 실시예 241 (20 mg, 0.035 mmol), 사산화오스륨 (5.56 μl , 0.708 μmol)의 용액에 첨가하고, 6시간 동안 교반하였다. EtOAc의 물 및 20 mL 10 mL를 첨가하였다. 분리한 후, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출한 다음, 합한 유기 상을 티오황산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 242A (20.07

mg, 0.035 mmol, 100% 수율)를 생성물로서 수득하였다.

[5490] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 566.8 (M+H)⁺.

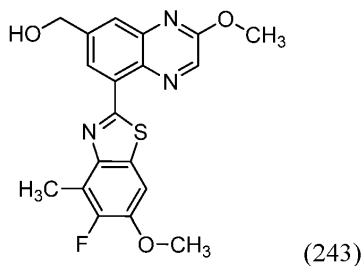
[5491] 실시예 242:

[5492] 중간체 242A (20 mg, 0.035 mmol)를 THF (2 mL) 중에 N₂ 하에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. CH₃MgBr (0.047 mL, 0.141 mmol)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 소량의 NH₄Cl (포화 수성)을 첨가하여 반응물을 키펀하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 10 mL 및 물 10 mL를 첨가하여 희석하였다. 분리한 후, 유기 상을 농축하고, 조건 D를 사용하여 정제용 LC/MS를 통해 정제하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 242 (2.4 mg, 0.0038 mmol, 11%)를 수득하였다.

[5493] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.00 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.85 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.04 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.60 (s, 6H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.183분, MS (ESI) m/z: 583.2 (M+H)⁺.

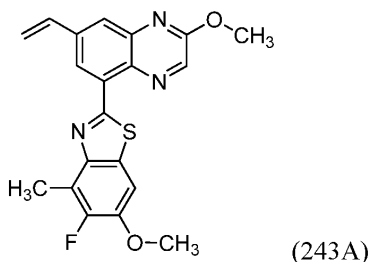
[5494] 실시예 243

[5495] (8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴놀살린-6-일) 메탄올



[5496]

[5497] 중간체 243A: 5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-비닐퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸

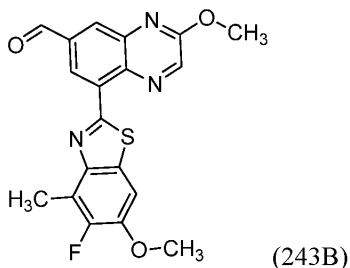


[5498]

[5499] 중간체 243A를 실시예 234의 절차에 따라 제조하였다.

[5500] LC-MS: 방법 J, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z: 382.1 (M+H)⁺.

[5501] 중간체 243B: 8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴놀살린-6-카르보알데히드



[5502]

[5503] 중간체 243B를 중간체 235A의 절차에 따라 제조하였다.

[5504] LC-MS: 방법 J, RT = 0.86분, MS (ESI) m/z: 384.1 (M+H)⁺.

[5505] 실시예 243:

[5506] 실시예 243을 실시예 235의 절차에 따라 제조하였다.

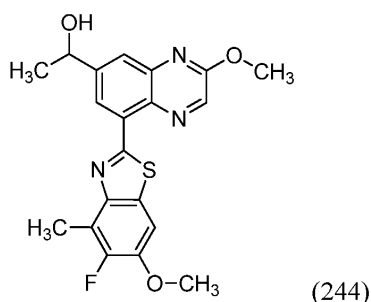
[5507] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J=3.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.01 (br s, 1H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.059분, MS (ESI) m/z: 386.15 (M+H)⁺.

[5508] 실시예 244 내지 246

[5509] 실시예 244 내지 246을 실시예 239에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[5510] 실시예 244

[5511] 1-(8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일) 에탄올

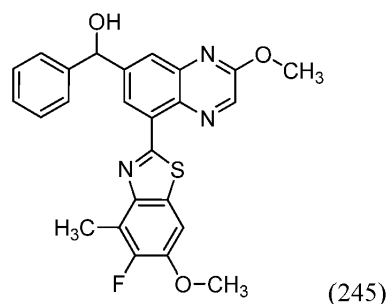


[5512]

[5513] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.69 (br s, 3H), 1.49 (d, J=5.8 Hz, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.234분, MS (ESI) m/z: 400.15 (M+H)⁺.

[5514] 실시예 245

[5515] (8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일) (페닐)에탄올

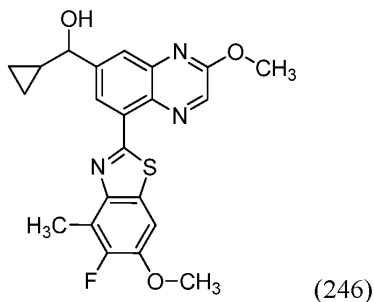


[5516]

[5517] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.35 (br s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.428분, MS (ESI) m/z: 462.20 (M+H)⁺.

[5518] 실시예 246

[5519] 시클로프로필 (8-(5-플루오로-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올

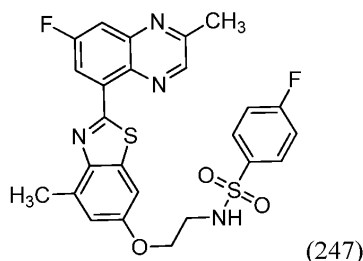


[5520]

[5521] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.69 (br s, 3H), 1.28-1.11 (m, 1H), 0.59-0.43 (m, 4H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.324분, MS (ESI) m/z: 426.15 (M+H) $^+$.

[5522] 실시예 247

[5523] 4-플루오로-N-(2-((2-(7-플루오로-2-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)벤젠술폰아미드



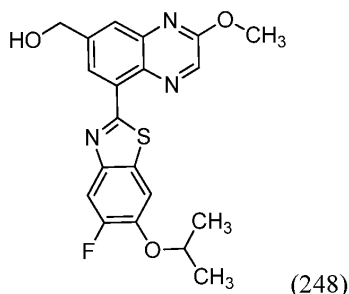
[5524]

[5525] 실시예 247을 부산물을 실시예 207의 합성으로부터 분리시켰다.

[5526] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 8.86 (s, 1H), 8.80 (dd, J=9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.73 (dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.11 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.45 (q, J=5.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); LC-MS: 방법 J, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 527.1 (M+H) $^+$.

[5527] 실시예 248

[5528] (8-(5-플루오로-6-이소프로폭시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-일)메탄올



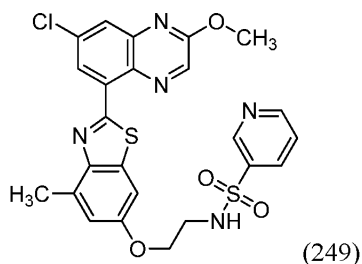
[5529]

[5530] 실시예 248을 실시예 199에 기재된 절차에 따라 중간체 I-35로부터 제조하였다.

[5531] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.92 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.80 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.72 (dt, J=12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.1 Hz, 6H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.16분, MS (ESI) m/z: 399.95 (M+H) $^+$.

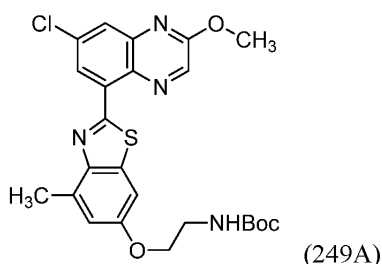
[5532] 실시예 249

[5533] N-(2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)피리딘-3-술폰아미드



[5534]

[5535] 중간체 249A: tert-부틸 (2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트

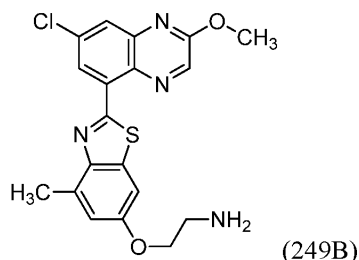


[5536]

[5537] 중간체 249A를 실시예 199에 기재된 절차에 따라 중간체 I-28 및 중간체 I-5D로부터 제조하였다.

[5538] LC-MS: 방법 J, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 501.1 (M+H)⁺.

[5539] 중간체 249B: 2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄아민, TFA 염



[5540]

[5541] 중간체 249A (237 mg, 0.473 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 TFA (1 mL, 12.98 mmol)로 1시간 동안 처리하였다. 1시간 후, 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 DCM (3x)과 공증발시켰다. 잔류물을 진공 하에 건조시키고, 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[5542] LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 400.7 (M+H)⁺.

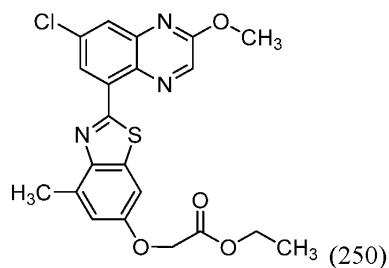
[5543] 실시예 249:

[5544] 중간체 249B (20 mg, 0.050 mmol)를 DCM (4 mL) 중에 현탁시켰다. 피리딘-3-술폰일 클로라이드 히드로클로라이드 (16.02 mg, 0.075 mmol)를 첨가하고, 이어서 DIEA (0.035 mL, 0.200 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 조건 C를 사용하여 정제하여 실시예 249 (3.5 mg, 0.0064, 13%)를 수득하였다.

[5545] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.81 (dd, J=4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.26 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.22 (dt, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.70 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.554분, MS (ESI) m/z: 542.15 (M+H)⁺.

[5546] 실시예 250

[5547] 에틸 2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세테이트



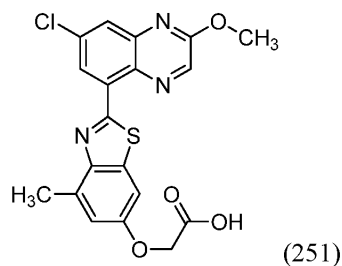
[5548]

[5549] 실시예 250을 실시예 199에 기재된 절차에 따라 중간체 I-28 및 중간체 I-39로부터 제조하였다.

[5550] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.834분, MS (ESI) m/z: 444.10 (M+H) $^+$.

[5551] 실시예 251

[5552] 2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세트산



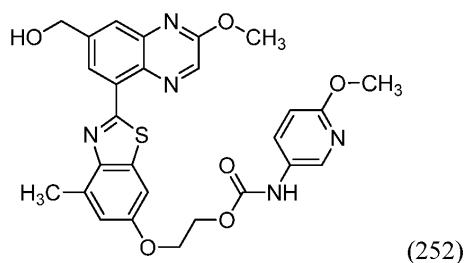
[5553]

[5554] 실시예 251은 250의 정제 동안 분리된 추가의 생성물이었다.

[5555] ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.398분, MS (ESI) m/z: 416.05 (M+H) $^+$.

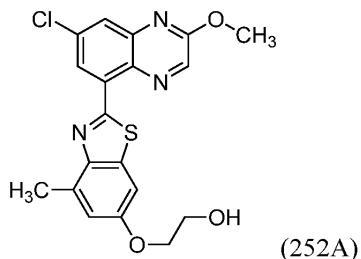
[5556] 실시예 252

[5557] 2-((2-(7-(히드록시메틸)-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트



[5558]

[5559] 중간체 252A: 2-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올

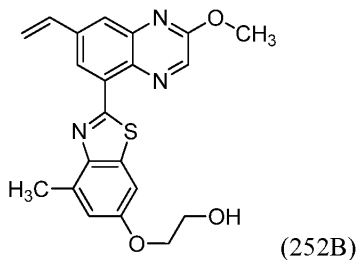


[5560]

[5561] 실시예 250 (230 mg, 0.518 mmol)을 1,4-디옥산 (5 mL) 중에 용해시키고, N₂ 하에 0℃로 냉각시켰다. 혼합물을 LiBH₄ (16.93 mg, 0.777 mmol)로 실온에서 18시간 동안 처리하였다. 다음 날에 아침, 소량의 포화 NH₄Cl (수성)을 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 50 mL 및 물 20 mL를 첨가하여 희석하였다. 진탕 및 분리 후, EtOAc 30 mL를 추출물 수성 상에 사용하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 252A를 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[5562] LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 402.1 (M+H)⁺.

[5563] 중간체 252B: 2-((2-(2-메톡시-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올

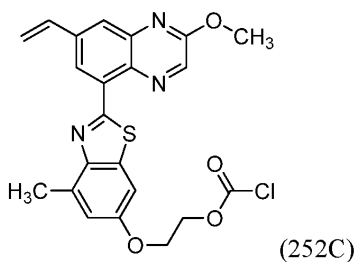


[5564]

[5565] 중간체 252B를 실시예 229에 기재된 절차에 따라 중간체 252A로부터 제조하였다.

[5566] LC-MS: 방법 J, RT = 0.81분, MS (ESI) m/z: 394.1 (M+H)⁺.

[5567] 중간체 252C: 2-((2-(2-메톡시-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 카르보노클로리데이트

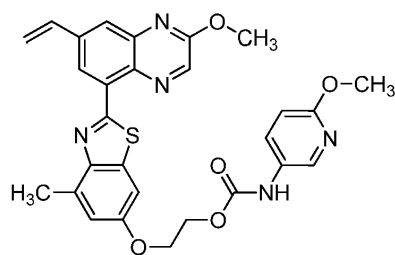


[5568]

[5569] 톨루엔 중 포스젠 (0.922 mL, 1.398 mmol)을 무수 THF (10 mL) 중에 용해시킨 중간체 252B (110 mg, 0.280 mmol)에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기에 의해 제거하고, 잔류물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[5570] LC-MS: 방법 J, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 456.1 (M+H)⁺.

[5571] 중간체 252D: 2-((2-(2-메톡시-7-비닐퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트



(252D)

[5572]

[5573]

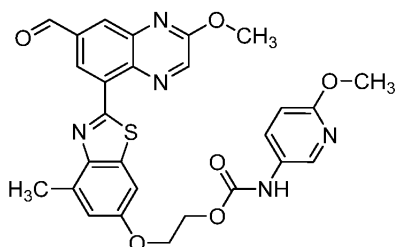
중간체 252C (30 mg, 0.066 mmol)를 DCM (1 mL) 중 DIEA (0.046 mL, 0.263 mmol)와 혼합하고, 6-메톡시피리딘-3-아민 (24.51 mg, 0.197 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 다음 날에, 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 실리카 칼럼, 0-100% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하고, 생성물을 정제용 HPLC에 의해 방법 B를 사용하여 다시 정제하고, 동결건조기에서 건조시켜 중간체 252D (5.6 mg, 10.30 μ mol, 15.66% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5574]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 544.1 (M+H)⁺.

[5575]

중간체 252E: 2-((2-(7-포르밀-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트



(252E)

[5576]

[5577]

중간체 252E를 중간체 235A에 기재된 절차에 따라 중간체 252D로부터 제조하였다.

[5578]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 545.8 (M+H)⁺.

[5579]

실시예 252:

[5580]

실시예 252를 실시예 235에 기재된 절차에 따라 중간체 252E로부터 제조하였다.

[5581]

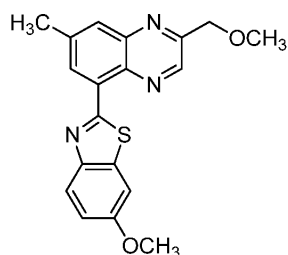
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.91 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.61 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 1.955분, MS (ESI) m/z: 548.2 (M+H)⁺.

[5582]

실시예 253

[5583]

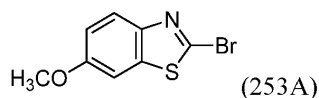
6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-yl)벤조[d]티아졸



(253)

[5584]

[5585] 중간체 253A: 2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸



[5586]

[5587] 아세트니트릴 (1 mL) 중 브로민화구리 (II) (149 mg, 0.666 mmol)의 흑색 용액에 t-부틸 니트라이트 (0.095 mL, 0.721 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이어서 6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (100mg, 0.555 mmol)을 첨가하였다. 벤조티아졸의 첨가 시 즉각적 버블링 및 온화한 발열이 관찰되었다. 3시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 적색빛 갈색 고체로 농축시켰다. 조 물질을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (20분에 걸쳐 0-15% EtOAc/Hex, 12 g 실리카 겔 카트리지, 5%의 생성물)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 253A (84 mg, 0.344 mmol, 62.0% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[5588] LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 244.0, 246.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (1H CDCl₃ 하), 7.09 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)

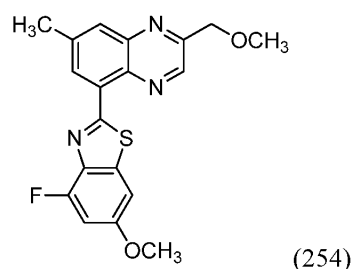
[5589] 실시예 253:

[5590] 중간체 I-2 (19.2 mg, 0.061 mmol) 및 중간체 253A (15.78 mg, 0.065 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.82 mg, 3.45 μmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 10분 동안 폭기하여 탈기하였다. 이어서, 탄산나트륨 (9.14 mg, 0.086 mmol)을 첨가하고, 이어서 물 (0.100 mL)을 첨가하고, 용액을 추가로 추가의 5분 동안 탈기하였다. 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 40-80%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 253 (6.7 mg, 0.019 mmol, 43.8% 수율)을 수득하였다.

[5591] LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 353.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (1H CDCl₃ 하), 7.09 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

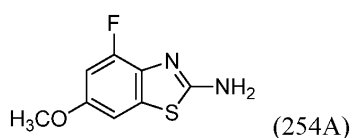
[5592] 실시예 254

[5593] 4-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5594]

[5595] 중간체 254A: 4-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



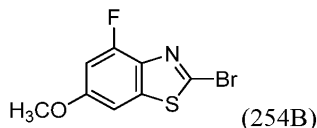
[5596]

[5597] 아세트니트릴 (5.314 mL) 중 2-플루오로-4-메톡시아닐린 (150mg, 1.063 mmol)의 용액에 티오시아나암모늄 (121 mg, 1.594 mmol)을 첨가하였다. 완전히 용매화될 때까지, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (414 mg, 1.063 mmol)를 실온에서 첨가하여 용액이 밝은 황색을 띠도록 유도하고, 고체를 침전시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였으며, 그 시점에 LCMS는 전환이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 (24g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 20분에 걸쳐 0-10% DCM/MeOH)을 사용하여 정제하여 중간체 254A (101 mg, 0.510 mmol, 47.9%

수율)를 수득하였다.

[5598] LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z: 199.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.01 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=12.4, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 2H).

[5599] 중간체 254B: 4-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



[5600]

[5601] 아세트니트릴 (1 mL) 및 THF (2 mL) 중에 용매화된 브로민화구리 (II) (125 mg, 0.560 mmol) 및 중간체 254A (101mg, 0.510 mmol)의 암녹색 용액에 t-부틸 니트라이트 (0.088 mL, 0.662 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 1.0 M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (20분에 걸쳐 0-10% EtOAc/Hex, 24 g 실리카 겔 카트리지-5%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 254B (63 mg, 0.240 mmol, 47.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5602] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 262.0, 264.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.05 (dd, J=2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=11.6, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

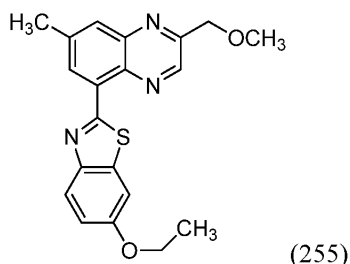
[5603] 실시예 254:

[5604] 중간체 I-2 (19.2 mg, 0.061 mmol) 및 중간체 254B (14.68 mg, 0.056 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.82 mg, 3.45 μmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 버블링하여 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 탄산나트륨 (H₂O 중 2.0 M) (100 μL, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 추가로 추가의 5분 동안 탈기하였다. 마이크로웨이브 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 Et₂O로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 이스코 (24g, 0-50% EtOAc/Hex, 18분 - 10%의 회수된 SM, 20%의 생성물)에 의해 정제하였다. 실시예 254 (2.2 mg, 5.78 μmol, 13.40% 수율)를 밝은 황색 고체로서 단리시켰다.

[5605] LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 370.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.09 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H CDCl₃ 하), 6.88 (dd, J=11.8, 2.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

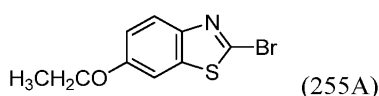
[5606] 실시예 255

[5607] 6-에톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5608]

[5609] 중간체 255A: 2-브로모-6-에톡시벤조[d]티아졸



[5610]

[5611] 아세트니트릴 (1 mL) 중 브로민화구리 (II) (138 mg, 0.618 mmol)의 용액에 t-부틸 니트라이트 (0.088 mL, 0.669 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이어서 6-에톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (100mg, 0.515 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 45분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl에

이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 (24g, 0-15% EtOAc/Hex)에 의해 정제하였다. 실시예 255A (62 mg, 0.240 mmol, 46.7% 수율)를 담갈색 고체로서 단리시켰다.

[5612] LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 258.2, 260.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 4.09 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H).

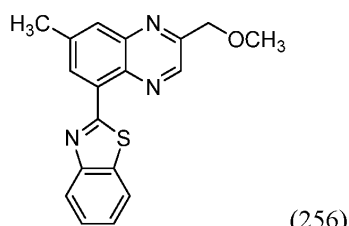
[5613] 실시예 255:

[5614] 중간체 I-2 (19.2 mg, 0.061 mmol) 및 중간체 255A (16.69 mg, 0.065 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (2.82 mg, 3.45 μmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 버블링하여 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 탄산나트륨 (H_2O) (100 μL 중 2.0 M, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 추가로 추가의 5분 동안 탈기하였다. 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C로 마이크로웨이브 중 30분동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 50-90%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 255 (5.4 mg, 0.015 mmol, 34.3% 수율)를 수득하였다.

[5615] LC-MS: 방법 H, RT = 1.38분, MS (ESI) m/z: 366.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (1H CDCl_3 하), 7.09 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

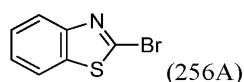
[5616] 실시예 256

[5617] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5618]

[5619] 중간체 256A: 2-브로모-6-에톡시벤조[d]티아졸



[5620]

[5621] 아세트니트릴 (1 mL) 중 브로민화구리 (II) (134mg, 0.600 mmol)의 용액에 실온에서 벤조[d]티아졸-2-아민 (100mg, 0.666 mmol)을 첨가하였다. t-부틸 니트라이트 (0.106 mL, 0.800 mmol)를 이어서 첨가하였다. 버블링이 즉시 관찰되었다. 30분 후, EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (20분에 걸쳐 0-5% EtOAc/Hex, 24 g 실리카 겔 카트리지 - 2.5%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 256A (80 mg, 0.374 mmol, 56.1% 수율)를 분홍색 오일로서 수득하였다.

[5622] LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 214.0, 216.0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 2H).

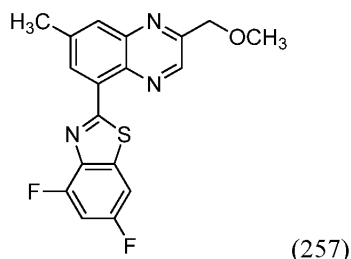
[5623] 실시예 256:

[5624] 중간체 I-2 (19.2 mg, 0.061 mmol) 및 중간체 256A (10.0 mg, 0.047 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (3.05 mg, 3.74 μmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 버블링하여 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 탄산나트륨 (H_2O) (100 μL 중 2.0 M, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 추가로 추가의 5분 동안 탈기하였다. 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-90%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 256 (3.2 mg, 0.008 mmol, 34.3% 수율)을 수득하였다.

[5625] LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 322.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

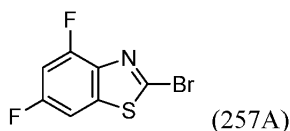
[5626] 실시예 257

[5627] 4,6-디플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5628]

[5629] 중간체 257A: 2-브로모-4,6-디플루오로벤조[d]티아졸



[5630]

[5631] 아세트니트릴 (1 mL) 중 브로민화구리 (II) (144 mg, 0.645 mmol)의 흑색 용액에 t-부틸 니트라이트 (0.092 mL, 0.698 mmol)에 이어서 4,6-디플루오로벤조[d]티아졸-2-아민 (100mg, 0.537 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하였다. 40분, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 조 물질을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (18분에 걸쳐 0-15% EtOAc/Hex, 12 g 실리카 겔 카트리지)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 중간체 257A (126 mg, 0.504 mmol, 94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5632] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 없음 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.03 (td, J=9.6, 2.2 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (클로로포름-d) δ -85.7, -91.7

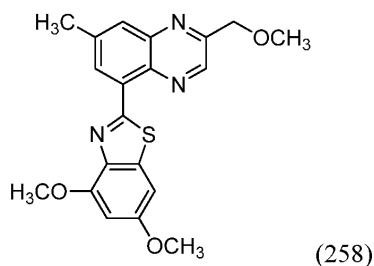
[5633] 실시예 257:

[5634] 중간체 I-2 (15.1 mg, 0.048 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.61 mg, 3.20 μmol) 및 중간체 257A (10mg, 0.040 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. 탄산나트륨 (H₂O) (100 μL 중 2.0 M, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-85%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 257 (8.3 mg, 0.021 mmol, 52.3% 수율)을 수득하였다.

[5635] LC-MS: 방법 H, RT = 1.41분, MS (ESI) m/z: 358.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.51 (t, J=9.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

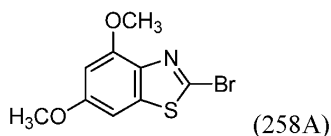
[5636] 실시예 258

[5637] 4,6-디메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5638]

[5639] 중간체 258A: 2-브로모-4,6-디메톡시벤조[d]티아졸



[5640]

[5641] 아세트니트릴 (1 mL) 중 브로민화구리 (II) (127 mg, 0.571 mmol)의 용액에 실온에서 4,6-디메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (100mg, 0.476 mmol)을 첨가하였다. 이어서, t-부틸 니트라이트 (0.082 mL, 0.618 mmol)를 실온에서 적가하고, 즉각적으로 버블링하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (35분에 걸쳐 0-30% EtOAc/Hex, 12 g 실리카 겔 카트리지)에 의해 정제하였다. 백색 고체로서의 중간체 258A (56 mg, 0.204 mmol, 43% 수율).

[5642] LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 274.0, 276.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

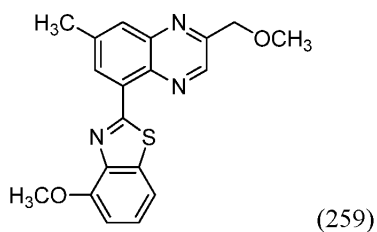
[5643] 실시예 258:

[5644] 중간체 I-2 (13.8 mg, 0.044 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.38 mg, 2.92 μmol) 및 중간체 258A (10mg, 0.036 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. 탄산나트륨 (H₂O) (100 μL 중 2.0 M, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-85%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 258 (6.4 mg, 0.015 mmol, 41.9% 수율)을 수득하였다.

[5645] LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 382.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

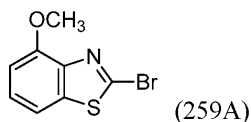
[5646] 실시예 259

[5647] 4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5648]

[5649] 중간체 259A: 2-브로모-4-메톡시벤조[d]티아졸



[5650]

[5651] 브로민화구리 (II) (112 mg, 0.499 mmol) 및 4-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민 (100 mg, 0.555 mmol)을 아세트니트릴 (1 mL) 중에 용매화하였다. t-부틸 니트라이트 (0.081 mL, 0.610 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 조 물질을 농축시키고, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (20분에 걸쳐 0-10% EtOAc/Hex, 24 g 실리카 겔 카트리지)에 의해 정제하여 중간체 259A (68 mg, 0.279 mmol, 50.2% 수율)를 수득하였다.

[5652] LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 242.0. 244.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.39-7.36 (m, 2H), 6.92 (dd, J=6.2, 2.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

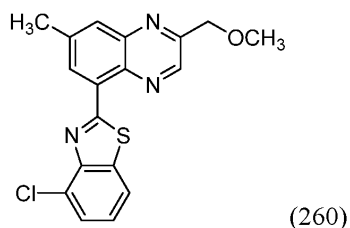
[5653] 실시예 259:

[5654] 중간체 I-2 (15.4 mg, 0.049 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.68 mg, 3.28 μmol) 및 중간체 259A (10 mg, 0.041 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. 탄산나트륨 (H₂O) (100 μL 중 2.0 M, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-85%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 259 (4.1 mg, 0.012 mmol, 28.5% 수율)를 수득하였다.

[5655] LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 352.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

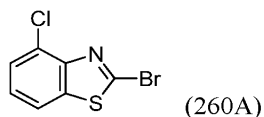
[5656] 실시예 260

[5657] 4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5658]

[5659] 중간체 260A: 2-브로모-4-클로로벤조[d]티아졸



[5660]

[5661] 브로민화구리 (II) (134 mg, 0.600 mmol) 및 4-클로로벤조[d]티아졸-2-아민 (100mg, 0.542 mmol)을 아세트니트릴 (1 mL) 및 THF (1 mL) 중에 용매화하였다. 이어서, t-부틸 니트라이트 (0.086 mL, 0.650 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 조 물질을 농축시키고, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (20분에 걸쳐 0-5% EtOAc/Hex, 24 g 실리카 겔 카트리지, 2.5%의 생성물.)에 의해 정제하여 중간체 260A (88 mg, 0.279 mmol, 65.4% 수율)를 수득하였다.

[5662] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 248.0. 250.0, 252.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H).

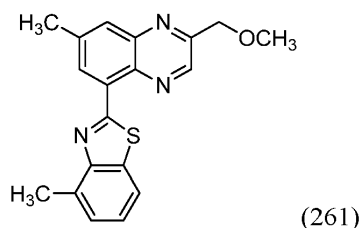
[5663] 실시예 260:

[5664] 중간체 I-2 (15.1 mg, 0.048 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.63 mg, 3.22 μmol) 및 중간체 260A (10 mg, 0.040 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. 탄산나트륨 (H₂O) (100 μL 중 2.0 M, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-85%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 260 (4.6 mg, 0.012 mmol, 30.5% 수율)을 수득하였다.

[5665] LC-MS: 방법 H, RT = 1.44분, MS (ESI) m/z: 356.0, 358.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

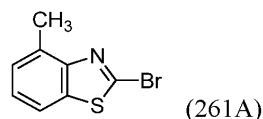
[5666] 실시예 261

[5667] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸



[5668]

[5669] 중간체 261A: 2-브로모-4-메틸벤조[d]티아졸



[5670]

[5671] 브로민화구리 (II) (122 mg, 0.546 mmol) 및 2-브로모-4-메틸벤조[d] 티아졸 (100mg, 0.609 mmol)을 아세트니트릴 (1 mL) 및 THF (1 mL) 중에 용매화시켰다. 이어서, t-부틸 니트라이트 (0.096 mL, 0.728 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 조 물질을 농축시키고, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (20분에 걸쳐 0-5% EtOAc/Hex, 24 g 실리카 겔 카트리지, 2.5%의 생성물.)에 의해 정제하여 중간체 261A (88 mg, 0.386 mmol, 63.6% 수율)를 수득하였다.

[5672] LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z: 227.9, 229.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.64 (dt, J=7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).

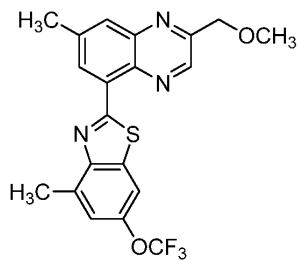
[5673] 실시예 261:

[5674] 중간체 I-2 (16.7 mg, 0.053 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.53 mg, 3.10 μmol) 및 중간체 261A (10 mg, 0.044 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. 탄산나트륨 (H₂O) (100 μL 중 2.0 M, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 55-85%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 261 (4.5 mg, 0.013 mmol, 29.1% 수율)을 수득하였다.

[5675] LC-MS: 방법 H, RT = 1.52분, MS (ESI) m/z: 336.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.38 (d, J=3.9 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

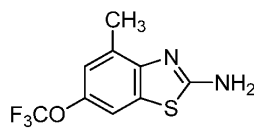
[5676] 실시예 262

[5677] 2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸-6-(트리플루오로메톡시)벤조[d]티아졸



(262)

[5678]
[5679] 중간체 262A: 4-메틸-6-(트리플루오로메톡시)벤조[d]티아졸-2-아민

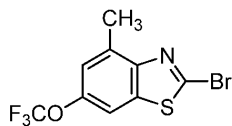


(262A)

[5680]
[5681] 아세트니트릴 (3.924 mL) 중 2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)아닐린 (150mg, 0.785 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (90 mg, 1.177 mmol)에 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (306 mg, 0.785 mmol)를 반응 혼합물이 밝은 황색의 불균질 현탁액이 될 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 13 시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 밝은 황색 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 조 혼합물을 이스코 (24g 칼럼, 0-70% EtOAc/Hex, 18 분, 37%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 262A (112 mg, 0.451 mmol, 57.5% 수율)를 백색 분말로서 수득하였다.

[5682] LC-MS: 방법 H, RT = 1.03분, MS (ESI) m/z: 249.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.32 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.24 (br. s., 2H), 2.57 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -58.12 (s, 1F).

[5683] 중간체 262B: 2-브로모-4-메틸-6-(트리플루오로메톡시)벤조[d]티아졸



(262B)

[5684]
[5685] 브로민화구리 (II) (100mg, 0.479 mmol) 및 중간체 262A (108mg, 0.435 mmol)를 아세트니트릴 (2 mL) 중에 용매화시켰다. 이어서, t-부틸 니트라이트 (0.075 mL, 0.566 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 조 물질을 농축시키고, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (20분에 걸쳐 0-5% EtOAc/Hex, 24 g 실리카 겔 카트리지, 2.5%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 262B (124 mg, 0.386 mmol, 91% 수율)를 수득하였다.

[5686] LC-MS: 방법 H, RT = 1.42분, MS (ESI) m/z: 312.0, 314.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.73 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -57.93 (s, 1F).

[5687] 실시예 262:

[5688] 중간체 I-2 (15.7 mg, 0.050 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.72 mg, 3.33 μmol) 및 중간체 262B (13 mg, 0.042 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용매화시켰다. 탄산나트륨 (H₂O 중 2.0 M) (100 μL, 0.200 mmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 55-100%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 262 (5.9 mg, 0.014 mmol, 33.4% 수율)를 수득하였다.

[5689] LC-MS: 방법 H, RT = 1.56분, MS (ESI) m/z: 420.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 9.10 (s, 1H),

8.91 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

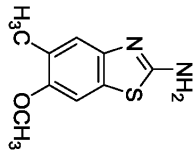
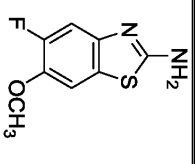
[5690] 2-아미노벤조티아졸의 제조

[5691] 하기 2-아미노벤조티아졸을 상기 기재된 실시예와 유사한 하기 일반적 절차에 따라 제조하였다:

[5692] 적절하게 치환된 아닐린 (1.0 당량)을 아세트니트릴 (0.2 M) 중에 용매화하였다. 이 혼합물에 티오시안산암모늄 (1.3 당량)에 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (1.0 당량)를 첨가하였다. 실온에서 설계한 양의 시간 동안 교반되게 한 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 물질을 수득하였다.

중간체	구조	시간	수율	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS 체류 시간 (분) 방법 H	NMR
263A		3 d	80%	231.1	0.95	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.26 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (t, J=74.8 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 2H), 2.40 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -81.04 (s, 1F).
265A		7 d	24%	233.3, 235.1	1.04	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD-d) δ 7.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

266A		16 h	72%	203.0 205.0	0.94	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.37 (dd, J=8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H).
269A		16 h	77%	217.1	0.89	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.24 (dd, J=9.6, 6.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J=1.1 Hz, 3H).
270A		16 h	64%	199.1	0.74	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 6.96 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).
271A		16 h	73%	229.1	0.79	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J=1.1 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H).

276A		16 h	67%	195.2	0.66	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.33 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.97 (br. s., 2H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
277A		4 d	49%	199.1	0.56	¹ H NMR (400MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

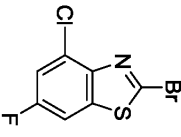
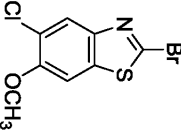
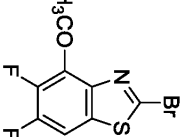
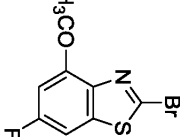
[5695]

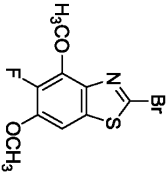
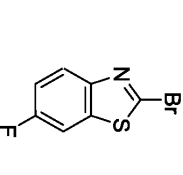
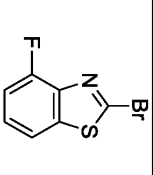
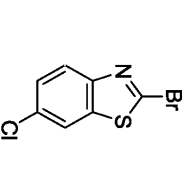
[5696] 2-브로모벤조티아졸의 제조

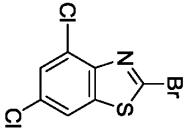
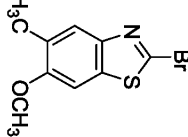
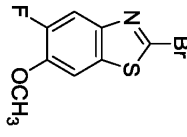
[5697] 하기 2-브로모벤조티아졸을 상기에 기재된 실시예와 유사한 일반적 절차에 따라 제조하였다:

[5698] 적절하게 치환된 2-아미노벤조티아졸 (1.0 당량)을 아세토니트릴 (0.2 M) 중에 현탁시켰다. 이 혼합물에 브로민화구리 (II) (1.0 당량)에 이어서 t-부틸 니트라이트 (1.3 당량)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반되게 한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 물질을 수득하였다.

중간체	구조	수율	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS 계류 시간 (분) 방법 H	NMR
263B		64%	294.1, 296.1	1.24	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> =74.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).
264A		45%	272.1, 274.1	1.22	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.56 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).
265B		28%	295.9, 297.9, 298.9	1.32	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.22 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

266B		62%	265.9, 267.9, 270.0	1.22	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.49-7.42 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H).
268A		44%	278.0, 280.0, 282.0	1.22	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.00 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.98 (s, 4H).
269B		60%	278.1, 280.1	1.21	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.27 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J=2.0 Hz, 3H).
270B		49%	262.1, 264.1	1.11	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.09 (dd, J=7.7, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=10.9, 2.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

271B		53%	292.1, 294.1	1.14	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.00 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H).
272A		88%	232.0, 234.0	1.17	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.95 (dd, J=9.0, 4.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (appar. td, J=8.9, 2.6 Hz, 1H).
273A		91%	232.0, 234.0	1.17	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.59 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (appar. td, J=8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.6, 8.7 Hz, 1H).
274A		73%	248.0, 250.1, 252.1	1.25	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.45 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H).

275A		73%	281.9, 283.9	1.32	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H).
276B		74%	258.1, 260.1	1.05	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.71 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (d, J=0.7 Hz, 3H).
277B		45%	262.0, 264.0	0.96	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.69 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

[5702]

[5703]

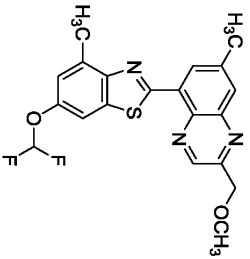
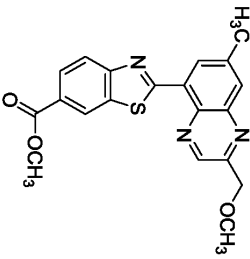
퀴녹살린-벤조티아졸 실시예의 제조

[5704]

하기 퀴녹살린-벤조티아졸 부가물을 상기 기재된 실시예와 유사한 일반적 절차에 따라 제조하였다:

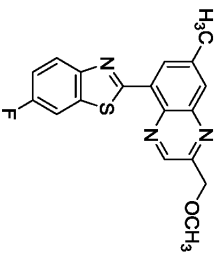
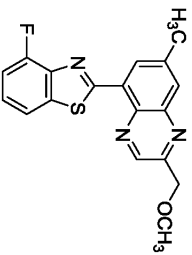
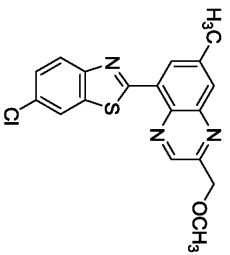
[5705]

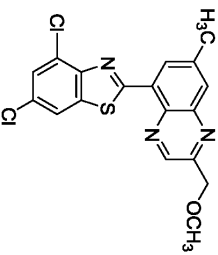
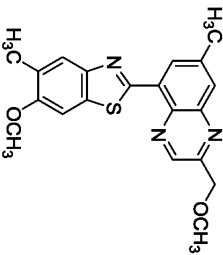
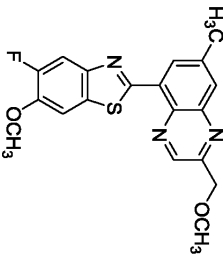
적절하게 치환된 2-브로모벤조티아졸 (1.0 당량), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.08 당량), 및 적절한 보론산 또는 보론산 에스테르 (1.0 당량)을 DMF (0.05 M) 중에 용매화시켰다. 이어서, 수성 탄산나트륨의 2.0 M 용액 (4.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 용액을 통해 10분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 용액을 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

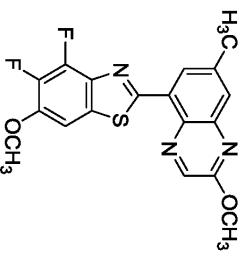
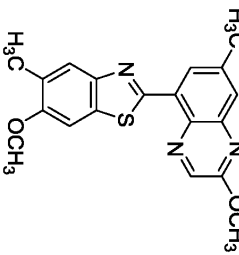
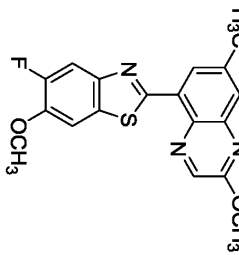
실시 예	구조	B(OR) ₂	Br-Bzl	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT (분) 방법 H	HPPLC 정제 방법 D	NMR
263		I-2	263B	402.2	1.43	50-90% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> =74.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.71 (s, 3H) [또 다른 (s, 3H)는 2.5 ppm 에 시 DMSO 하에 가려짐].
264		I-2	264A	380.2	1.35	55-100% 11 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

265		I-2	265B	404.1 406.1	1.43	70-100% 10 분	¹ H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.10 (s, 1H), 8.97 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H-CDCl ₃ ̄), 4.86 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).
266		I-2	266B	374.1, 376.1	1.45	55-100% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
267		I-2	I-41	388.2	1.34	50-90% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (br. s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.86 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.83 (br. s, 2H), 4.00 (br. s, 3H), 3.49 (br. s, 3H), 2.70 (br. s, 3H).

268		I-2	268A	385.5, 387.5	1.32	50-90% 20분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.99 (br. s., 1H), 4.83 (br. s., 2H), 3.99 (br. s., 3H), 3.49 (br. s., 3H), 2.69 (br. s., 3H).
269		I-2	269B	388.1	1.40	55-90% 25분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (br. s., 1H), 8.86 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 4.83 (br. s., 2H), 4.44 (br. s., 3H), 3.48 (br. s., 3H), 2.72 (br. s., 3H).
270		I-2	270B	370.2	1.30	45-85% 20분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
271		I-2	271B	400.2	1.30	45-85% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

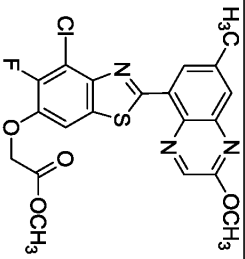
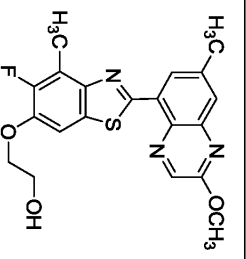
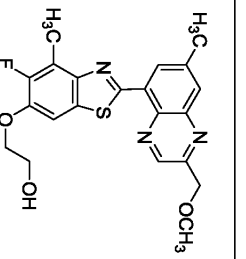
272		I-2	272A	340.1	1.38	35-75% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =8.9, 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (td, <i>J</i> =8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
273		I-2	273A	340.1	1.37	40-80% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
274		I-2	274A	356.3, 358.2	1.47	60-100% 10 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

275		I-2	275A	390.1, 392.0, 394.1	1.57	60-100% 20분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.73 (s, 2H) [또 다른 (s, 3H)는 3.5 ppm에서 H ₂ O 화에 가려짐].
276		I-2	276B	438.2	1.16	45-85% 20분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
277		I-2	277B	370.2	1.13	45-95% 15분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (br. s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.99 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.83 (br. s, 2H), 3.98 (br. s, 3H), 3.49 (br. s, 3H), 2.70 (br. s, 3H).

278		I-9	I-41	374.1	1.49	55-95% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (br. s., 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.92-7.76 (m, 2H), 4.09 (br. s., 3H), 3.99 (br. s., 3H), 2.65 (br. s., 3H).
279		I-9	276B	438.2	1.16	45-80% 10 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
280		I-9	277B	356.2	1.22	60-100% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

281		I-2	I-40	352.3	1.24	40-80% 10 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (br. s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.79 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
282		I-9	I-43	390.0, 392.0	1.52	70-100% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (br. s, 1H), 8.63 (br. s, 1H), 7.97 (br. s, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 4.10 (br. s, 3H), 3.99 (br. s, 3H), 2.67 (br. s, 3H).
283		I-2	I-43	404.1, 406.1	1.16	45-80% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

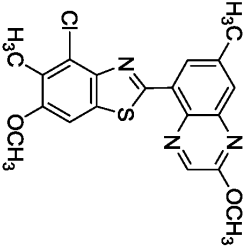
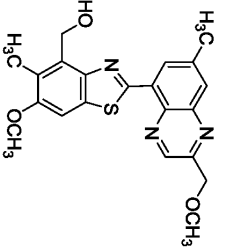
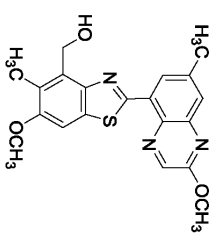
284		I-2	I-47	380.2	1.48	70-100% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
285		I-9	I-52	428.1	1.20	60-100% 10 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).
286		I-2	I-52	442.2	1.04	45-85% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.83 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.72 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H).

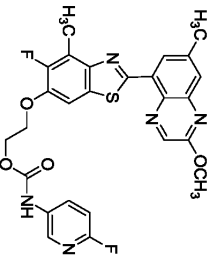
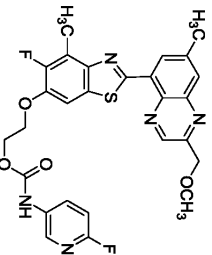
287		I-9	I-57	448.1, 450.1	1.18	60-100% 15분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.72 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H).
288		I-9	I-53	400.2	1.08	45-80% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.96 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.82 (q, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).
289		I-2	I-53	414.2	0.89	30-70% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.96 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.82 (q, <i>J</i> =5.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (s, 6H).

290		I-2	I-46	370.1	0.93	45-85% 10 ⁻³ 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 3H).
291		I-2	I-44	390.1, 392.0	1.27	30-70% 10 ⁻³ 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
292		I-2	I-57	462.1, 464.1	1.04	30-65% 10 ⁻³ 분, 100% 5 ⁻³ 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

293		I-2	I-59	434.1, 436.1	0.89	35-70% 10 ¹⁰ %, 100% 5 ¹⁰ %	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.00 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.22 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.83 (q, J=5.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
294		I-9	I-45	370.2	1.30	55-95% 10 ¹⁰ %, 100% 7 ¹⁰ %	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).
295		I-2	I-45	384.1	1.17	50-85% 10 ¹⁰ %, 100% 5 ¹⁰ %	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 6H).

296		I-2	I-49	438.1	1.14	60-100% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
297		I-2	I-51	410.2	1.30	45-90% 12 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.90 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.11 (br. s, 2H), 3.82 (d, J=4.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
298		I-2	I-56	400.1, 402.1	1.41	70-100% 10 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

299		I-9	I-56	386.1, 388.1	1.50	70-100% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
300		I-2	I-54	395.8	1.06	55-100% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (br. s, 1H), 8.03 (br. s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.20 (br. s, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
301		I-9	I-54	381.8	1.16	50-100% 20 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.18 (d, J=5.2 Hz, 2H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

302		I-9	I-62	538.1	1.21	60-100% 13분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 4.55 (br. s., 2H), 4.43 (br. s., 2H), 4.10 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).
303		I-2	I-62	552.1	1.04	45-100% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (br. s., 1H), 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.55 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J=3.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

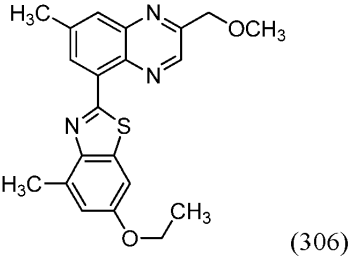
304		I-9	I-63	558.1, 560.1	1.18	70-100% 12분	¹ H NMR (400MHz, THF) δ 8.83 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> =8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
305		I-2	I-63	572.1, 574.1	1.03	50-100% 10분	¹ H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.11 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 8.05 (s, 3H), 6.96 (dd, <i>J</i> =8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.48-4.41 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

[5720]

[5721]

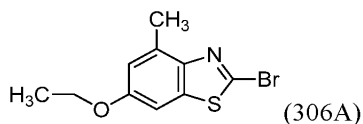
[5722]

실시예 306
2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸-6-올



[5723]

[5724] 중간체 306A: 2-브로모-6-에톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[5725]

[5726] DMF (1 mL) 중 중간체 I-40 (18mg, 0.074 mmol)에 용매화된 용액에 탄산칼륨 (51.0 mg, 0.369 mmol)에 이어서 아이오도에탄 (0.018 mL, 0.221 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 헥산으로 희석하고, 물로 추출하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켜 중간체 306A (18 mg, 0.066 mmol, 90% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[5727] LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 272.1, 274.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.4, 0.7 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H).

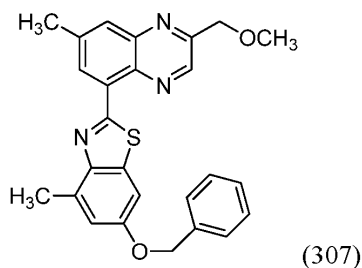
[5728] 실시예 306:

[5729] 본 실시예를 상기 표에 기재된 대한 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 306A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 60-100%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 306을 43% 수율로 수득하였다.

[5730] LC-MS: 방법 H, RT = 1.49분, MS (ESI) m/z: 380.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.12 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H).

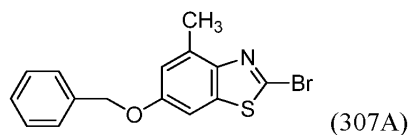
[5731] 실시예 307

[5732] 6-(벤질옥시)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-메틸벤조[d]티아졸



[5733]

[5734] 중간체 307A: 6-(벤질옥시)-2-브로모-4-메틸벤조[d]티아졸



[5735]

[5736] DMF (1 mL) 중에 용매화된 중간체 I-40 (18mg, 0.074 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (51.0 mg, 0.369 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드 (0.013 mL, 0.111 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 헥산으로 희석하고, 물로 추출하였다. 유기 상을 진공 하에 농축시켜 중간체 307A (23 mg, 0.066 mmol, 91% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[5737] LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 334.1, 336.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.44-7.20 (m, 5H), 7.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

[5738] 실시예 307:

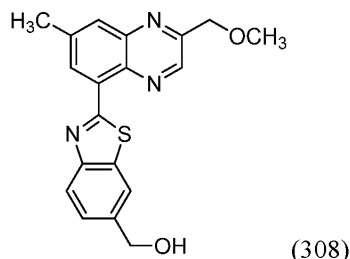
[5739] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 307A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 55-100%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 307을

48% 수율로 수득하였다.

[5740] LC-MS: 방법 H, RT = 1.48분, MS (ESI) m/z: 442.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

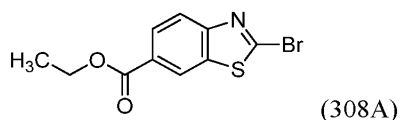
[5741] 실시예 308

[5742] (2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)메탄올



[5743]

[5744] 중간체 308A: 에틸 2-브로모벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트

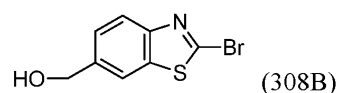


[5745]

[5746] 본 실시예를 상기 표에 기재된 2-아미노벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 에틸 2-아미노벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트를 반응시켜 중간체 308A를 98% 수율로 수득하였다.

[5747] LC-MS: 방법 A, RT = 2.06분, MS (ESI) m/z: 286.0, 288.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.56 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.45 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[5748] 중간체 308B: (2-브로모벤조[d]티아졸-6-일)메탄올



[5749]

[5750] 중간체 308A (0.85 g, 2.97 mmol)를 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. THF 중 1.0 M 슈러-히드라이드 (6.54 mL, 6.54 mmol)를 이 냉각된 용액에 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 염화암모늄으로 토크한 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (24g, 5-60% EtOAc/헥산, 18분)에 의해 정제하여 중간체 308B (0.5 g, 2.048 mmol, 69.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5751] LC-MS: 방법 A, RT = 1.54분, MS (ESI) m/z: 244.0 및 246.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H).

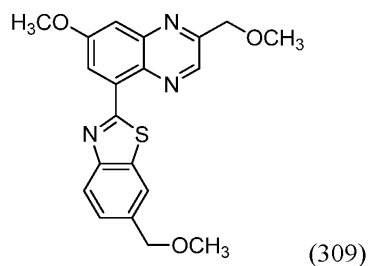
[5752] 실시예 308:

[5753] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 308B를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20-60%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 308을 19% 수율로 수득하였다.

[5754] LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 352.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

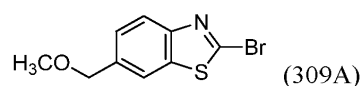
[5755] 실시예 309

[5756] 6-(메톡시메틸)-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5757]

[5758] 중간체 309A: 2-브로모-6-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸



[5759]

[5760] THF (2.1 mL)에 용매화된 중간체 308B (52 mg, 0.213 mmol)를 0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (42.6 mg, 1.065 mmol)을 첨가하여 발포를 유발하였다. 5분 후, 메틸 아이오다이드 (0.067 mL, 1.065 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 모든 버블링이 진정될 때까지 10분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 (12g, 0-20% EtOAc/헥산, 18분, 8%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 309A (10 mg, 0.039 mmol, 18% 수율)를 수득하였다.

[5761] LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z: 258.1, 260.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.44 (s, 3H).

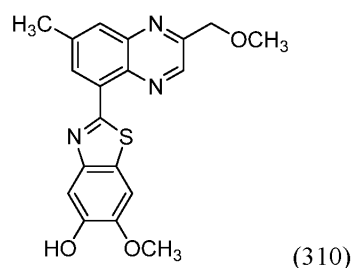
[5762] 실시예 309:

[5763] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 309A와 중간체 I-2를 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-85%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 309를 27% 수율로 수득하였다.

[5764] LC-MS: 방법 H, RT = 1.33분, MS (ESI) m/z: 366.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.88 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

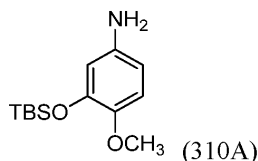
[5765] 실시예 310

[5766] 6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-5-올



[5767]

[5768] 중간체 310A: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-메톡시아닐린

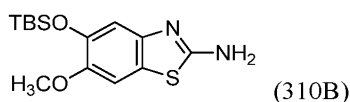


[5769]

[5770] 5-아미노-2-메톡시페놀 (500 mg, 3.59 mmol)을 DMF (3.00 mL) 및 DCM (15.000 mL) 중에 용매화시켰다. 이 용액에 실온에서 TBDMS-Cl (596 mg, 3.95 mmol)에 이어서 이미다졸 (269 mg, 3.95 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 포화 NaHCO_3 으로 켄칭하고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기 상을 농축시키고, 이스코 (80g, 0-100% EtOAc/헥산, 33분. 35%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 310A (576 mg, 1.591 mmol, 44.3% 수율)를 수득하였다.

[5771] LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 254.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.31-6.24 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (br. s., 2H), 1.00 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

[5772] 중간체 310B: 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민

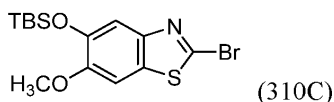


[5773]

[5774] 본 실시예를 상기 표에 기재된 2-아미노벤조티아졸의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 310A를 반응시켜 중간체 310B를 점성 갈색 오일 (36% 수율)로서 수득하였다.

[5775] LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 311.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.93 (br. s., 2H), 3.83 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

[5776] 중간체 310C: 2-브로모-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-6-메톡시벤조[d]티아졸

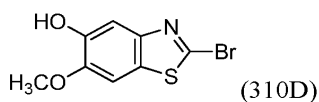


[5777]

[5778] 이 중간체를 상기 표에 기재된 2-브로모벤조티아졸의 합성에 대한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 310B를 반응시켜 중간체 310C를 자주색 오일 (53% 수율)로서 수득하였다.

[5779] LC-MS: 방법 H, RT = 1.50분, MS (ESI) m/z: 374.0, 376.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[5780] 중간체 310D: 2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-5-올



[5781]

[5782] THF (2030 μl) 중 중간체 310C (76 mg, 0.203 mmol)의 용액에 실온에서 TBAF (THF) (264 μl 중 1.0 M, 0.264 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 이스코 (12g, 0-70% EtOAc/헥산, 18분. 28%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 310D (28 mg, 0.108 mmol, 53.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5783] LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z: 260.0, 262.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

[5784] 실시예 310:

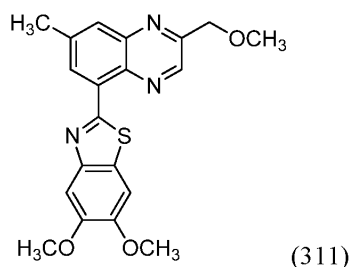
[5785] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체

310D를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 15-55%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 310을 36% 수율로 수득하였다.

[5786] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 368.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (br. s., 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

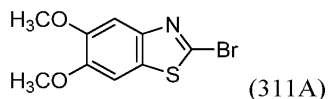
[5787] 실시예 311

[5788] 5,6-디메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[5789]

[5790] 중간체 311A: 2-브로모-5,6-디메톡시벤조[d]티아졸



[5791]

[5792] DMF (1 mL) 중에 용매화된 중간체 310D (14mg, 0.054 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (37.2 mg, 0.269 mmol)에 이어서 아이오도메탄 (10.10 μl, 0.161 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 14시간 후, 반응 혼합물을 헥산으로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 311A (11 mg, 0.040 mmol, 75% 수율)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[5793] LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 274.0, 276.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H.)

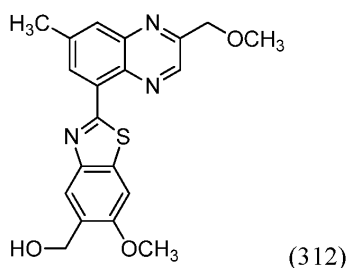
[5794] 실시예 311:

[5795] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 311A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 30-70%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 311를 30% 수율로 수득하였다.

[5796] LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 382.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

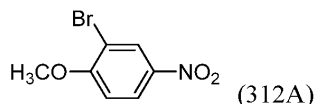
[5797] 실시예 312

[5798] (6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-5-일) 메탄올



[5799]

[5800] 중간체 312A: 2-메톡시-5-니트로벤조니트릴

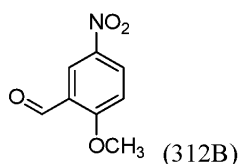


[5801]

[5802] 2-브로모-1-메톡시-4-니트로벤젠 (1g, 4.31 mmol), 시안화아연 (0.506 g, 4.31 mmol), 아연 (0.028 g, 0.431 mmol) 및 팔라듐 테트라키스 (0.174 g, 0.151 mmol)로 충전된 용기에 DMF (14.37 ml)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 폭기하였다. 바이알을 밀봉하고, 90℃로 밤새 가열하였다. 22시간 후, 흑색 용액을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 추출하고, 염수, 농축으로 세척하고, 이스코 (80g, 0-100% EtOAc/헥산, 28분. 50%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 312A (520mg, 2.92 mmol, 67.7% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[5803] LC-MS: 방법 H, RT = 0.78분, MS (ESI) m/z: 관찰되지 않음 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.49 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 7.10 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

[5804] 중간체 312B: 2-메톡시-5-니트로벤즈알데히드

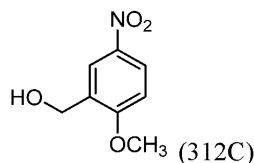


[5805]

[5806] Et₂O (23.400 mL) 중 중간체 312A (520 mg, 2.92 mmol)의 용액을 N₂ 분위기 하에 0℃로 냉각시켰다. 이어서, DIBAL-H (톨루엔 중 1.0 M)의 용액 (4.38 mL, 4.38 mmol)을 적가하여 버블링을 유발시켰다. 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 해동되도록 하였다. 추가로 3시간 후, 오렌지색 용액을 얼음 및 빙초산 10 mL의 혼합물에 부었다. 이 혼합물을 교반하면서 얼음을 녹이고, EtOAc 및 탈이온수로 희석한 다음, 추출하였다. 유기 상을 농축시키고, 이스코 (80g, 0-100% EtOAc/헥산, 28분. 55%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 312B (410 mg, 1.811 mmol, 62.0% 수율)를 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[5807] LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z: 182.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

[5808] 중간체 312C: (2-메톡시-5-니트로페닐)메탄올

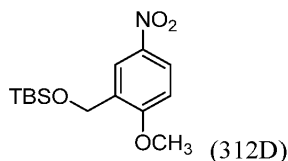


[5809]

[5810] 톨루엔 (11.500 mL) 및 THF (11.50 mL) 중 중간체 312B (410 mg, 2.263 mmol)의 용액을 N₂의 분위기 하에 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, DIBAL-H (톨루엔) (3.40 mL 중 1.0 M, 3.40 mmol)를 냉각된 용액에 적가하였다. 초기 버블링이 진정된 후, 반응 혼합물을 실온으로 해동되도록 하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1.0 M HCl로 켄칭하였다. 생성된 현탁액을 45분 동안 격렬히 교반하여 알루미늄하이드라이드 착물을 완전히 분해하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 이스코 (80g, 0-100% EtOAc/헥산, 33분. 50%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 312C (370 mg, 1.717 mmol, 76% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[5811] LC-MS: 방법 H, RT = 0.68분, MS (ESI) m/z: 184.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.29 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.07 (t, J=6.4 Hz, 1H).

[5812] 중간체 312D: tert-부틸((2-메톡시-5-니트로벤질)옥시)디메틸실란

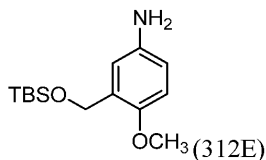


[5813]

[5814] DCM (17.200 mL) 중 중간체 312C (370mg, 1.717 mmol) 및 트리에틸아민 (0.479 mL, 3.43 mmol)의 용액에 TBS-Cl (336 mg, 2.232 mmol)에 이어서 DMAP (42.0 mg, 0.343 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 이스코 (80g, 0-20% EtOAc/헥산, 28분. 15%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 312D (490 mg, 1.647 mmol, 96% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[5815] LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z: 관찰되지 않음 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.45-8.35 (m, 1H), 8.17 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

[5816] 중간체 312E: 3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-메톡시아닐린



[5817]

[5818] 테구사 등급 Pd/C (175 mg, 0.165 mmol)를 중간체 312D (490mg, 1.647 mmol)를 함유하는 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 수 mL의 MeOH로 조심스럽게 습윤시킨 다음, 총 부피의 용매 (14.0 mL)를 첨가하였다. 플라스크의 헤드 스페이스를 용매가 약간 버블링하기 시작할 때까지 배기시키고, 이어서 N₂로 재충전하였다. 수소 풍선을 플라스크에 부착하고, 용액을 H₂로 약 5분 내지 벤트 니들 동안 폭기하였다. 벤트를 제거하고, 반응 혼합물을 H₂분위기 하에 1시간 동안 격렬히 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하여 Pd/C를 제거하였다. 셀라이트를 EtOAc로 행구고, 여과물을 농축시켜 중간체 312E (430 mg, 1.608 mmol, 98% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[5819] LC-MS: 방법 H, RT = 0.81분, MS (ESI) m/z: 268.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.88 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (br. s., 2H), 0.97 (s, 9H).

[5820] 중간체 312F: 5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민

[5821] 중간체 312G: (2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-5-일)메탄올



[5822]

[5823] 아세트니트릴 (13.700 mL) 중 중간체 312E (430 mg, 1.608 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (159 mg, 2.090 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (627 mg, 1.608 mmol)를 첨가하였다. 3일 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 희석하고, EtOAc로 3x 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 (40g, 0-100% EtOAc/헥산, 19분. 50%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 312F (219 mg, 0.675 mmol, 42.0% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

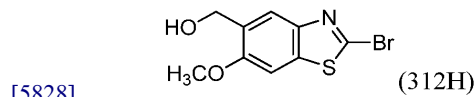
[5824] LC-MS: 방법 H, RT = 0.89분, MS (ESI) m/z: 325.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.69 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.97 (br. s., 2H), 4.80 (d, J=0.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

[5825] 실리카 겔 칼럼을 추가로 플러싱하여 (0-20% DCM/MeOH, 19분. 12%의 생성물) 중간체 312G (166 mg, 0.790

mmol, 49.1% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[5826] LC-MS: 방법 H, RT = 0.47분, MS (ESI) m/z: 211.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.41 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

[5827] 중간체 312H: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-5-일)메탄올



[5829] 아세트니트릴 (7610 μl) 중 중간체 312G (160mg, 0.761 mmol)의 현탁액에 브로민화구리 (II) (170 mg, 0.761 mmol)에 이어서 t-부틸 니트라이트 (131 μl, 0.989 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0 M HCl 용액에 부었다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 (40g, 0-70% EtOAc/헥산, 19분, 35%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 312H (119 mg, 0.434 mmol, 57.0% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[5830] LC-MS: 방법 H, RT = 0.81분, MS (ESI) m/z: 274.1, 276.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.71 (d, J=0.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

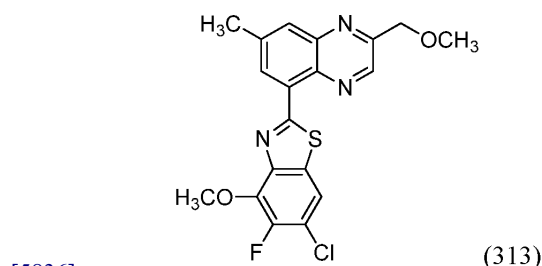
[5831] 실시예 312:

[5832] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 312H를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 30-70%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 312를 47% 수율로 수득하였다.

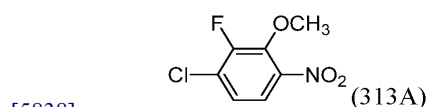
[5833] LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 382.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (br. s., 1H), 8.82 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.74 (br. s., 1H), 4.83 (br. s., 2H), 4.65 (br. s., 2H), 3.92 (br. s., 3H), 3.49 (br. s., 3H), 2.70 (br. s., 3H).

[5834] 실시예 313

[5835] 6-클로로-5-플루오로-4-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸



[5837] 중간체 313A: 1-클로로-2-플루오로-3-메톡시-4-니트로벤젠

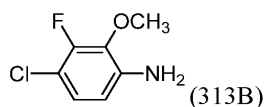


[5839] 아세트산 (5.00 ml) 중 1-클로로-2-플루오로-3-메톡시벤젠 (1.606 g, 10 mmol)의 0°C 용액에 발연 질산 (0.933 ml, 20.00 mmol)을 첨가하고, 이어서 황산 (2.132 ml, 40.0 mmol)을 적가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 NaHCO₃에 이어서 최종 염수 세척액으로 2회 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 이스코 (120g, 10-50% EtOAc/헥산, 25분, 첫번째로 용리된 목적 위치이성질체)에 의해 정제하여 중간체 313A (900mg, 4.38 mmol, 44% 수율이었음)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5840] LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 관찰되지 않음 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.60 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.0, 6.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J=1.8 Hz, 3H).

[5841] 둘 다의 위치이성질체 생성물의 NMR 분석을 통해 확인된 위치화학.

[5842] 중간체 313B: 4-클로로-3-플루오로-2-메톡시아닐린

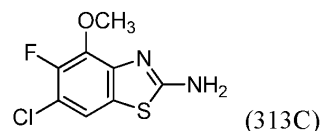


[5843]

[5844] MeOH (17.000 mL, 0.2 M) 중 중간체 313A (700mg, 3.41 mmol)의 용액을 NH₄Cl (3643 mg, 68.1 mmol) 아연 분진 (2226 mg, 34.1 mmol)에 첨가하고, 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc 및 포화 중탄산나트륨 (각각의 0.2 M)로 희석하고, 추가로 1시간 동안 격렬히 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 313B (466 mg, 2.66 mmol, 78% 수율)를 암갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[5845] LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z: 176.1, 178.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.87 (dd, J=8.6, 7.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.49 (s, 2H).

[5846] 중간체 313C: 6-클로로-5-플루오로-4-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민

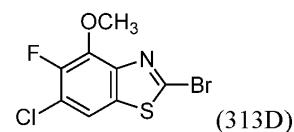


[5847]

[5848] 본 실시예를 상기 표에 기재된 2-아미노벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 313B와 반응시켜 중간체 313C를 21% 수율로 수득하였다.

[5849] LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 233.1, 235.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.30 (d, J=6.2 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 2H), 4.15 (d, J=1.8 Hz, 3H).

[5850] 중간체 313D: 6-클로로-5-플루오로-4-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민



[5851]

[5852] 중간체 313D를 상기 표에 기재된 2-브로모벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 313C와 반응시켜 중간체 313D를 58% 수율로 수득하였다.

[5853] LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 296.0, 298.0, 299.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J=1.8 Hz, 3H).

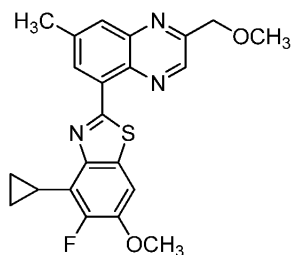
[5854] 실시예 313:

[5855] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 313D를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 60-100%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 313을 8% 수율로 수득하였다.

[5856] LC-MS: 방법 H, RT = 1.49분, MS (ESI) m/z: 404.1, 406.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.20 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 4.84 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

[5857] 실시예 314

[5858] 4-시클로프로필-5-플루오로-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



(314)

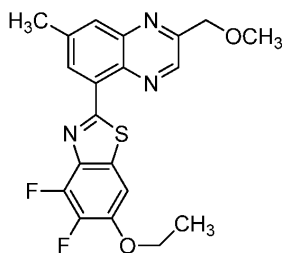
[5859]

[5860] 실시예 283 (19mg, 0.047 mmol)을 시클로프로필아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.5 M, 1411 μ l, 0.706 mmol)의 용액에 용매화시키고, Pd(dppf)₂Cl₂-CH₂Cl₂ 부가물 (3.84 mg, 4.70 μ mol)을 함유하는 마이크로웨이브 바이알에 옮겼다. 용액을 아르곤으로 5분 동안 폭기하고, 밀봉한 다음, 마이크로웨이브 내에서 100℃로 가열하였다. 조 반응 혼합물을 농축시키고, DMF에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 60-100%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 314 (1.1 mg, 2.69 μ mol, 6% 수율)를 수득하였다.

[5861] LC-MS: 방법 H, RT = 1.47분, MS (ESI) m/z: 410.1, (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 2H), 0.87 (t, J=6.9 Hz, 2H).

[5862] 실시예 315

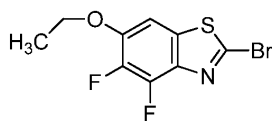
[5863] 6-에톡시-4,5-디플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



(315)

[5864]

[5865] 중간체 315A: 2-브로모-6-에톡시-4,5-디플루오로벤조[d]티아졸



(315A)

[5866]

[5867] 중간체 I-42 (13 mg, 0.049 mmol) 및 Cs₂CO₃ (80 mg, 0.244 mmol)을 충전한 바이알에 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5분 동안 격렬히 교반한 다음, 아이오도에탄 (0.012 mL, 0.147 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 헥산으로 희석하고, 물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 (12g, 0-20% EtOAc/헥산, 16분, 8%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 315A (9 mg, 0.031 mmol, 62.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5868] LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 294.0, 296.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.08 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.51 (t, J=7.0 Hz, 3H).

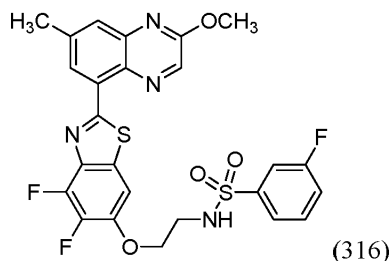
[5869] 실시예 315:

[5870] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 315A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 60-100%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 315를 22% 수율로 수득하였다.

[5871] LC-MS: 방법 H, RT = 1.48분, MS (ESI) m/z: 388.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.26 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H).

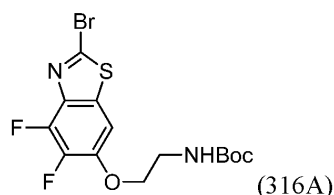
[5872] 실시예 316

[5873] N-(2-((4,5-디플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸)-3-플루오로벤젠술폰아미드



[5874]

[5875] 중간체 316A: tert-부틸 (2-((2-브로모-4,5-디플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)카르바메이트

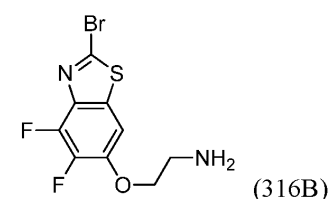


[5876]

[5877] THF (2 mL) 중 중간체 I-42 (100mg, 0.376 mmol) 및 트리페닐포스핀 (197 mg, 0.752 mmol)의 용액을 환류 하에 가열하였다. 이 환류하는 혼합물에 THF (2 mL) 중 DIAD (0.219 mL, 1.128 mmol) 및 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (182 mg, 1.128 mmol)의 예비혼합된 용액을 2시간의 과정에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 첨가하였다. 조 반응 혼합물을 농축시키고, 이스코 (40g, 0-30% DCM/EtOAc, 22분, 8%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 316A (53 mg, 0.130 mmol, 34.5% 수율)를 황색 무정형 고체로서 수득하였다.

[5878] LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z: 409.0, 411.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.11 (dd, J=6.5, 1.9 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.14 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.60 (q, J=5.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[5879] 중간체 316B: 2-((2-브로모-4,5-디플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄아민 HCl

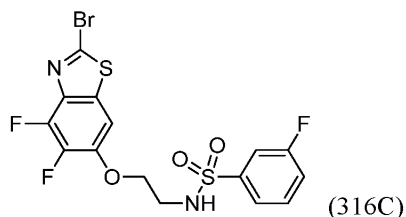


[5880]

[5881] 중간체 316A (53mg, 0.130 mmol)가 채워진 플라스크에 디옥산 중 4.0 N HCl (2.43 mL, 9.71 mmol)을 첨가하여 백색 슬러리가 즉시 형성시켰다. 1시간 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 중간체 316B를 HCl 염으로서 수득하였다.

[5882] LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z: 265.1, 267.1 (M+H - CH₂CH₂NH₂)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.59 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.46 (t, J=4.8 Hz, 2H).

[5883] 중간체 316C: N-(2-((2-브로모-4,5-디플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-3-플루오로벤zen술포나미드



[5884]

[5885] THF (1.5 mL) 중 중간체 316B (44mg, 0.127 mmol)의 용액에 DIEA (0.067 mL, 0.382 mmol) 및 3-플루오로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (37.2 mg, 0.191 mmol)를 첨가하였다. 백색 슬러리를 1시간 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 추가로 염수, 농축으로 세척하고, 이스코 (12g, 0-50% EtOAc/헥산, 20분, 38%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 316C (53 mg, 0.113 mmol, 89% 수율)를 연황색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[5886] LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 467.0, 469.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.51 (td, J=8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.03 (dd, J=6.6, 2.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J=6.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H).

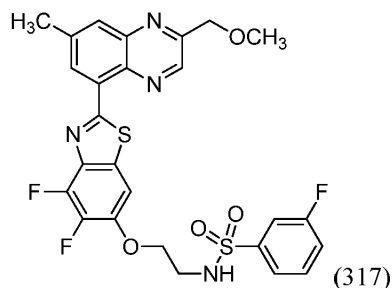
[5887] 실시예 316:

[5888] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 316C를 중간체 I-9와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 50-100%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 316를 43% 수율로 수득하였다.

[5889] LC-MS: 방법 H, RT = 1.36분, MS (ESI) m/z: 561.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.48 (td, J=8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H-DMSO 하에 가려짐), 2.62 (s, 3H).

[5890] 실시예 317

[5891] N-(2-((4,5-디플루오로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-3-플루오로벤zen술포나미드



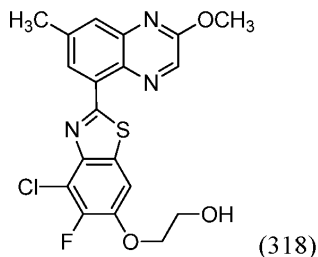
[5892]

[5893] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 316C를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-90%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 317을 6% 수율로 수득하였다.

[5894] LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 575.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.25-9.04 (m, 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.79 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 2H), 4.20 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.49 (d, J=5.0 Hz, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H-DMSO 하에 가려짐) 2.70 (br. s., 3H).

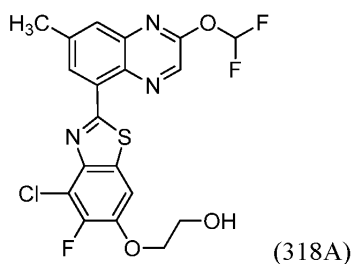
[5895] 실시예 318

[5896] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



[5897]

[5898] 중간체 318A: 2-((4-클로로-2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



[5899]

[5900] 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 중간체 I-1 (623 mg, 1.853 mmol), 중간체 I-59 (605 mg, 1.853 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노) 페로센]디클로로팔라듐 (II) 착물, 디클로로메탄 (1:1) (76 mg, 0.093 mmol)을 채웠다. 이들 고체를 톨루엔 (11.600 mL), EtOH (3.87 mL) 및 Na₂CO₃ (1.389 mL, 2.78 mmol)의 2.0 M 용액의 조합물 중에 현탁시켰다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 폭기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 100 mL EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하였다. 유기 용액을 셀라이트 상에서 농축시키고, 이스코 (80g, 0-100% EtOAc/헥산, 36분, 50%-100%로 드래깅된 생성물)에 의해 정제하여 중간체 318A (630 mg, 1.382 mmol, 74.6% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[5901] LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 456.0, 458.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.90 (t, J=71.1 Hz, 1H), 4.99 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.82 (q, J=5.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).

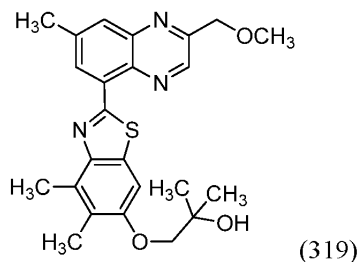
[5902] 실시예 318:

[5903] THF (27.600 mL) 중 중간체 318A (630 mg, 1.382 mmol)에 MeOH (27.6 mL, 13.82 mmol) 중 NaOMe의 0.5 M 용액의 용액을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 1.0 N HCl (27.6 mL)로 키텔하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 실시예 318 (650 mg, 1.393 mmol, 91% 수율)을 수득하였다. 대부분의 이 조 물질을 추가 정제 없이 사용하나, 작은 부분은 특징화를 위해 추가의 정제용 HPLC (방법 D, 13분에 걸쳐 45-80%, 5분 동안 100%)에 의해 정제하였다.

[5904] LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z: 420.1, 422.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.99 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.82 (q, J=5.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).

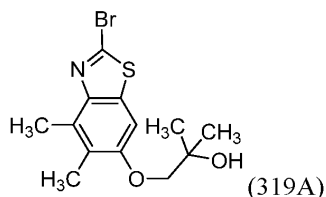
[5905] 실시예 319

[5906] 1-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올



[5907]

[5908] 중간체 319A: 1-((2-(2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올



[5909]

[5910] THF (1 mL) 중 중간체 I-49 (16mg, 0.048 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 이 차가운 용액에 MeMgBr (Et₂O) (0.162 mL 중 3.0 M, 0.485 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 가온되도록 하였다. 0℃에서 반응을 1 M HCl 1 mL로 1회 켄칭하였다. 이어서, 이 혼합물을 농축시키고, 이스코 (12g, 0-50% EtOAc/헥산, 16분, 25%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 319A (5 mg, 0.015 mmol, 31.2% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[5911] LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 330.1, 332.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.06 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.40 (s, 6H).

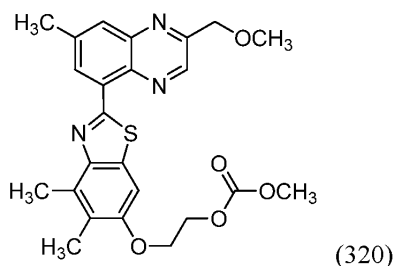
[5912] 실시예 319:

[5913] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 319A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 70-100%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 319를 67% 수율로 수득하였다.

[5914] LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 438.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

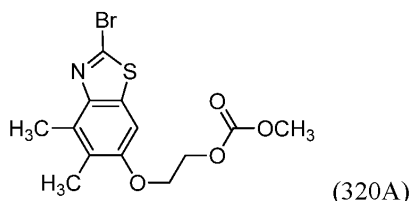
[5915] 실시예 320

[5916] 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 메틸 카르보네이트



[5917]

[5918] 중간체 320A: 2-((2-클로로-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 메틸 카르보네이트



[5919]

[5920] THF (1mL) 중 중간체 I-51 (30 mg, 0.099 mmol)의 용액에 휘니그 염기 (0.087 mL, 0.496 mmol)에 이어서 포스젠 (톨루엔 중 15wt%)의 용액 (0.210 mL, 0.298 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, MeOH 1 mL를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 이스코 (12g, 0-30% EtOAc/헥산, 16분, 15%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 320A (12 mg, 0.038 mmol, 38.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5921] LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 316.1, 318.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.63 (d, J=5.1 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H).

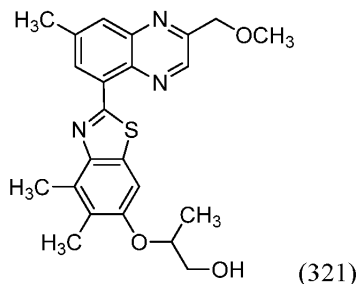
[5922] 실시예 320:

[5923] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 320A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 60-100%, 15분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 320를 50% 수율로 수득하였다.

[5924] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 468.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.54 (br. s., 2H), 4.32 (br. s., 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

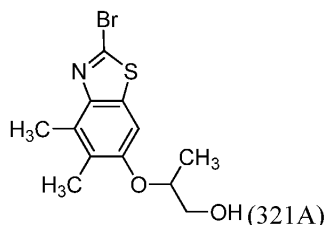
[5925] 실시예 321

[5926] 2-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-1-올 (라세미체)



[5927]

[5928] 중간체 321A: 2-((2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-1-올



[5929]

[5930] 본 실시예를 중간체 I-51과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-50 (rac)을 반응시켜 중간체 321A (rac) (91% 수율)를 회백색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[5931] LC-MS: 방법 H, RT = 1.26분, MS (ESI) m/z: 314.0, 316.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.14 (s, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 3.80 (d, J=5.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.4 Hz,

3H), 1.26 (br. s, 1H).

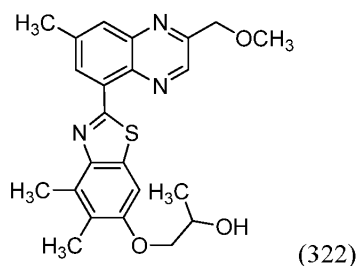
[5932] 실시예 321:

[5933] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 321A (rac)을 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 40-75%, 5분 동안 100%)에 의해 정제하여 실시예 321 (rac)을 66% 수율로 수득하였다.

[5934] LC-MS: 방법 H, RT = 0.90분, MS (ESI) m/z: 423.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.88 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.66 (dt, J=11.1, 5.3 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (d, J=5.8 Hz, 3H).

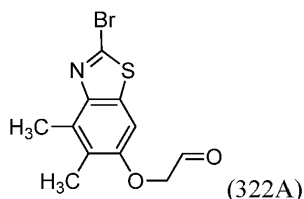
[5935] 실시예 322

[5936] 1-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-올 (라세미체)



[5937]

[5938] 중간체 322A: 2-((2-(2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세트알데히드

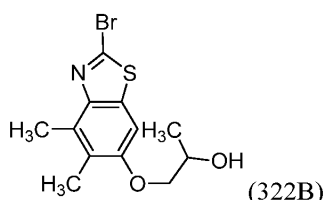


[5939]

[5940] DCM (1 mL) 중 중간체 I-51 (20 mg, 0.066 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이 냉각된 혼합물에 테스-마르틴 퍼아이오디난 (84 mg, 0.199 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 용액을 실온으로 해동되도록 하고, 추가로 5시간 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 이스코 (12g, 0-50% EtOAc/헥산, 16분. 25%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 322A (11 mg, 0.037 mmol, 55.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5941] LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 317.7, 319.7 (M+H+H₂O)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.90 (t, J=1.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.62 (d, J=1.1 Hz, 2H), 2.69-2.63 (m, 3H), 2.35 (s, 3H).

[5942] 중간체 322B: 1-((2-(2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-올 (라세미체)



[5943]

[5944] THF (2 mL) 중 중간체 322A (11 mg, 0.037 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, MeMgBr (Et₂O) (0.122 mL 중 3.0 M, 0.366 mmol)를 이 차가운 용액에 첨가하였다. 격렬한 교반 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 킬링한 다음 실온으로 해동되도록 하였다. 실온에서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 상을 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 이스코 (12g, 0-50% EtOAc/헥산, 16분. 28%의 생

성물)에 의해 정제하여 중간체 322B (rac) (6 mg, 0.013 mmol, 36.2% 수율)를 수득하였다.

[5945] LC-MS: 방법 H, RT = 1.57분, MS (ESI) m/z: 315.9, 317.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.06 (s, 1H), 4.62 (d, J=1.1 Hz, 1H), 4.27 (ddd, J=10.1, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.85 (dd, J=9.1, 7.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H)

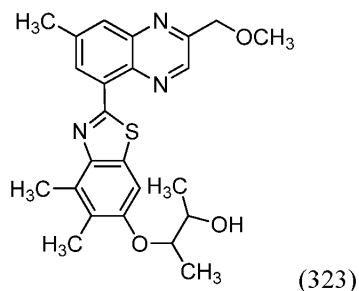
[5946] 실시예 322:

[5947] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 322B를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 45-90%, 5분 동안 100%)에 의해 정제하여 실시예 322 (rac)를 46% 수율로 수득하였다.

[5948] LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 424.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.92 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.1 Hz, 3H).

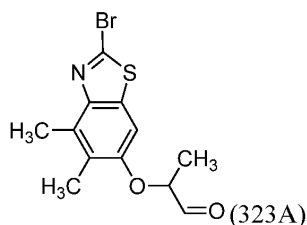
[5949] 실시예 323

[5950] 3-((2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올 (부분입체이성질체 혼합물)



[5951]

[5952] 중간체 323A: 2-((2-(2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판알 (라세미체)

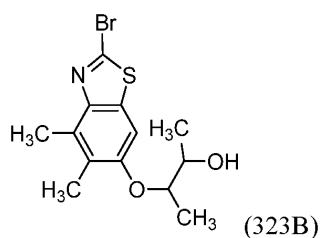


[5953]

[5954] 본 실시예를 중간체 322A와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 321A (rac)를 반응시켜 중간체 323A (rac) (71% 수율)를 수득하였다.

[5955] LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 214.0, 216.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.64 (qd, J=6.9, 2.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[5956] 중간체 323B: 3-((2-(2-브로모-4,5-디메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올 (부분입체이성질체 혼합물)



[5957]

[5958] 본 실시예를 중간체 322B와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 323A (rac)를 반응시켜 중간체 323B (부분입체이성질체 혼합물) (57% 수율)를 수득하였다.

[5959] LC-MS: 방법 H, RT = 1.40분, MS (ESI) m/z: 330.0, 332.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.10 (s, 1H), 4.36 (qd, J=6.3, 3.4 Hz, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 2.64 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (br. s., 1H), 1.30 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.30-1.25 (m, 3H) [주요 부분입체이성질체].

[5960] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.13 (s, 1H), 4.20 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (br. s., 1H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.30-1.24 (m, 3H) [부차 부분입체이성질체].

[5961] 실시예 323:

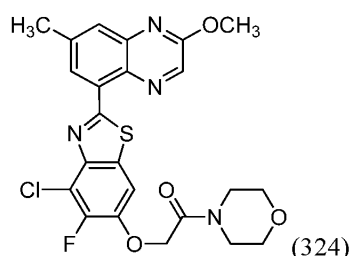
[5962] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 323B (부분입체이성질체 혼합물)를 중간체 I-2와 반응시켜 정제용 HPLC (방법 D 중, 50-100%, 40분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 323 (부분입체이성질체 혼합물)을 62% 수율로 수득하였다.

[5963] LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 438.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23-6.95 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (d, J=5.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.1 Hz, 3H) [주요 부분입체이성질체].

[5964] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.24-6.96 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.45 (br. s., 1H), 3.88 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.26 (d, J=5.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.1 Hz, 3H) [부차 부분입체이성질체].

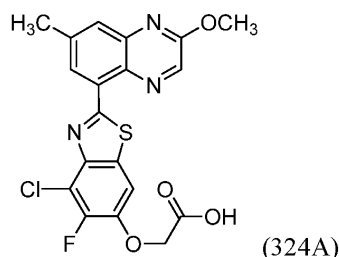
[5965] 실시예 324

[5966] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-1-모르폴리노에탄논



[5967]

[5968] 중간체 324A: 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)아세트산



[5969]

[5970] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 I-58을 중간체 I-9와 반응시켜 중간체 324A를 52% 수율로 수득하였다.

[5971] LC-MS: 방법 H, RT = 0.79분, MS (ESI) m/z: 434.0, 436.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.38 (br. s., 2H), 4.09 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

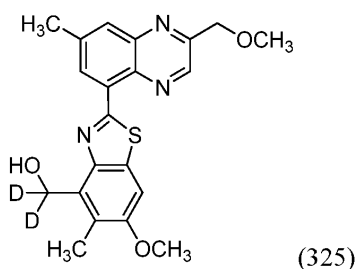
[5972] 실시예 324:

[5973] DMF 중 중간체 324A (10mg, 0.023 mmol)의 현탁액 (1 mL)에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.024 mL, 0.138 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 (DMF) (0.041 mL 중 50% 용액, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 모든 출발 물질이 용매화될 때까지 실온에서 2분 동안 교반한 다음, 모르폴린 (5.96 μ l, 0.069 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 45-85%, 5분 동안 100%)에 의해 정제하여 실시예 324 (3.0 mg, 5.96 μ mol, 26% 수율)를 수득하였다.

[5974] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 503.1, 505.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.69 (br. s., 2H), 3.62 (br. s., 2H), 3.49 (br. s., 4H), 2.67 (s, 3H).

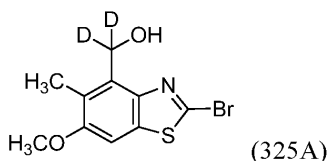
[5975] 실시예 325

[5976] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일) 메탄올 (비스-중수소화)



[5977]

[5978] 중간체 325A: (2-브로모-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)메탄올 (비스-중수소화)



[5979]

[5980] 톨루엔 (791 μ l) 및 THF (791 μ l) 중 중간체 I-54D (50 mg, 0.158 mmol)의 용액을 N₂의 분위기 하에 -78°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 DIBAL-D (톨루엔 중 0.7 M) (904 μ l, 0.633 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 용액을 실온으로 해동되게 한 후, 3 mL 1 M HCl로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 격렬히 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 유기 상을 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 이스코 (12g, 0-100% EtOAc/헥산, 16분, 38%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 325A (5 mg, 0.017 mmol, 10.90% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5981] LC-MS: 방법 H, RT = 0.88분, MS (ESI) m/z: 289.7, 291.7 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.14 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.33 (s, 3H)

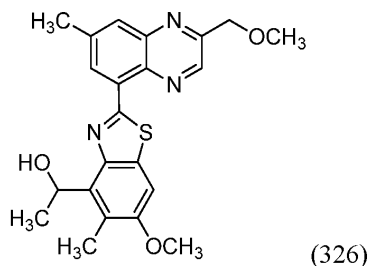
[5982] 실시예 325:

[5983] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 325A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 걸쳐 30-65%, 5분 동안 100%)에 의해 정제하여 실시예 325를 61% 수율로 수득하였다.

[5984] LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 397.8 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

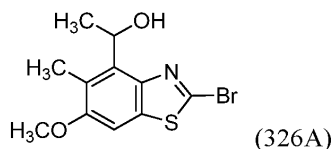
[5985] 실시예 326

[5986] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)에탄올



[5987]

[5988] 중간체 326A: 1-(2-브로모-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)에탄올



[5989]

[5990] THF (1398 μ l) 중 중간체 I-55 (40 mg, 0.140 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. MeMgBr (Et_2O) (466 μ l 중 3.0 M, 1.398 mmol)을 이 차가운 혼합물에 적가하였다. 30분 후, 반응물을 포화 NH_4Cl 로 킬칭하고, 생성된 혼합물을 실온으로 해동되도록 하였다. 실온에서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH_4Cl 에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 (12g, 0-70% EtOAc/헥산, 16분, 20%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 326A (12 mg, 0.040 mmol, 28.4% 수율)를 수득하였다.

[5991] LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z: 302.0, 304.0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.10 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 3H).

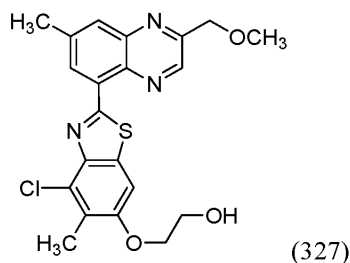
[5992] 실시예 326:

[5993] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 326A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 45-80%, 5분 동안 100%)에 의해 정제하여 실시예 326를 54% 수율로 수득하였다.

[5994] LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 410.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.09 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.72 (d, J=10.7 Hz, 1H), 5.49-5.39 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.72 (d, J=6.6 Hz, 3H).

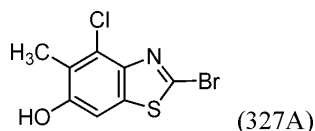
[5995] 실시예 327

[5996] 2-((4-클로로-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



[5997]

[5998] 중간체 327A: 2-브로모-4-클로로-5-메틸벤조[d]티아졸-6-올

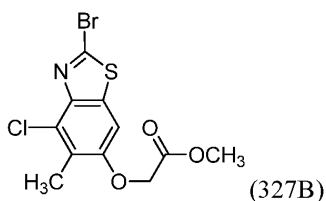


[5999]

[6000] 본 실시예를 중간체 I-44와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-56을 반응시켜 중간체 327A (36% 수율)를 담분홍색 고체로서 수득하였다.

[6001] LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z: 277.7, 279.7, 281.6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.19 (s, 1H), 2.37 (s, 3H).

[6002] 중간체 327B: 메틸 2-((2-브로모-4-클로로-5-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 아세테이트

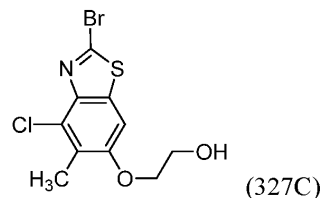


[6003]

[6004] 본 실시예를 중간체 I-49와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 327A를 반응시켜 중간체 327B (79% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[6005] LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, MS (ESI) m/z: 350.0, 352.0, 353.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.01 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

[6006] 중간체 327C: 2-((2-브로모-4-클로로-5-메틸벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄올



[6007]

[6008] 이 중간체를 중간체 I-51과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 327B를 반응시켜 중간체 327C (82% 수율)를 회백색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[6009] LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 321.9, 324.0, 325.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.13 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 4.05 (q, J=4.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.99 (t, J=6.1 Hz, 1H)

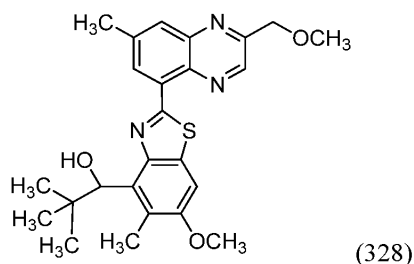
[6010] 실시예 327:

[6011] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 327C를 중간체 I-2와 반응시켜 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 45-90%, 5분 동안 100%)에 의해 정제하여 실시예 327를 49% 수율로 수득하였다.

[6012] LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 430.1, 432.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.07 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.21 (t, J=4.3 Hz, 2H), 4.08 (d, J=3.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H).

[6013] 실시예 328

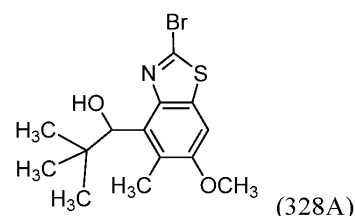
[6014] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (라세미체)



[6015]

[6016]

중간체 328A: 1-(2-브로모-6-메톡시-5-메틸벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (라세미체)



[6017]

[6018]

THF (1 mL) 중 중간체 I-55 (20 mg, 0.070 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. tert-부틸마그네슘 클로라이드 (0.091 mL, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 -10℃로 가온한 다음, 포화 NH₄Cl로 켄칭하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 상을 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 이스코 (12g, 0-100% EtOAc/헥산, 16분, 16%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 328A (rac) (8.5 mg, 0.025 mmol, 35.3% 수율)를 수득하였다.

[6019]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z: 344.0, 346.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.12 (s, 1H), 4.96 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).

[6020]

실시예 328:

[6021]

본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 328A (rac)를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 걸쳐 65-100%)에 의해 정제하여 실시예 328 (rac)을 18% 수율로 수득하였다.

[6022]

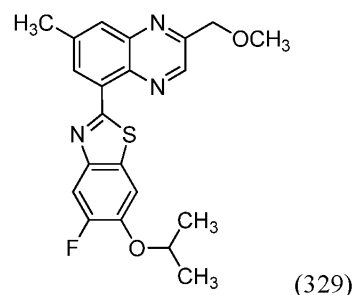
LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 452.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.34 (d, J=10.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.83 (br. s., 2H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.72 (br. s., 3H), 2.30 (s, 3H), 1.00 (br. s., 9H).

[6023]

실시예 329

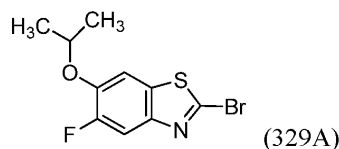
[6024]

5-플루오로-6-이소프로폭시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[6025]

[6026] 중간체 329A: 2-브로모-5-플루오로-6-이소프로폭시벤조[d]티아졸



[6027]

[6028] DMF (685 μ l) 중 중간체 I-60 (34 mg, 0.137 mmol)의 용액에 2-아이오도프로판 (68.5 μ l, 0.685 mmol)에 이어서 K_2CO_3 (47.4 mg, 0.343 mmol)을 첨가하였다. 3시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축하고, 이스코 (12g, 0-10% EtOAc/헥산, 16분, 3%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 329A (38 mg, 0.131 mmol, 96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[6029] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 290.1, 292.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.68 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.57 (spt, J=6.1 Hz, 1H), 1.41 (d, J=5.9 Hz, 6H).

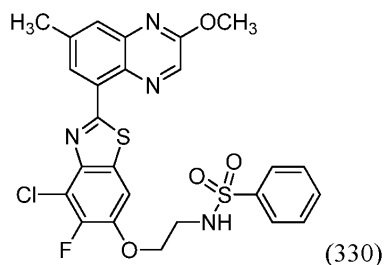
[6030] 실시예 329:

[6031] 본 실시예를 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 329A를 중간체 I-2와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 55-100%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 329를 32% 수율로 수득하였다.

[6032] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 398.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.1 Hz, 6H).

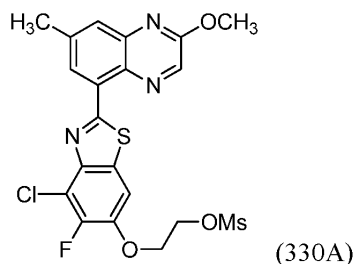
[6033] 실시예 330

[6034] N-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)벤젠술폰아미드



[6035]

[6036] 중간체 330A: 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 메탄술폰네이트



[6037]

[6038] DCM (1 mL) 중 실시예 318 (18 mg, 0.043 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.012 mL, 0.086 mmol)에 이어서 메탄술폰산 무수물 (9.71 mg, 0.056 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 추가로 DCM으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 330A (18 mg, 0.036 mmol, 84% 수율)를 무정형 황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6039] LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 498.1, 500.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, THF) δ 8.68 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

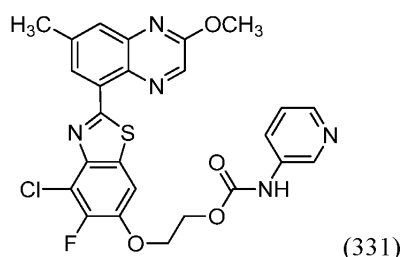
[6040] 실시예 330:

[6041] DMF (1 mL) 중 중간체 330A (8mg, 0.016 mmol)의 용액에 벤젠술폰아미드 (7.58 mg, 0.048 mmol)에 이어서 K₂CO₃ (11.10 mg, 0.080 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 60-100%, 20분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 330 (1.6 mg, 2.78 μmol, 17% 수율)을 수득하였다.

[6042] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 559.1, 561.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.73 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 2H), 7.77 (br. s., 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.25 (br. s., 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.19-4.09 (m, 5H), 3.49 (br. s., 2H), 2.67 (br. s., 3H).

[6043] 실시예 331

[6044] 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트



[6045]

[6046] THF 중 실시예 318 (75 mg, 0.179 mmol)의 현탁액 (3.6 mL)에 포스겐 (톨루엔 중 15wt%)의 용액 (1.2 mL, 1.790 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 생성된 클로로포르메이트 중간체를 황색 잔류물로 농축시켰다. 이 잔류물을 THF (3.6 mL)에 재용해시키고, 피리딘-3-아민 (50.4 mg, 0.537 mmol)에 이어서 휘니그 염기 (313 μl, 1.79 mmol)를 첨가하였다. 추가로 5분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, DMF에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 50-100%, 10분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 331 (17.9 mg, 0.032 mmol, 18.19% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

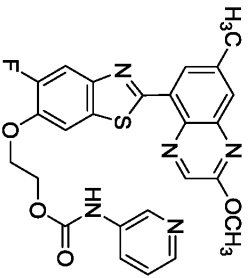
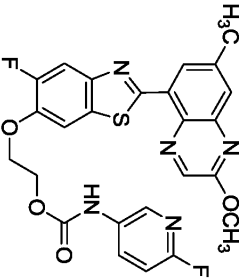
[6047] LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 540.2, 542.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 4.48 (d, J=4.2 Hz, 2H), 4.41 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -135.91.

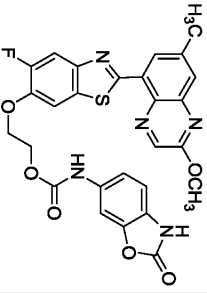
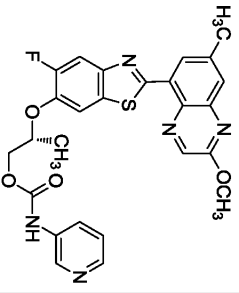
[6048] 카르바메이트 실시예의 제조

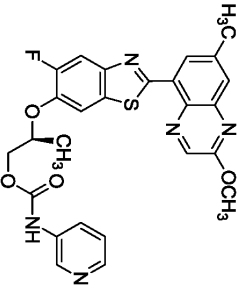
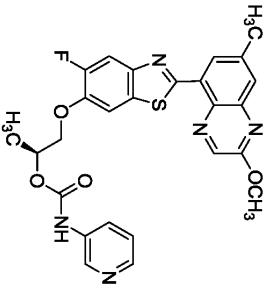
[6049] 하기 카르바메이트를 상기 기재된 실시예 331과 유사한 하기 일반적 절차에 따라 제조하였다:

[6050] THF (0.05 M) 중 적절하게 치환된 퀴녹살린-벤조티아졸 알콜 (1.0 당량)의 용액에 포스겐의 용액 (톨루엔 중 15wt%, 10 당량)을 첨가하였다. 합한 용액을 실온에서 설계된 양의 시간 동안 교반한 후, 중간체 클로로포르메이트를 진공 하에 농축시켰다. 이 중간체를 THF (0.05 M) 중에 재용해시키고, 적절하게 치환된 아미노-피리딘, 아닐린 또는 아민 (3.0 당량)을 첨가하였다. 잠시 격렬히 교반한 후, 과량의 디이소프로필에틸아민 (10 당량) 또는 피리딘 (10 당량)을 첨가하였다. 추가로 5분 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시키고 DMF에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

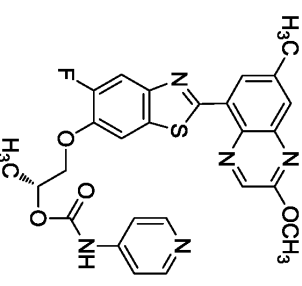
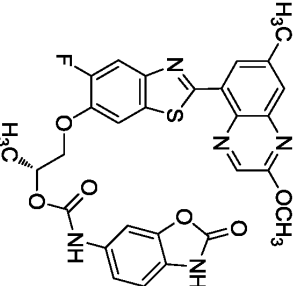
334		318	1 h	545.1, 547.1	1.21	55-100% 23 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.82 (br. s., 1H), 4.56-4.36 (m, 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.83 (br. s., 3H), 2.65 (br. s., 3H).
335		318	1 h	540.2, 542.2	1.19	55-95% 20 분 100% 5 분	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.58 (br. s., 2H), 4.48 (br. s., 2H), 4.15-4.05 (m, 4H), 2.66 (s, 3H).
336		318	1 h	554.2, 556.2	1.14	40-80% 20 분 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.28 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 2H), 4.47 (br. s., 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

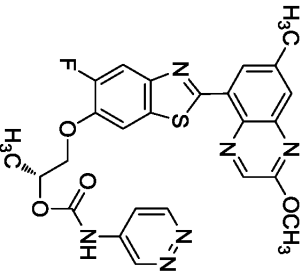
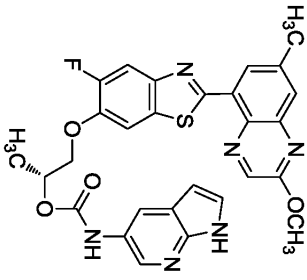
339		I-66	1 h	506.2	0.93	40-90% 20 $\frac{\text{H}}{\text{C}}$, 100% 5 $\frac{\text{H}}{\text{C}}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (br. s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.66 (br. s, 1H), 8.59 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).
340		I-66	1 h	524.2	1.16	50-85% 20 $\frac{\text{H}}{\text{C}}$, 100% 5 $\frac{\text{H}}{\text{C}}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (br. s, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.15 (dd, J=8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J=4.1 Hz, 2H), 4.45 (d, J=4.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

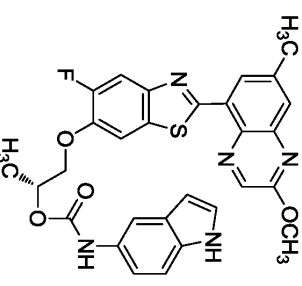
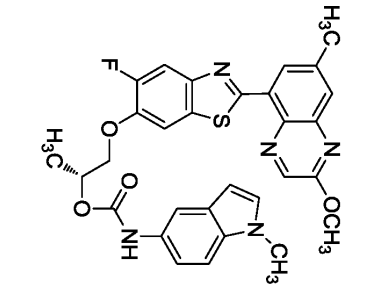
343		I-66	1 h	562.2	1.10	45-80% 20 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 5 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J =1.7 Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 7.17 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J =8.5 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).
344		I-71	16 h	520.2	0.97	35-75% 20 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 5 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (br. s, 1H), 8.76-8.70 (m, 2H), 8.57 (d, J =1.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J =4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J =8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J =11.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J =0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J =8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.91 (td, J =6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.42 (d, J =6.3 Hz, 3H).

345		I-70	16 h	520.2	0.97	50-90% 20 분, 100% 6 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (br. s, 1H), 8.76-8.70 (m, 2H), 8.57 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.91 (td, <i>J</i> =6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 3H).
346		I-68	24 h	520.2	0.98	45-100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =11.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =8.3, 4.7 Hz, 1H), 5.27 (td, <i>J</i> =6.3, 3.2 Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 3H).

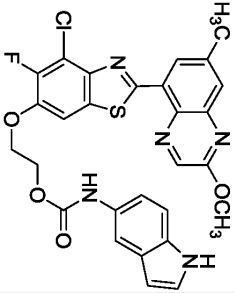
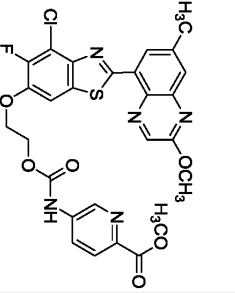
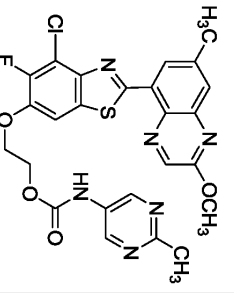
347		I-67	24 h	520.2	0.98	45-100% 20%, 100% 5%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.3, 4.7 Hz, 1H), 5.27 (td, J=6.3, 3.2 Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.3 Hz, 3H).
348		I-67	24 h	538.2	1.18	50-100% 20%, 100% 5%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 5.26 (td, J=6.3, 3.3 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H).

349		I-67	24 h	520.2	0.94	55-95% 22 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (br. s., 3H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (br. s., 2H), 5.75-5.75 (m, 1H), 5.32 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H).
350		I-67	24 h	576.2	1.13	45-90% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.47 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.24 (td, J=6.3, 3.4 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 3H).

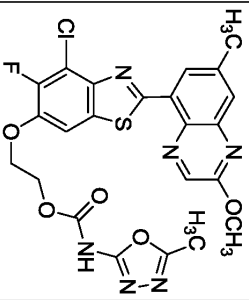
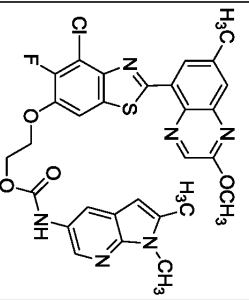
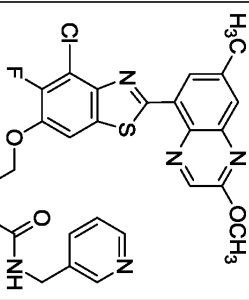
353		I-67	24 h	521.2	1.00	40-80% 20 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 5 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.21 (d, J =2.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J =6.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J =1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J =11.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (dd, J =5.8, 2.8 Hz, 1H), 5.31 (td, J =6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.30 (dd, J =11.0, 6.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.45 (d, J =6.3 Hz, 3H).
354		I-67	24 h	559.2	1.07	20-100% 10 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 5 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	

355		I-67	24 h	558.2	1.21	20-100% 10 $\frac{1}{2}$, 100% 5 $\frac{1}{2}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.28 (d, J=3.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.34 (br. s, 1H), 5.24 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H).
356		I-67	24 h	572.2	1.25	20-100% 10 $\frac{1}{2}$, 100% 5 $\frac{1}{2}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 6.33 (br. s, 1H), 5.24 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.38-4.19 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H).

357		I-67	24 h	535.2	1.14	40-80% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=10.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 5.25 (br. s., 1H), 4.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J=10.6, 6.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.68 (br. s., 3H), 2.56 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H).
358		318	1 h	463.1, 465.1	1.15	45-90% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 6.57 (br. s., 2H), 4.36 (d, J=7.3 Hz, 4H), 4.09 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).
359		318	1 h	579.2, 581.2	1.09	50-100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 6.46 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 2H), 4.52 (br. s., 2H), 4.14 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

360		318	1 h	578.2, 580.2	1.22	50-100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.21 (br. s., 1H), 6.41 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 2H), 4.48 (br. s., 2H), 4.11 (s, 3H), 2.66 (br. s., 3H).
361		318	1 h	598.2, 600.2	1.18	65-95% 25 분, 95% 10 분	¹ H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 4.59 (br. s., 2H), 4.34 (br. s., 2H), 4.06 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
362		318	1 h	555.2, 557.2	1.16	50-100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.74-8.61 (m, 3H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 4.61-4.52 (m, 2H), 4.35-4.31 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

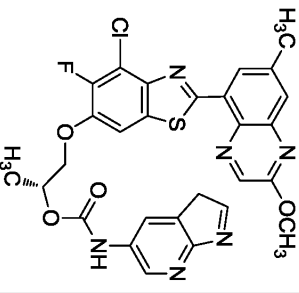
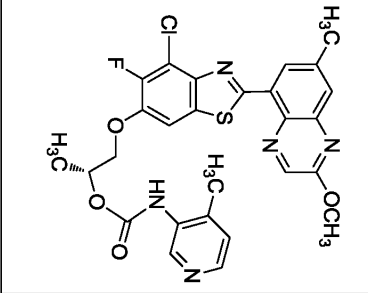
363		318	1 h	577.2, 579.2	1.19	50-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.44 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 2H), 4.43 (br. s., 2H), 4.16 (br. s., 6H), 2.69 (br. s., 3H).
364		318	1 h	529.2, 531.2	1.16	50-80% 25분, 100% 7분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (br. s., 2H), 4.55 (br. s., 2H), 4.46 (br. s., 2H), 4.11 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).
365		318	1 h	543.2, 545.2	1.21	50-90% 25분, 100% 10분	¹ H NMR (500MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 8.65 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.49 (br. s., 1H), 4.50 (br. s., 2H), 4.30 (br. s., 2H), 4.05 (br. s., 3H), 3.76 (br. s., 3H), 2.59 (br. s., 3H).

366		318	1 h	545.1, 547.1	1.12	60-90% 22 ^분 , 100% 7 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 2H), 4.38 (br. s., 2H), 4.04 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
367		318	1 h	607.2, 609.2	1.19	60-100% 20 ^분 , 100% 5 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.67 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.15 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.75 (br. s., 1H), 6.15 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 2H), 4.43 (br. s., 2H), 4.04 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.38 (br. s., 3H).
368		318	1 h	554.2, 556.2	1.02	50-95% 20 ^분 , 100% 5 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.43 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 2H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 4.38 (d, J=9.8 Hz, 4H), 4.22 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

369		318	1 h	554.2, 556.2	1.01	50-100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (br. s., 1H), 8.60-8.51 (m, 3H), 8.11-7.88 (m, 2H), 7.85 (br. s., 1H), 7.32 (d, J=4.6 Hz, 2H), 4.47 (d, J=15.9 Hz, 4H), 4.30 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
370		I-69	24 h	575.4, 577.4	1.19	60-100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=7.02 Hz, 1H), 7.83 (br. s., 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.41 (d, J=10.68 Hz, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 4.09 (br. s., 3H), 1.43 (d, J=5.49 Hz, 3H).

371		I-69	24 h	579.4, 581.4	1.22	70-100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (br. s, 1H), 8.63 (br. s, 1H), 8.48 (br. s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1H), 7.86-8.00 (m, 3H), 7.76 (br. s, 1H), 5.30 (br. s, 1H), 4.22-4.46 (m, 2H), 4.06 (br. s, 3H), 2.62 (br. s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =4.88 Hz, 3H).
372		I-69	24 h	554.1, 556.1	1.24	60-100% 13 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.97 (br. s, 1H), 8.65 (br. s, 2H), 8.50 (br. s, 1H), 8.21 (br. s, 1H), 7.86-8.00 (m, 2H), 7.78 (br. s, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 5.28 (br. s, 1H), 4.24-4.45 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =5.80 Hz, 3H).

373		I-69	24 h	611.1, 613.1	1.20	65-100% 13 $\frac{\text{H}}{\text{C}}$, 100% 5 $\frac{\text{H}}{\text{C}}$	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63-9.76 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 4.99-5.34 (m, 1H), 4.23-4.43 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.08-3.19 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (d, J =6.10 Hz, 3H).
374		I-69	24 h	622.2, 624.2	1.36	60-100% 20 $\frac{\text{H}}{\text{C}}$, 100% 5 $\frac{\text{H}}{\text{C}}$	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (br. s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (d, J =8.55 Hz, 1H), 7.98 (d, J =7.63 Hz, 1H), 7.74-7.87 (m, 2H), 5.29 (br. s, 1H), 4.22-4.47 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.43 (d, J =6.41 Hz, 3H).

375		I-69	24 h	593.2, 595.2	1.15	55-85% 16 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 7 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.43 (br. s., 1H), 9.42-9.72 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.84-7.94 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 6.37 (br. s., 1H), 5.24 (d, J =3.36 Hz, 1H), 4.19-4.40 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.40 (d, J =6.41 Hz, 3H).
376		I-69	24 h	568.2, 570.2	1.06	40-100% 20 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 5 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, J =4.58 Hz, 1H), 7.84 (d, J =7.63 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, J =5.19 Hz, 1H), 5.22 (dd, J =3.05, 6.10 Hz, 1H), 4.14-4.41 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.13-2.33 (m, 3H), 1.37 (d, J =6.41 Hz, 3H).

377		I-69	24 h	568.2, 570.2	1.07	60-100% s, 1H), 8.11-8.68 (m, 3H), 7.59-7.89 (m, 20 ^분 , 3H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1H), 5.23 (br. s, 1H), 4.20-4.48 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 3H).
378		318	1 h	600.2, 602.2	1.28	50-85% (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.95-7.11 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 1H), 4.25-4.47 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.64 (br. s, 2H), 3.34-3.45 (m, 6H), 2.59 (s, 3H).

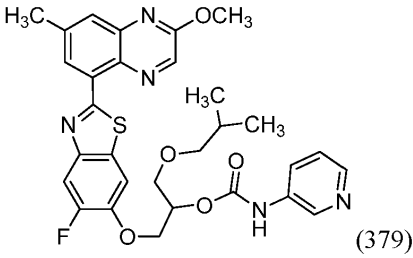
[6071]

[6072]

[6073]

실시예 379

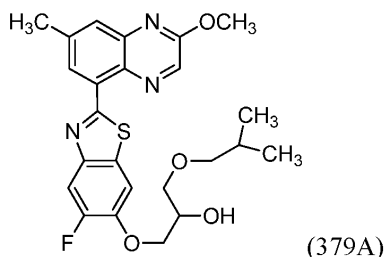
1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-이소부톡시프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트



[6074]

[6075]

중간체 379A: 1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-이소부톡시프로판-2-올



[6076]

[6077]

THF 중 중간체 I-64 (15 mg, 0.044 mmol)의 현탁액 (1 mL)에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (28.3 mg, 0.088 mmol)에 이어서 KOH의 0.33 M 용액 (0.20 mL, 0.066 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 2-(이소부톡시메틸)옥시란 (0.1 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밀봉된 튜브에서 65℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 포화 NH₄Cl로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 (4g, 0-60% EtOAc/헥산, 16분, 25%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 379A (14 mg, 0.024 mmol, 54.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6078]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 472.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[6079]

실시예 379:

[6080]

본 실시예를 상기 표에 기재된 카르바메이트를 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 379A를 3-아미노피리딘과 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-100%, 15분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 379를 77% 수율로 수득하였다.

[6081]

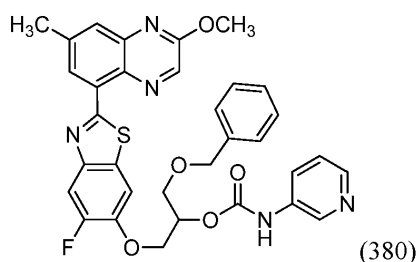
LC-MS: 방법 H, RT = 1.03분, MS (ESI) m/z: 592.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.84 (dt, J=13.2, 6.7 Hz, 1H), 0.93-0.81 (m, 6H).

[6082]

실시예 380

[6083]

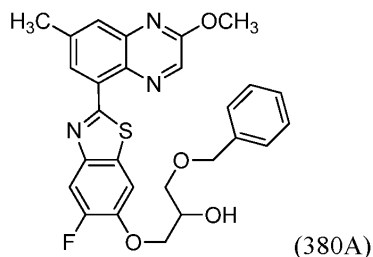
1-(벤질옥시)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트



[6084]

[6085]

중간체 380A: 1-(벤질옥시)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-올



[6086]

[6087]

THF 중 중간체 I-64 (15 mg, 0.044 mmol)의 현탁액 (1 mL)에 테트라부틸암모늄 브로마이드 (28.3 mg, 0.088 mmol)에 이어서 KOH의 0.33 M 용액 (0.20 mL, 0.066 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 2-((벤질옥시)메틸)옥시란 (72.2 mg, 0.439 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밀봉된 튜브에서 65℃로 가열하였다. 16시간 후, 반응물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이스코 (4g, 0-60% EtOAc/헥산, 16분, 35%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 380A (16 mg, 0.032 mmol, 72.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6088]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 506.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 4H).

[6089]

실시예 380:

[6090]

실시예 380을 상기 표에 기재된 카르바메이트를 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 380A를 3-아미노피리딘과 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 45-100%, 18분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 380를 34% 수율로 수득하였다.

[6091]

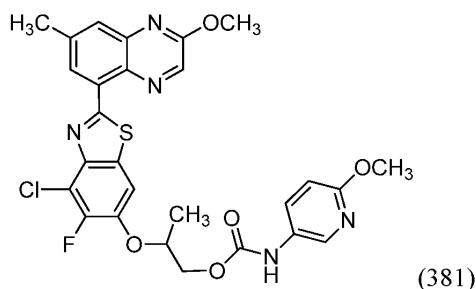
LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, MS (ESI) m/z: 626.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.58 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.07-7.95 (m, 3H), 7.85 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 5.41 (br. s., 1H), 4.60 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J=17.4 Hz, 2H), 4.09 (br. s., 3H), 3.86 (br. s., 2H), 2.64 (br. s., 3H).

[6092]

실시예 381

[6093]

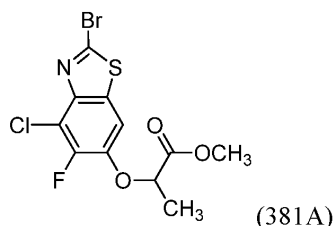
2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (라세미체)



[6094]

[6095]

중간체 381A: 메틸 2-((2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 프로파노에이트 (라세미체)

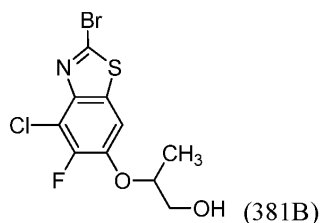


[6096]

[6097] 중간체 381A를 중간체 I-50과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-44를 반응시켜 중간체 381A (rac) (46% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[6098] LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 368.0, 370.0, 372.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.23 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.81 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.71 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[6099] 중간체 381B: 2-((2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-1-올 (라세미체)

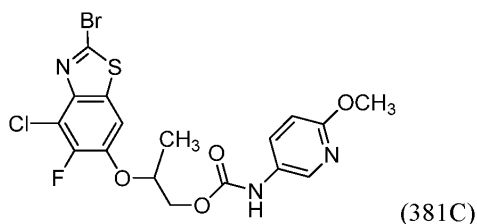


[6100]

[6101] 중간체 381B를 중간체 I-51과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 381A (rac)를 반응시켜 중간체 381B (rac) (75% 수율)를 회백색의 무정형 고체로서 수득하였다.

[6102] LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z: 339.9, 341.9, 343.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.2 Hz, 3H)

[6103] 중간체 381C: 2-(((2-브로모-4-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트 (라세미체)



[6104]

[6105] 중간체 381C를 상기 표에 기재된 카르바메이트를 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 381B (rac)를 3-아미노-6-메톡시피리딘과 반응시켜 중간체 381C (rac)를 90% 수율로 수득하였다.

[6106] LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 489.9, 491.9, 493.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (br. s., 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.53 (br. s., 1H), 4.76-4.59 (m, 1H), 4.36 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H).

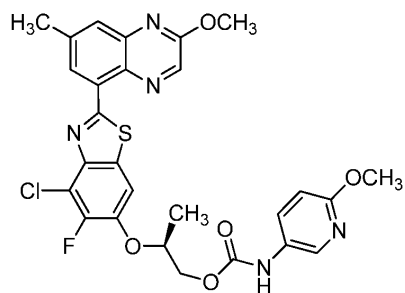
[6107] 실시예 381:

[6108] 실시예 381을 상기 표에 기재된 퀴녹살린-벤조티아졸을 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 381C (rac)를 중간체 I-9와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 55-95%, 30분에 걸침)에 의해 정제하여 실시예 381 (rac)을 23% 수율로 수득하였다.

[6109] LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 584.1, 586.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 6.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.92 (td, J=6.2, 3.3 Hz, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.3 Hz, 3H)

[6110] 실시예 382

[6111] (S)-2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로필 (6-메톡시피리딘-3-일)카르바메이트



(382)

[6112]

[6113]

본 실시예를 실시예 381 (rac)을 키랄, 초임계 유체 크로마토그래피 조건 (베르게르 멀티그램 II SFC, 키랄팩 OJ, 21x250 mm, 5 마이크로미터, 45% EtOH/-0.1% DEA / 55% CO₂, 40 mL/분 유량)에 적용함으로써 제조하여 실시예 382를 제2 용리 거울상이성질체로서 수득하였다. 본 실시예의 절대 입체화학은 동일한 시리즈 중 다른 생물학적 활성 거울상이성질체와 유사하게 지정하였다.

[6114]

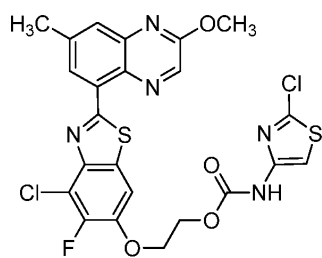
LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 584.1, 586.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 6.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.92 (td, J=6.2, 3.3 Hz, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.3 Hz, 3H).

[6115]

실시예 383

[6116]

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-클로로티아졸-4-일)카르바메이트



(383)

[6117]

[6118]

톨루엔 중 실시예 318 (12 mg, 0.029 mmol) 및 2-클로로티아졸-4-카르복실산 (9.35 mg, 0.057 mmol)의 현탁액 (1 mL)에 트리에틸아민 (7.97 μl, 0.057 mmol)에 이어서 디페닐포스포릴 아지드 (15.73 mg, 0.057 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 용기를 밀봉하고, 110°C로 3시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 60-100%, 10분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 383을 20% 수율로 수득하였다.

[6119]

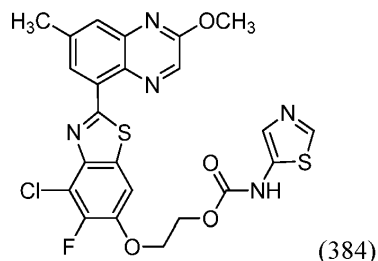
LC-MS: 방법 H, RT = 1.35분, MS (ESI) m/z: 580.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 6.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.92 (td, J=6.2, 3.3 Hz, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.3 Hz, 3H).

[6120]

실시예 384

[6121]

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 티아졸-5-일카르바메이트



[6122]

[6123]

실시예 384를 실시예 383과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 실시예 318을 티아졸-5-카르복실산과 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 40-80%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 384 (3% 수율)를 수득하였다.

[6124]

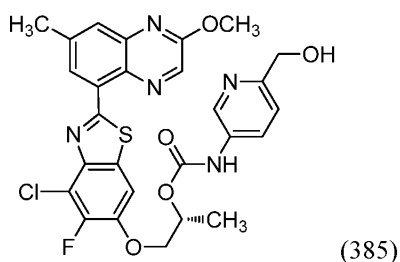
LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z : 546.1, 548.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.66-8.85 (m, 1H), 8.53-8.62 (m, 1H), 8.38-8.51 (m, 1H), 7.71-7.85 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 4.67 (br. s., 2H), 4.41 (br. s., 2H), 4.14 (br. s., 3H), 2.68 (br. s., 3H).

[6125]

실시예 385

[6126]

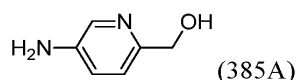
(R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)카르바메이트



[6127]

[6128]

중간체 385A: (5-아미노피리딘-2-일)메탄올



[6129]

[6130]

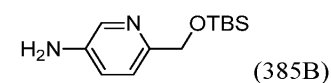
THF 중 메틸 5-아미노피콜리네이트 (70mg, 0.460 mmol)의 현탁액 (3 mL)에 0°C에서 LAH (THF 중 1 M)의 용액 (0.920 mL, 0.920 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 16시간 후, 반응물을 0°C에서 물 (0.1 mL)로 켄칭하였다. 수산화나트륨의 용액 (2 N, 0.1 mL)을 후속적으로 첨가하고, 이어서 물 (0.3 mL)의 추가량을 첨가하였다. 황산마그네슘을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, THF로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 중간체 385A (35 mg, 0.282 mmol, 61.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[6131]

LC-MS: 방법 H, RT = 0.44분, MS (ESI) m/z : 125.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.88 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 1H), 6.83-6.96 (m, 1H), 4.88-5.04 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 2H).

[6132]

중간체 385B: 6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피리딘-3-아민



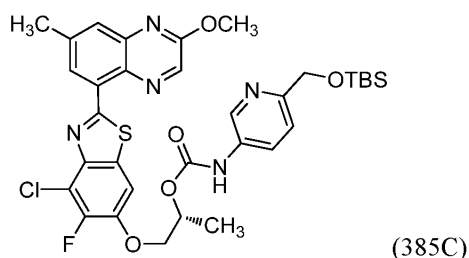
[6133]

[6134]

DMF (5 mL) 중 조 중간체 385A (225mg, 1.812 mmol)의 교반 용액에 TBDMS-Cl (410 mg, 2.72 mmol)에 이어서 이미다졸 (222 mg, 3.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 이스코 (24g, 0-100% EtOAc/헥산, 15분. 65%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 385B (132 mg, 0.554 mmol, 30.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6135] LC-MS: 방법 H, RT = 0.81분, MS (ESI) m/z: 239.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77-6.91 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[6136] 중간체 385C: (R)-1-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)피리딘-3-일)카르바메이트



[6137]

[6138] 이 중간체를 상기 표에 기재된 카르바메이트를 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 385B를 중간체 I-69와 반응시켜 중간체 385C를 수득하였으며, 이를 후속 실릴-탈보호 반응에 사용하였다.

[6139] LC-MS: 방법 H, RT = 1.26분, MS (ESI) m/z: 698.5, 700.5 (M+H)⁺.

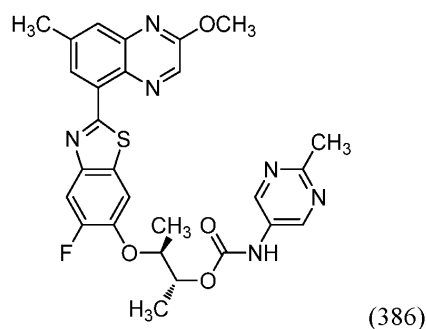
[6140] 실시예 385:

[6141] 중간체 385C를 농축시키고, MeOH (9.5 mL) 및 12 M HCl (0.5 mL)의 10 mL 혼합물 중에 재용해시켰다. 생성된 용액을 10분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 10분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 9% 총 수율 중 실시예 385를 황색 고체로서 수득하였다.

[6142] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 584.3, 586.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69-9.99 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 8.53-8.57 (m, 1H), 8.02-8.10 (m, 1H), 7.82-7.93 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 1H), 5.21-5.37 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 2.67 (s, 4H), 1.43 (d, J=6.38 Hz, 3H).

[6143] 실시예 386

[6144] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



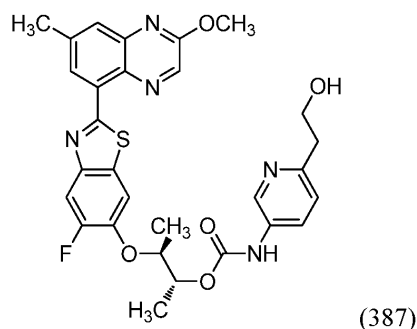
[6145]

[6146] 실시예 386을 상기 표에 기재된 카르바메이트를 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 I-72를 2-메틸피리미딘-5-아민 및 피리딘과 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 386를 46% 수율로 수득하였다.

[6147] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.74 (s, 2H), 8.63 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.51 (br. s., 1H), 5.18 (dd, J=6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[6148] 실시예 387

[6149] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트



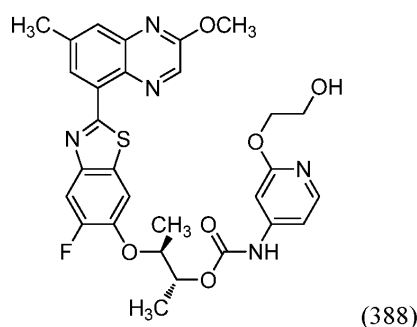
[6150]

[6151] 실시예 387을 상기 표에 기재된 카르바메이트를 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 I-72를 6-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피리딘-3-아민과 반응시켜 TBS-보호된 중간체의 목적 생성물을 수득하였다. 조 반응 혼합물을 농축시키고, MeOH/진한 HCl의 20:1 혼합물에 재용해시켜 목적 실릴 탈보호를 수득하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 387을 46% 수율로 수득하였다.

[6152] LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 578.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.79 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.10 (qd, J=6.5, 2.9 Hz, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.67 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.39 (m, 6H)

[6153] 실시예 388

[6154] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리딘-4-일)카르바메이트



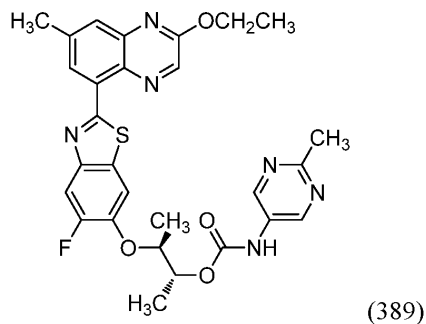
[6155]

[6156] 실시예 388을 상기 표에 기재된 카르바메이트를 위한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 I-72와 2-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)피리딘-4-아민을 반응시켜 TBS-보호된 중간체의 목적 생성물을 수득하였다. 과량의 TBAF (10 당량, THF 중 1 M)를 조 반응 혼합물에 첨가하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 8분 동안 100% 유지)에 의해 정제하여 실시예 388을 26% 수율로 수득하였다.

[6157] LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 594.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.96 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.76-4.67 (m, 2H), 4.12 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.58 (q, J=5.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.32 (m, 6H).

[6158] 실시예 389

[6159] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6160]

[6161]

THF (1.5 mL) 중 중간체 I-73 (30 mg, 0.051 mmol)의 용액에 에탄올 (0.5 mL, 8.56 mmol)에 이어서 수소화나트륨 (20.53 mg, 0.513 mmol, 미네랄 오일 중 60% 현탁액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl (~0.15 mL)로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축하고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 389 (17.7 mg, 0.030 mmol, 58% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6162]

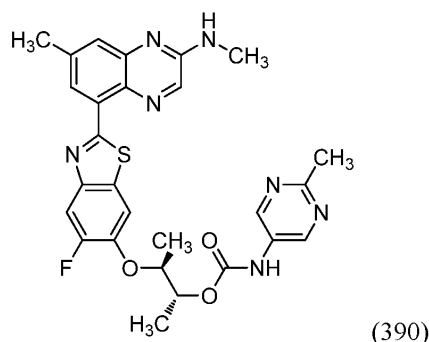
LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z : 563.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 2H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.10 (dd, $J=6.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.49 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H-d-DMSO 하에 가려짐), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.38 (m, 6H).

[6163]

실시예 390

[6164]

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸아미노)퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6165]

[6166]

중간체 I-73 (10 mg, 0.017 mmol)을 채운 바이알에 메탄아민 (EtOH 중 33% 용액) (1 mL, 8.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 390 (17.7 mg, 0.030 mmol, 58% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6167]

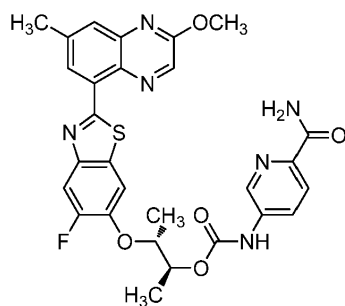
LC-MS: 방법 H, RT = 0.92분, MS (ESI) m/z : 548.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (br. s., 1H), 8.72 (br. s., 2H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.10 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.50 (s, 3H-d-DMSO 하에 가려짐), 1.38 (m, 6H).

[6168]

실시예 391

[6169]

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트



(391)

[6170]

[6171]

중간체 I-74 (20 mg, 0.034 mmol)가 충전된 바이알에 암모니아 (MeOH 중 7M 용액) (1 mL, 14.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 65℃로 24시간 동안 가열한 후, 농축하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 391 (8 mg, 0.013 mmol, 38% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6172]

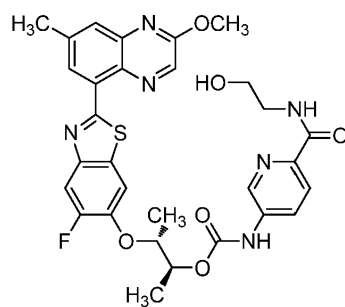
LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z : 577.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (br. s., 1H), 8.71-8.61 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.98-7.89 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 5.12 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.39 (m, 6H).

[6173]

실시예 392

[6174]

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((2-히드록시에틸)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트



(392)

[6175]

[6176]

THF (1 mL) 중 중간체 I-74 (10 mg, 0.017 mmol)의 용액에 에탄올아민 (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 한 후, 농축하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 392 (8.7 mg, 0.014 mmol, 81% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6177]

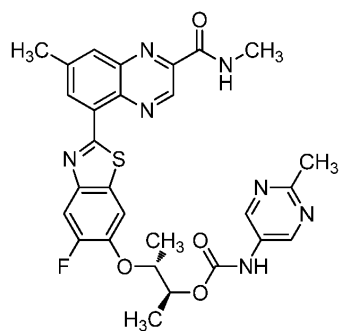
LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z : 621.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (br. s., 1H), 8.63 (d, J=5.8 Hz, 2H), 8.53-8.43 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 5.11 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.48 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.32 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (m, 6H).

[6178]

실시예 393

[6179]

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸카르바모일)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



(393)

[6180]

[6181]

THF (1 mL) 중 중간체 I-75 (13 mg, 0.022 mmol)의 용액에 메탄아민 (EtOH 중 33% 용액) (0.2 mL, 1.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 한 후, 농축하고, 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 393 (5 mg, 0.008 mmol, 37% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6182]

LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 576.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.07 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.52 (br. s., 3H), 1.40 (m, 6H).

[6183]

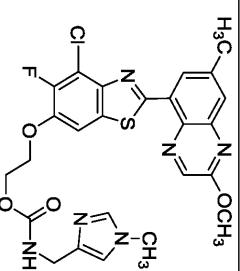
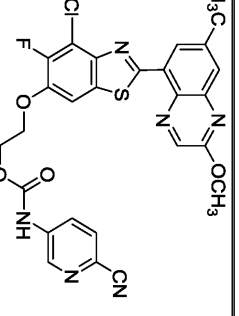
카르바메이트 실시예의 제조

[6184]

하기 표 중 카르바메이트를 상기 기재된 중간체 I-82와 유사한 하기 일반적 절차에 따라 제조하였다:

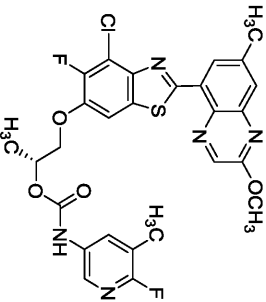
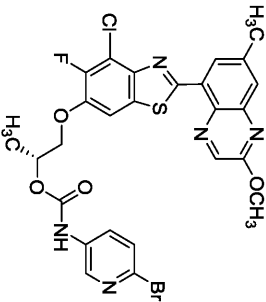
[6185]

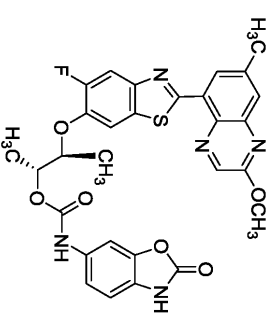
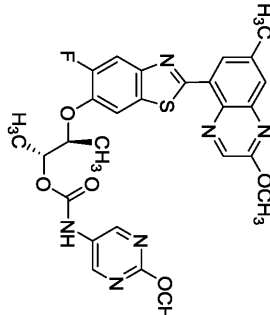
THF (0.05 M) 중 적절하게 치환된 퀴녹살린-벤조티아졸 알콜 (1.0 당량)의 용액에 포스겐의 용액 (톨루엔 중 15wt%, 10 당량)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 중간체 클로로포르메이트를 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 이 조 클로로포르메이트를 THF (0.05 M)에 재용해시키고, 피리딘 (10 당량)의 예비혼합된 용액 (3.0 당량)에 적가하고, THF (0.05 M) 또는 DCM (0.05) 중 적절하게 치환된 아미노-헤테로사이클 또는 아민 (어떤 것이든 최적의 시약 용해도를 제공함). 10분 동안 교반한 후, 합한 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

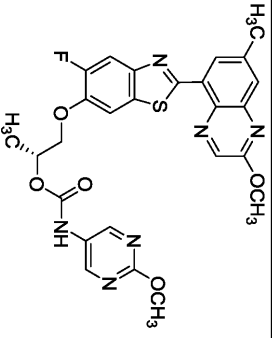
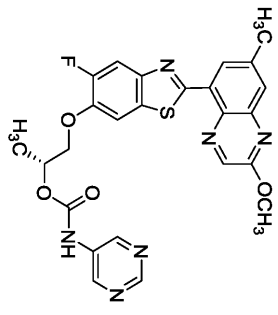
실시 예 번호	구조	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT (분) 방법 H	HPLC 정제 방법 D	NMR
394		I-67	568.3	1.13	30- 65% 20분, 100%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.14 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.31-3.16 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.73 (quin, J=6.7 Hz, 2H), 1.32 (d, J=6.6 Hz, 3H)
395		318	565.2, 567.3	1.22	60- 100% 20분, 100% 8분	---

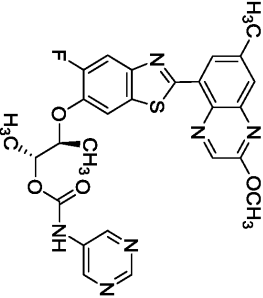
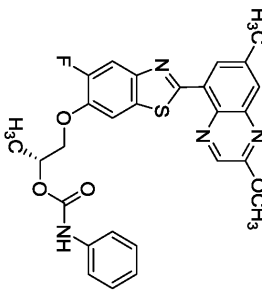
396		318	545.2, 556.2	1.02	50- 100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.53 (br. s, 1H), 8.46 (br. s, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 7.88 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.73 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 4.39 (d, J=7.6 Hz, 4H), 4.28 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)
397		318	557.2, 559.3	1.21	45- 90% 30 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.45 (br. s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.51 (br. s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.31 (d, J=8.2 Hz, 4H), 4.00 (m, 5H), 3.47 (br. s, 3H), 2.56 (s, 3H)
398		318	557.2, 559.2	1.21	45- 100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.20 (br. s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.19 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 2H), 4.32 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.27 (br. s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)

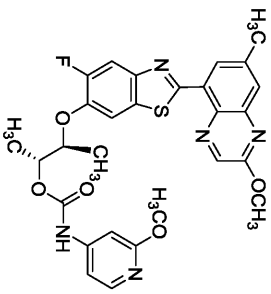
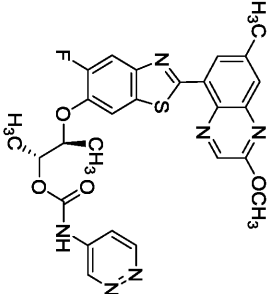
399		318	557.2, 559.2	1.18	45- 80% 20 분, 100% 7 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (br. s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)
400		I-69	580.2, 582.2	1.30	50- 100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.36 (br. s, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> =10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
401		I-69	590.2, 592.2	1.34	50- 100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.27 (dd, <i>J</i> =6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> =10.9, 5.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H)

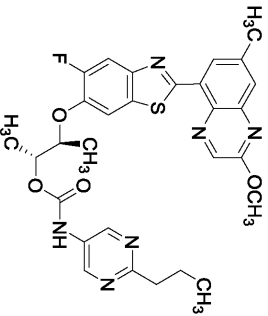
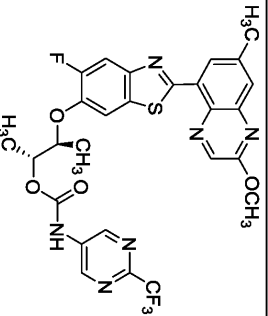
402		I-69	586.1, 588.1	1.35	50- 100% 20 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 5 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (br. s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.91 (br. s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.31 (br. s, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> =10.4, 6.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
403		I-69	632.0, 634.0, 636.0	1.30	60- 90% 20 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 5 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	¹ H NMR (400MHz, THF) δ 9.25 (br. s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> =1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 5.42-5.26 (m, 1H), 4.44-4.27 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.55-1.49 (m, 3H)

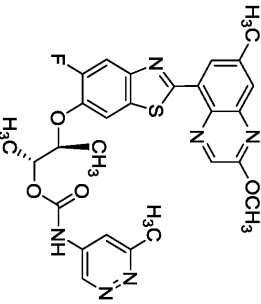
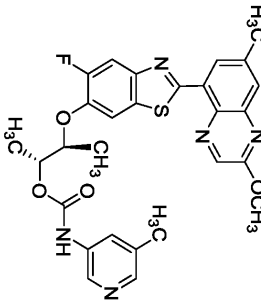
406		I-72	590.1	1.22	25- 100% 20%, 100% 5%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.47 (s, 1H), 9.67 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 3H)
407		I-72	565.1	1.26	50- 100% 15%, 100% 5%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (br. s., 2H), 8.62 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.15 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.48-1.40 (m, 6H)

408		I-67	551.1	1.22	50-100% 12 $\frac{3}{4}$, 100% 5 $\frac{1}{2}$	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (br. s., 2H), 8.52 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 5.23 (br. s., 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (d, J =6.4 Hz, 3H)
409		I-67	521.1	1.22	45-78% 25 $\frac{3}{4}$, 100% 7 $\frac{1}{2}$	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J =11.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J =2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (d, J =6.6 Hz, 3H)

410		I-72	535.1	1.25	45-90% 20- $\frac{11}{12}$, 100% 5- $\frac{11}{12}$	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (br. s., 1H), 8.87 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> =2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.14 (qd, <i>J</i> =6.4, 2.8 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 6H)
411		I-67	519.2	1.27	45-90% 20- $\frac{11}{12}$, 100% 5- $\frac{11}{12}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.73 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 7.00 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 5.25 (br. s., 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H)

412		I-72	564.1	1.12	70- 100% 20 $\frac{1}{2}$, 100% 7 $\frac{1}{2}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.12 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.39 (m, 6H)
413		I-72	535.1	1.06	40- 95% 21 $\frac{1}{2}$, 100% 6 $\frac{1}{2}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (br. s., 1H), 9.19 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.81 (br. s., 2H), 5.16 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 6H)

414		I-72	577.2	1.27	45- 100% 100% 100% 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (br. s., 1H), 8.72 (br. s., 2H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.09 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.71 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.66 (sxt, J=7.3 Hz, 2H), 1.38 (t, J=5.8 Hz, 6H), 0.83 (t, J=7.3 Hz, 3H)
415		I-72	603.1	1.31	60- 100% 22 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (br. s., 1H), 9.01 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.14 (dd, J=6.6, 2.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.40 (d, J=5.7 Hz, 6H)

418		I-72	549.1	1.15	50-100%, 19%, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.82 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (br. s., 3H-d-DMSO 신호 하나에 가려짐), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 6H)
419		I-72	548.2	1.26	25-100%, 15%, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 5.13 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.41 (d, J=4.6 Hz, 6H)

422		I-72	578.2	1.45	60- 100% 10 ³ / ₂ , 100% 10 ³ / ₂	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 5.06 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.38 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 6H)
423		I-72	534.0	1.00	60- 100% 20 ³ / ₂ , 100% 10 ³ / ₂	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.7 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 6H)
424		I-66	520.9	1.10	45- 90% 20 ³ / ₂ , 100% 5 ³ / ₂	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.77 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 4.57 (br. s., 2H), 4.46 (br. s., 2H), 4.10 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)

425		1-81	582.9, 584.9	1.26	60- 100% 20 분, 100% 7 분 (광변 C)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.78-8.67 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.13 (dd, J=6.6, 2.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.7 Hz, 3H)

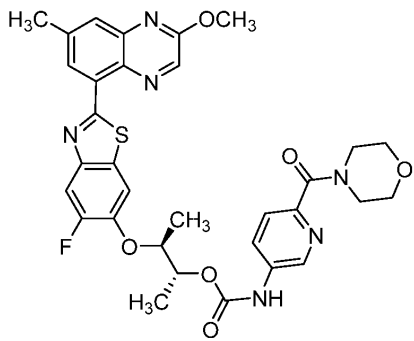
[6200]

[6201]

실시예 426

[6202]

(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(모르폴린-4-카르보닐)피리딘-3-일)카르바메이트



[6203]

[6204]

중간체 I-74 (10 mg, 0.017 mmol)가 채워진 바이알에 DCM (1 mL)을 첨가하였다. 이 용액에 염화마그네슘

(16.09 mg, 0.169 mmol)에 이어서 모르폴린 (0.1mL, 1.148 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하고, 격렬하게 교반하고, 65℃로 밤새 가열한 후, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축하고, 정제용 HPLC (방법 C, 15분에 걸쳐 25-100%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 426 (9.6 mg, 0.015 mmol, 86% 수율)을 수득하였다.

[6205] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 647.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.12 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.62 (d, J=15.9 Hz, 2H), 3.49 (d, J=17.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (br. s., 4H), 1.39 (m, 6H).

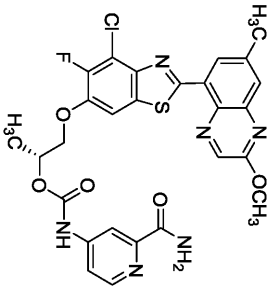
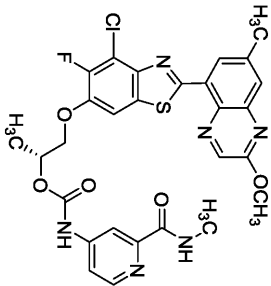
[6206] 아미드 실시예의 제조

[6207] 수반한 표의 아미드를 상기 기재된 실시예 391- 392 및 426을 합성하는데 사용한 것과 유사한 하기 3종의 일반적인 절차에 따라 제조하였다.

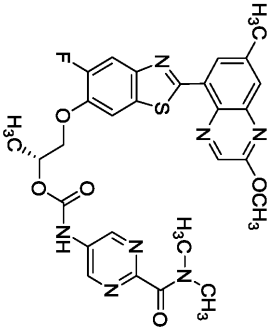
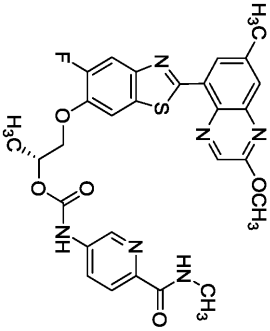
[6208] 1급 아미드: 적절하게 치환된 헤테로-아릴 에스테르 (1.0 당량)가 채워진 바이알에 암모니아 (MeOH 중 7M 용액) (0.02 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하고, 65℃로 밤새 가열한 후, 농축하고, 정제용 HPLC (달리 나타내지 않는 한, 방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

[6209] 2급 아미드: THF (0.02 M) 중 적절하게 치환된 헤테로-아릴 에스테르 (1.0 당량)의 용액에 목적 아민 (100 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하고, 65℃로 밤새 가열한 후, 농축하고, 정제용 HPLC (달리 나타내지 않는 한, 방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

[6210] 3급 아미드: DCM (0.02 M) 중 적절하게 치환된 헤테로-아릴 에스테르 (1.0 당량)의 용액에 MgCl₂ (10 당량)에 이어서 목적 아민 (100 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하고, 격렬히 교반하고, 65℃로 밤새 가열한 후, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축하고, 정제용 HPLC (달리 나타내지 않는 한, 방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

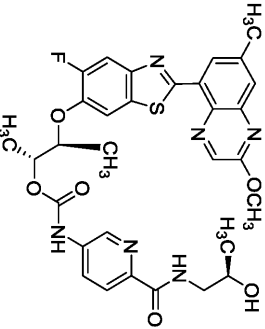
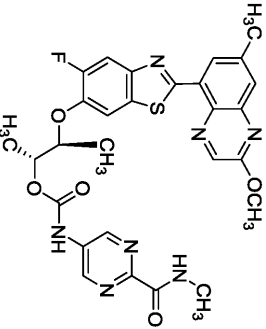
실시예 번호	구조	에스테르	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT (분) 방법 H	HPLC 정제 방법 D	NMR
427		I-87	597.1, 599.2	1.16	45-95% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (br. s, 1H), 7.57 (br. s, 1H), 5.30 (br. s, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H)
428		I-87	611.1, 613.1	1.17	45-95% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.71-8.63 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> =10.5, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

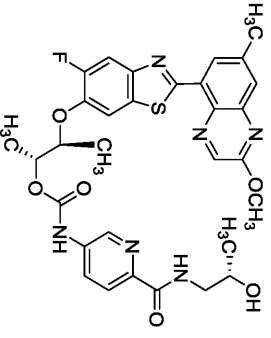
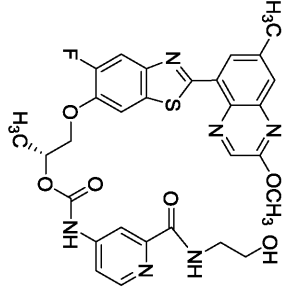
429		1-84	564.1	1.10	60-100% 13 ¹³ C, 100% 5 ¹⁹ F	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 5.32-5.17 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
430		1-84	578.1	1.12	50-100% 10 ¹³ C, 100% 5 ¹⁹ F	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.97 (s, 2H), 8.77-8.69 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.40 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> =10.7, 6.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

431		I-84	592.2	1.15	60-100% 13 ¹³ C, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (br. s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.29 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H)
432		I-82	577.2	1.17	15-100% 20 ¹³ C, 100% 7 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.26 (br. s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.59 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 5.27 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H)

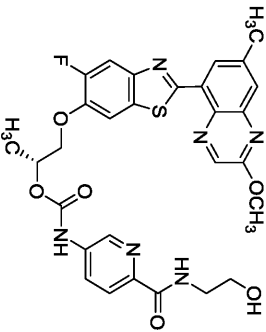
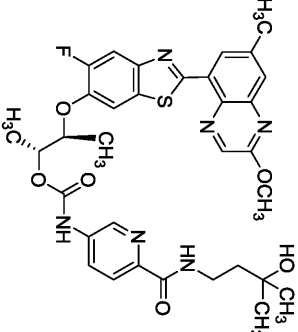
435		I-82	633.1	1.17	10-100% 20 ¹ H, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.22 (br. s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=10.7, 6.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H)
436		I-74	591.1	1.18	25-100% 20 ¹ H, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (br. s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (br. s, 1H), 8.55 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 5.11 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.76 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.39 (m, 6H)

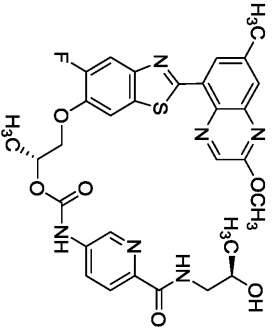
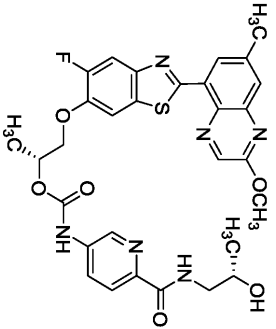
437		1-86	648.2	1.18	20-100% 20- ¹³ C, 100% 5- ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (br. s., 1H), 8.85 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.08 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.40 (br. s, 2H), 3.17-3.08 (br. s., 2H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (m, 6H)
438		1-74	605.2	1.19	40-80% 20- ¹³ C, 100% 10- ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (m, 6H)

439		I-74	635.2	1.18	25-100% 15 ¹³ C, 100% 5 ¹⁹ F	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (br. s, 1H), 8.71-8.64 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 5.12 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.3 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.75 (dt, <i>J</i> =11.7, 5.6 Hz, 1H), 3.34 (br. s, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.40 (m, 6H), 1.04 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
440		I-86	592.1	1.15	30-80% 18 ¹³ C, 100% 5 ¹⁹ F	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 2H), 8.71 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H)

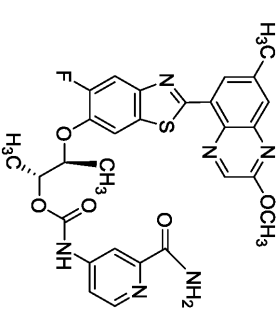
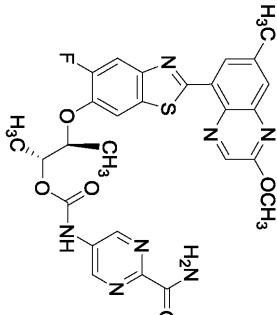
441		I-74	635.2	1.19	45-90% 22 ¹³ C, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (br. s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.29 (dt, J=12.4, 6.1 Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.39 (t, J=5.3 Hz, 6H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 3H)
442		I-83	607.1	1.08	45-90% 20 ¹³ C, 100% 8 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.69 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1H), 5.36 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.57 (q, J=5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 3H)

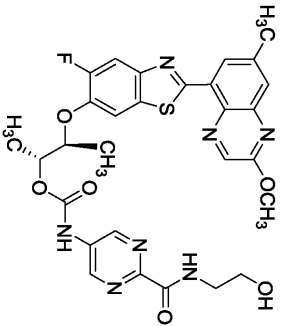
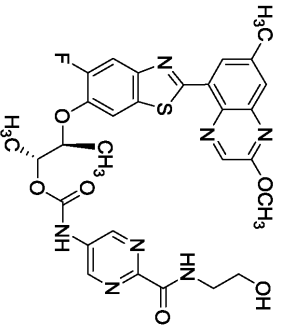
443		I-83	577.1	1.12	50-100% 20 ^분 , 100% 8 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> =5.3, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.86 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
444		I-83	563.1	1.11	25-100% 20 ^분 , 100% 5 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (br. s., <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

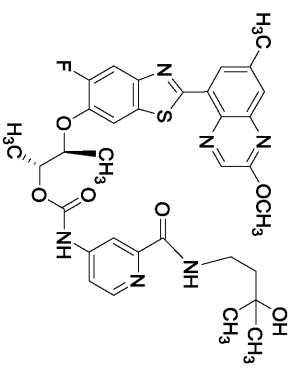
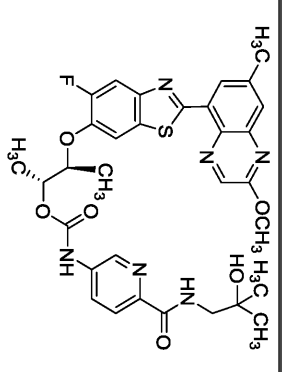
445		I-82	607.0	1.22	30-70% 20 [±] , 100% 5 [±]	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (br. s, 1H), 8.70 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.36 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H)
446		I-74	663.1	1.28	50-100% 20 [±] , 100% 5 [±]	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (br. s, 1H), 8.70-8.59 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.61 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 6H), 1.14 (s, 6H)

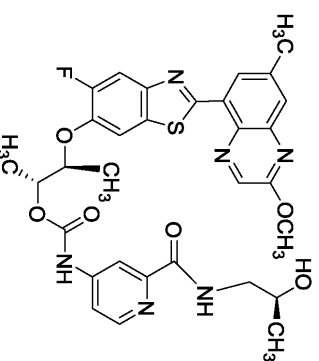
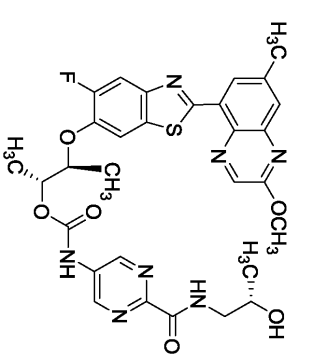
449		I-82	621.2	1.18	45-90% 25 ¹³ C, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.22 (br. s., 1H), 8.70-8.61 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 5.34-5.22 (m, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.28 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.04 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
450		I-82	621.2	1.18	45-90% 25 ¹³ C, 100% 8 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.11-7.96 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 5.31 (br. s., 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.79 (br. s., 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H)

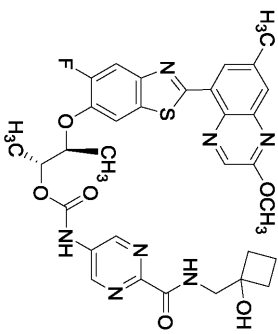
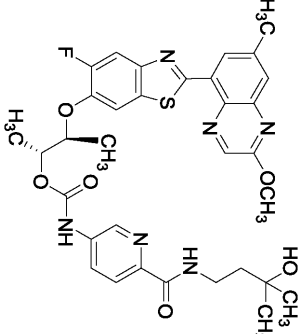
451		I-85	621.3	1.08	60-95% 20 ^분 , 100% 7 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.51 (q, J=5.8 Hz, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (d, J=4.7 Hz, 6H)
452		I-85	653.3	1.11	60-100% 20 ^분 , 100% 5 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.43 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.43-3.27 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (m, 6H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 3H)

453		I-85	577.2	1.10	60-100% 18 ¹³ C, 100% 7 ¹⁹ F	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.15 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.41 (m, 6H)
454		I-86	578.2	1.12	45-90% 20 ¹³ C, 100% 7 ¹⁹ F	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (br. s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (m, 6H)

455		I-86	622.3	1.09	45-90% 20 ¹³ C, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (br. s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.81 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.51 (q, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (m, 6H)
456		I-86	636.3	1.11	45-90% 20 ¹³ C, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (br. s, 1H), 8.97 (br. s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.59-8.50 (m, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =11.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.28 (dt, <i>J</i> =12.4, 6.1 Hz, 1H), 3.16 (dt, <i>J</i> =12.9, 6.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (m, 6H), 1.06 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H)

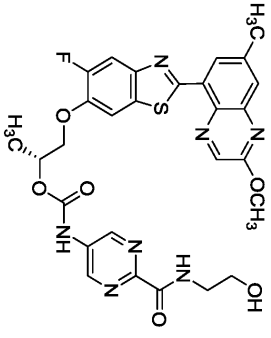
459		I-85	664.2	1.14	45-90% 20 ¹ H, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (br. s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.79 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =11.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.62 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 1.41 (m, 6H), 1.14 (s, 6H)
460		I-74	649.3	1.19	55-95% 20 ¹ H, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.21 (br. s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.24 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.45-1.37 (m, 6H), 1.09 (s, 6H)

461		I-85	635.2	1.11	60-100% 18 ¹³ C, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 2H), 8.42 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=6.6, 2.5 Hz, 1H), 4.88 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=6.2, 2.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.77 (dt, J=11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.47-1.35 (m, 6H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H)
462		I-86	636.3	1.11	45-90% 20 ¹³ C, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (br. s, 1H), 8.96 (br. s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.15 (dd, J=6.6, 2.2 Hz, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.78 (dt, J=11.3, 5.8 Hz, 1H), 3.29 (dt, J=12.2, 6.2 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (m, 6H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 3H)

463		I-86	662.3	1.15	50-100% 22 ^분 , 100% 7 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (br. s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =11.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.42 (m, 6H)
464		I-82	649.2	1.21	45-90% 19 ^분 , 100% 10 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.75 (br. s, 2H), 8.65 (br. s, 1H), 8.18-7.99 (m, 4H), 7.91 (br. s, 1H), 5.37 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 4.38 (br. s, 1H), 4.16 (s, 43), 3.46 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H)

465		I-85	649.3	1.14	40-80% 20 ¹⁵ _T , 100% 5 ¹⁵ _T	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.2 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 5.15 (dd, J=6.7, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=6.1, 2.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.26 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.41 (m, 6H), 1.10 (s, 6H)
466		I-85	591.1	1.15	45-90% 25 ¹⁵ _T , 100% 7 ¹⁵ _T	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.73-8.62 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.13 (br. s, 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 5.15 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.41 (m, 6H)

467		L-85	605.1	1.08	40-75% 25%, 100% 7분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 5.14 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (m, 6H)
468		L-86	606.2	1.19	45-90% 22%, 100% 7분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (br. s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.15 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.45-1.37 (m, 6H)

469		I-82	607.9	1.06	45-80% 25분, 80% 4분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.97 (s, 2H), 8.67 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=10.7, 6.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.36 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H)

[6232]

[6233]

[6234]

[6235]

[6236]

장애 아미드 실시예의 제조

수반한 표의 입체 장애 아미드를 2-단계 절차에 따라 제조하였다.

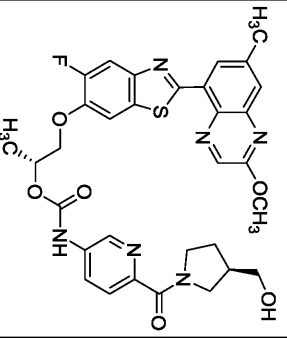
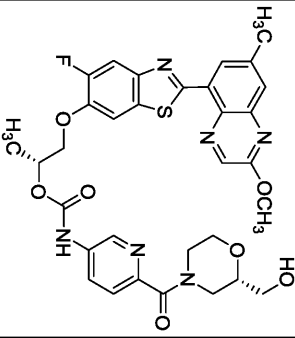
비누화: THF (0.05 M) 중 적절하게 치환된 헤테로-아릴 에스테르 (1.0 당량)의 용액에 LiOH의 1 M 용액 (5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 격렬히 교반한 후, HCl의 1 M 용액 (10 당량)으로 켄칭하였다. 용액을 진공 하에 조 잔류물로 농축시키고, 정제 없이 후속 HATU 커플링에 적용하였다.

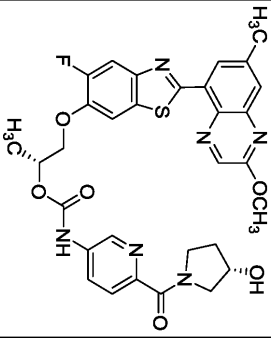
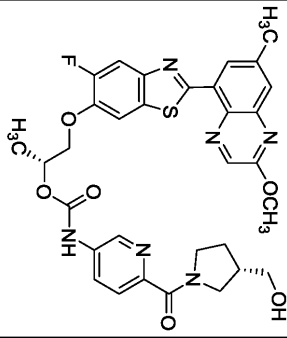
HATU 커플링: 상기 조 비누화 잔류물 (1.0 당량)을 DMF (0.1 M) 중에 재용해시키고, 실온에서 교반하였다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (10 당량) 및 적절한 아민 기질 (1.5 당량)에 이어서 HATU (1.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 메탄올 (100 당량), 농축으로 켄칭하고, 정제용 HPLC (달리 나타 내지 않는 한, 방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

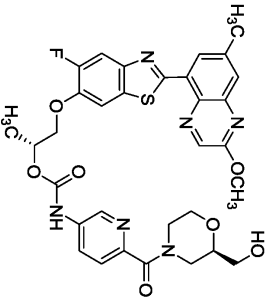
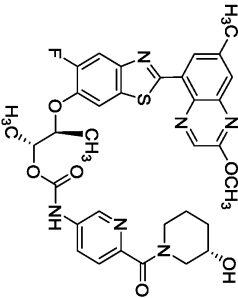
실시예 번호	구조	에스테르	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT (분) 방법 H	HPLC 정제 방법 D	NMR
470		I-82	663.1	1.13	45-90% 20분, 100% 6분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (br. s., 1H), 8.87 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 5.05 (t, 3H), 7.79 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H), 4.33-4.23 (<i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
471		I-82	621.2	1.10	30-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.22 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 4.43 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.56 (br. s., 3H), 3.47 (br. s., 1H), 3.06 (br. s., 3H), 2.67 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H)

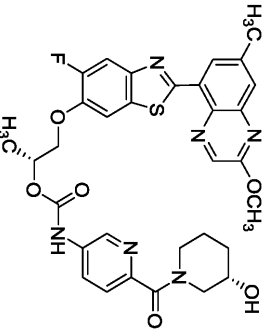
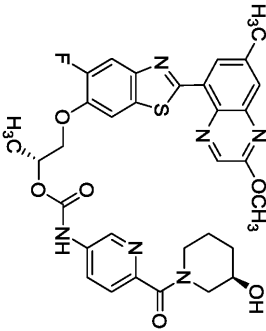
472		I-82	649.2	1.22	35-100% 20 [±] , 100% 10 [±]	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 8.76 (br. s., 1H), 8.68 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 4.47 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.38 (br. s., 1H), 4.16 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 5H), 2.70 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 6H)
473		I-82	661.3	1.19	50-100% 20 [±] , 100% 5 [±]	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> =12.2 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.40 (br. s., 4H), 2.63 (s, 3H), 1.86-1.65 (m, 6H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

474		I-82	649.2	1.15	45-100% 11 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 6 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (d, <i>J</i> =12.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.64-8.57 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (br. s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 5.28 (br. s, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> =10.1 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)
475		I-82	633.2	1.10	45-100% 20 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100% 5 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.79-7.67 (m, 2H), 5.28 (br. s, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.81-3.59 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.80 (br. s, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

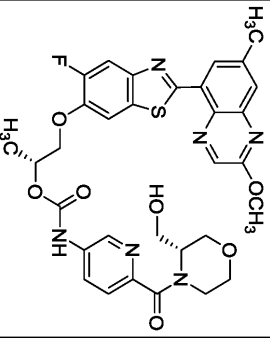
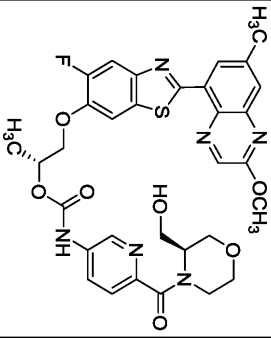
476		I-82	647.2	1.10	35-75% 20 $\frac{\text{H}}{\text{L}}$, 100% 5 $\frac{\text{H}}{\text{L}}$	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (br. s., 1H), 8.68-8.59 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, J =8.2 Hz, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.28 (dd, J =10.7, 6.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.43 (d, J =6.4 Hz, 3H)
477		I-82	663.3	1.10	40-85% 16 $\frac{\text{H}}{\text{L}}$, 100% 5 $\frac{\text{H}}{\text{L}}$	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d, J =8.5 Hz, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.28 (dd, J =10.5, 6.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.51-3.33 (m, 3H), 3.31-3.11 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.67 (d, J =10.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, J =6.4 Hz, 3H)

478		I-82	633.2	1.10	35-95% 20 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (br. s., 1H), 8.67-8.59 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> =12.5, 8.5 Hz, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> =10.5, 6.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> =13.1 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.90 (dd, <i>J</i> =8.9, 4.0 Hz, 1H), 1.80 (br. s., 1H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
479		I-82	647.2	1.10	45-90% 19 $\frac{\text{분}}{\text{분}}$, 100%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.37 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, <i>J</i> =10.8, 6.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.24 (dd, <i>J</i> =12.4, 7.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)

480		I-82	663.3	1.10	40-85% 15 ¹³ C, 100% 5 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.48-4.23 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.51-3.06 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.67 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H)
481		I-74	661.2	1.20	45-90% 25 ¹³ C, 100% 6 ¹³ C	---

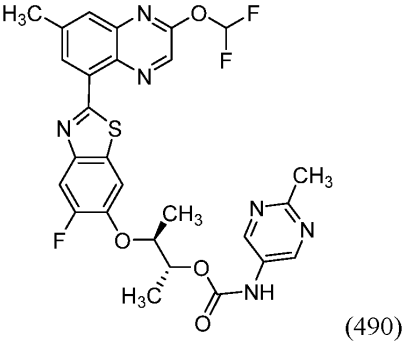
484		I-82	647.3	1.22	45-90% 15 분, 100%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07-7.91 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.38 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.23 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.67-3.38 (m, 2H), 3.16 (br. s., 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.44 (d, J=6.1 Hz, 4H), 1.38 (d, J=9.5 Hz, 1H)
485		I-82	647.3	1.22	45-90% 15 분, 100%	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07-7.90 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.46 (m, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.38 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 3H), 3.88 (br. s., 1H), 3.68-3.53 (m, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 3.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.77 (t, J=10.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.51-1.30 (m, 5H)

486		I-74	677.2	1.21	40-90% 19 분, 100% 5 분	---
487		I-74	677.2	1.20	45-90% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.57 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 4.16-3.98 (m, 4H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.82-3.40 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (dd, J=6.3, 4.1 Hz, 6H).

488		I-82	663.3	1.21	40-100% 15 ^분 , 100% 5 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.21 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (br. s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.97 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, J=8.9, 6.1 Hz, 1H), 4.88 (br. s, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.78 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J=6.7 Hz, 1H), 3.57 (br. s, 1H), 3.50 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H)
489		I-82	663.3	1.21	40-100% 15 ^분 , 100% 5 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.21 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (br. s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=9.2, 6.1 Hz, 1H), 5.00-4.78 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 4H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.66-3.42 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H)

실시예 490

(2R,3S)-3-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



THF (6.5 mL) 중 용액 중간체 I-72B (150 mg, 0.334 mmol)에 톨루엔 중 15% 포스겐 용액 (2354 μl, 3.34

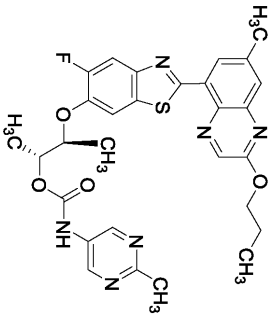
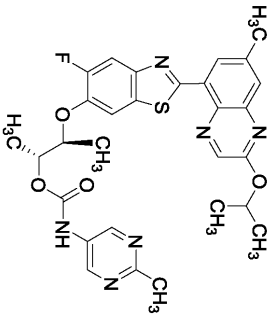
mmol)를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 밤새 교반되게 한 후, 조 황색 잔류물로 농축시켰다. 이 중간체 클로로포르메이트를 THF (6.5 mL)에 재용해시키고, THF (6.5 mL) 중 2-메틸피리미딘-5-아민 (39.9 mg, 0.365 mmol) 및 피리딘 (0.134 mL, 1.660 mmol)의 예비혼합된 용액에 적가하였다. 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제를 위한 이스코 카트리지 (40g, 0-100% EtOAc/DCM, 85%의 생성물) 상에 직접 로딩하여 실시예 490 (182 mg, 0.331 mmol, 94% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 소량의 물질을 최종 특징화를 위해 정제용 HPLC (방법 D, 10분에 걸쳐 50-100%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하였다.

[6251] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 585.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.72 (br. s., 2H), 8.69 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.66 (t, J=71.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.63 (dd, J=6.4, 3.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -89.78 (s, 3F), -132.17 (s, 1F).

[6252] 치환된 퀴녹살린의 제조

[6253] 수반한 표의 치환된 퀴녹살린을 실시예 389를 합성하는데 사용된 절차와 유사한 하기 일반적 절차에 따라 제조하였다.

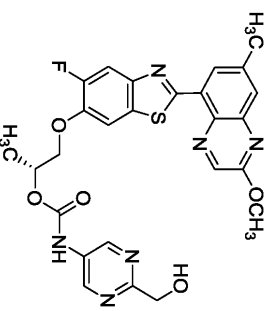
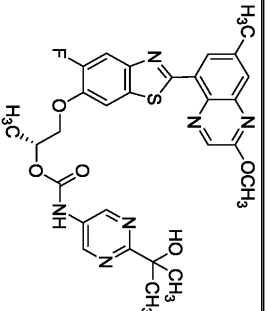
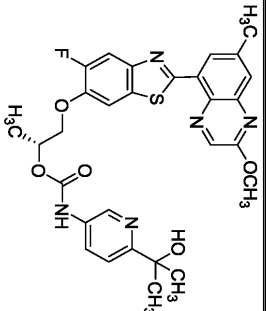
[6254] THF (0.05 M) 및 적절한 알코올의 용액 (100 당량)에 수소화나트륨 (60wt%, 10 당량)을 첨가하였다. 버블링이 진정된 후, THF (0.05 M) 중 실시예 490 (1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 실온에서 격렬한 교반의 20분 후, 반응 혼합물을 몇 방울의 포화 NH₄Cl로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (달리 나타내지 않는 한, 방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

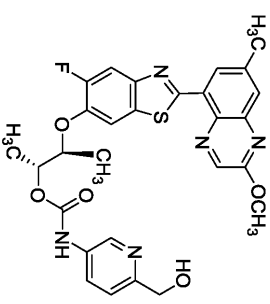
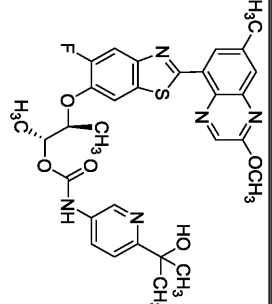
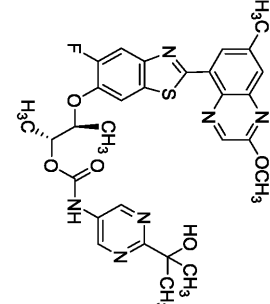
실시 예 번호	구조	궤적 선풐	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT (분) 방법 H	HPLC 정제 방법 D	NMR
491		490	577.2	1.31	75-100% 15분, 100% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 2H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.09 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.39 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H-d-DMSO 화에 가려짐), 1.82 (sxt, J=7.0 Hz, 2H), 1.38 (m, 6H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H)
492		490	577.2	1.30	75-100% 15분, 100% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 2H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.45 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 5.09 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H-d-DMSO 화에 가려짐), 1.41 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.38 (m, 6H)

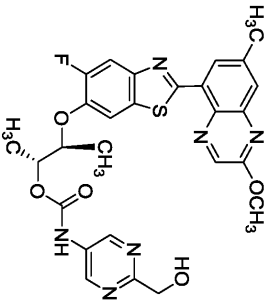
키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (달리 나타내지 않는 한, 방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

실시예 번호	구조	에스테르	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT (분) 방법 H	HPLC 정제 방법 D	NMR
494		I-87	584.1, 586.1	1.05	70-95% 20분, 100% 7분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H)
495		I-83	550.2	0.99	40-80% 25분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br. s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 5.32 (br. s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.40 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> =10.8, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

[6261]

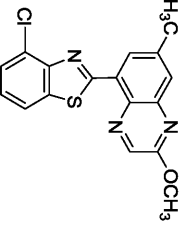
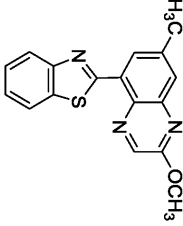
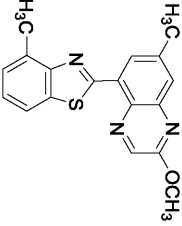
496		I-84	551.2	1.11	45-90% 25 [±] , 100% 10 [±]	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (br. s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 5.34 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J=4.9 Hz, 2H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.34 (dd, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 3H)
497		I-84	579.2	1.20	40-75% 20 [±] , 100% 5 [±]	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (br. s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.36 (dd, J=10.7, 2.7 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.43 (d, J=6.7 Hz, 3H)
498		I-82	578.2	1.03	70-100% 20 [±] , 100% 10 [±]	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (br. s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 7.94 (t, J=11.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.39 (s, 6H)

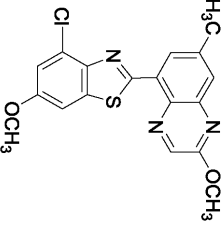
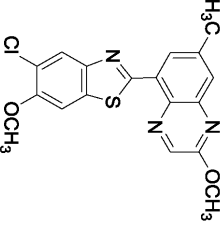
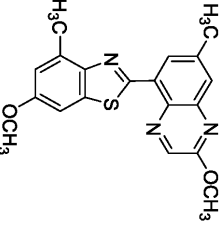
499		I-74	564.1	1.03	^{1}H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (br. s., 2H), 8.01 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J =11.6 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36 (d, J =8.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J =3.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.38 (m, 6H)
500		I-74	592.1	1.14	^{1}H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.02 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J =11.6 Hz, 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, J =8.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J =5.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J =6.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.43-1.37 (m, 12H)
501		I-86	593.2	1.27	^{1}H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 2H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J =11.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.13 (d, J =4.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J =4.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.41 (m, 6H)

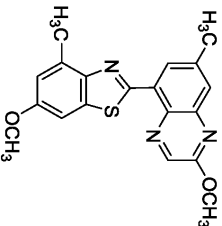
502		I-86	565.0	1.23	30-70% 20 ^분 , 100% 5 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.08 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 2H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.29 (t, J=6.1 Hz, 1H), 5.13 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 4.52 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.47 (br. s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (m, 6H)

퀴녹살린 실시예의 제조

수반한 표의 퀴녹살린을 실시예 263에 기재된 절차와 유사한 하기 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 적절하게 치환된 2-브로모벤조티아졸 (1.0 당량), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.08 당량), 및 중간체 I-9 (1.1 당량)을 톨루엔 및 에탄올 (0.05 M)의 3:1 혼합물 중에 용매화시켰다. 이어서, 수성 탄산나트륨의 2.0 M 용액 (9 당량)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 용액을 통해 10분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서, 바이알을 아르곤의 분위기 하에 밀봉하고, 105℃로 1시간 동안 열적으로 가열하였다. 생성된 조 용액을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축허거, 정제용 HPLC (달리 나타내지 않는 한, 방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

실시예 번호	구조	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT (분) 방·법 H	HPLC 정제 방·법 D	NMR
503		260A	341.9, 343.9	1.38	75-100% 25분, 100% 4분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)
504		256A	308.0	1.30	60-100% 18분, 100% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)
505		261A	322.0	1.40	80-100% 25분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.99 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

506		93D	371.9, 373.9	1.37	60-100% 18 분, 100% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)
507		268A	371.9, 373.9	1.37	60-100% 18 분, 100% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (br. s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)
509		I-3	351.9	1.37	60-100% 18 분, 100% 15 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)

510		273A	326.0	1.32	65-100% 25분, 100% 4분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

[6269]

[6270] 퀴놀린 실시예의 제조

[6271]

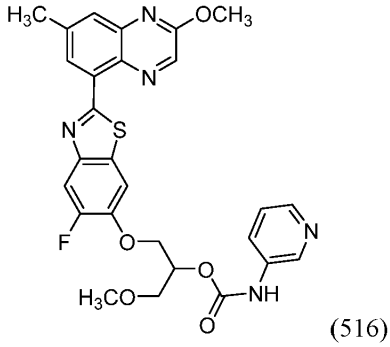
수반한 표의 퀴놀린을 실시예 263에 기재된 절차와 유사한 하기 일반적 절차에 따라 제조하였다. 따라서, 중간체 I-88 (1.0 당량), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.08 당량), 및 적절하게 치환된 퀴놀린 (1.1 당량)을 톨루엔 및 에탄올 (0.05 M)의 3:1 혼합물 중에 용매화시켰다. 수성 탄산나트륨의 2.0 M 용액 (9 당량)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 용액을 통해 10분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서, 바이알을 아르곤의 분위기 하에 밀봉한 다음, 105℃로 1시간 동안 열적으로 가열하였다. 생성된 조 용액의 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축으로 희석하고, 정제용 HPLC (달리 나타내지 않는 한, 방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

실시예 번호	구조	퀀	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT (분) 방법 H	HPLC 정제 방법 D	NMR
512		I-121	614.0, 616.1	1.14	40-90% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (br. s., 1H), 8.58 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 3H), 8.34 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> =4.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.43-1.31 (m, 6H)
513		I-126	628.0, 629.9	1.19	50-100% 25분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s., 1H), 8.83 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.61 (br. s., 3H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 5.10 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 4.32-4.17 (m, 4H), 3.68 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 2H), 1.46 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 1.43-1.32 (m, 6H)

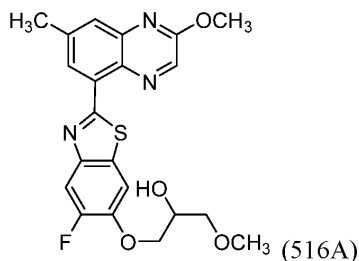
514		I-124	594.1	1.03	40-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (br. s., 1H), 8.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.60 (br. s., 3H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.09 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.69 (d, J=4.3 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.1 Hz, 6H)
515		I-124	650, 652.0	1.14	50-90% 23분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (br. s., 1H), 9.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (br. s., 2H), 8.35 (d, J=5.2 Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.83 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.24 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.69 (d, J=4.9 Hz, 2H), 1.45-1.36 (m, 6H)

실시예 516

1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-메톡시프로판-2-일 피리딘-3-일 카르바메이트 (rac)



[6277] 중간체 516A: 1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-메톡시프로판-2-올



[6278]

[6279] THF 중 중간체 I-64 (15 mg, 0.044 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (28.3 mg, 0.088 mmol)의 현탁액 (1 mL)에 수산화칼륨 (H₂O) (0.200 mL 중 0.33 M, 0.066 mmol)에 이어서 라세미 2-(메톡시메틸)옥시란 (38.7 mg, 0.439 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 밀봉하고, 65℃로 밤새 가열하였다. 15시간 후, 반응물을 포화 NaHCO₃으로 키텅하고, EtOAc로 회석하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시키고, 이스코 (4g, 0-60% EtOAc/헥산, 16분, 40%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 516A (11 mg, 0.026 mmol, 58.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6280] LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 430.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.26 (quin, J=5.2 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.43 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

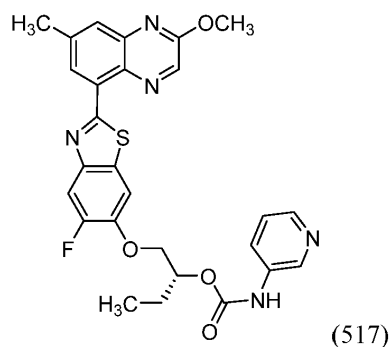
[6281] 실시예 516 (rac):

[6282] 톨루엔 (0.164 mL, 0.233 mmol) 중 THF (1 mL) 중 중간체 516A (10 mg, 0.023 mmol)에 실온에서 15% 포스겐의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반되도록 하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 목적 클로로포르메이트 중간체를 조 황색 잔류물로서 수득하였다. 이 조 물질을 THF (1 mL)에 재용해시키고, 피리딘-3-아민 (4.38 mg, 0.047 mmol) 및 피리딘 (0.019 mL, 0.232 mmol)의 예비혼합된 용액에 적가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 C, 20분에 걸쳐 20-60%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 516 (10.5 mg, 0.023 mmol, 78% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6283] LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분, MS (ESI) m/z: 550.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.4, 5.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

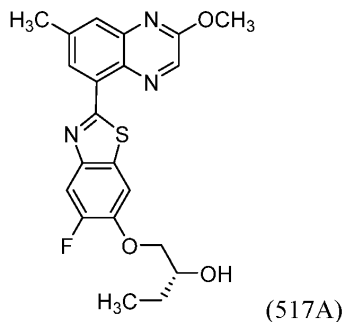
[6284] 실시예 517

[6285] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 피리딘-3-일카르바메이트



[6286]

[6287] 중간체 517A: (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



[6288]

[6289] 이 중간체를 중간체 516A와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-64를 (R)-2-에틸옥시란과 반응시켜 중간체 517A (77% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6290] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 414.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 4H), 4.08-3.95 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.5 Hz, 3H).

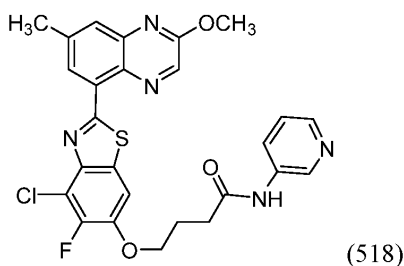
[6291] 실시예 517:

[6292] 이 중간체를 실시예 516과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 517A를 포스젠에 이어서 피리딘-3-아민과 반응시켰다. 조 반응물 잔류물을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 55-100%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 517 (68% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6293] LC-MS: 방법 H, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z: 534.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 4H), 4.08-3.95 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.5 Hz, 3H).

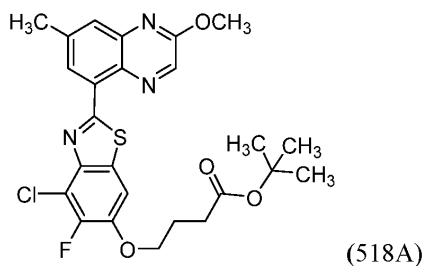
[6294] 실시예 518

[6295] 4-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-(피리딘-3-일)부탄아미드



[6296]

[6297] 중간체 518A: tert-부틸 4-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부타노에이트



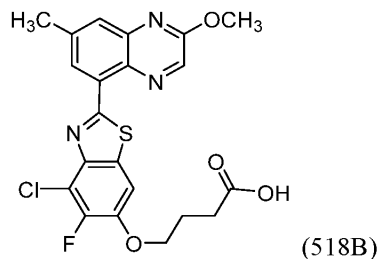
[6298]

[6299] DMF (1330 μl) 중 중간체 I-65 (100 mg, 0.266 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-브로모부타노에이트 (89 mg, 0.399 mmol)에 이어서 탄산칼륨 (73.6 mg, 0.532 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 적색 용액을 65

℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 몇 방울의 AcOH로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 진공 하에 농축하여 조 중간체 518A를 수득하였으며, 이를 후속 반응에 정제 없이 사용하였다.

[6300] LC-MS: 방법 H, RT = 1.43분, MS (ESI) m/z: [관찰되지 않음] (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 5H), 2.63 (s, 3H), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.15 (dq, J=12.8, 6.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[6301] 중간체 518B: 4-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄산



[6302]

[6303] DCM (2664 μl) 중 조 중간체 518A (138 mg, 0.266 mmol)의 용액에 TFA (2664 μl)를 첨가하였다. 생성된 용액은 색상이 즉시 암적색이 되었다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 중간체 518B를 수득하였으며, 이를 후속 반응에 정제 없이 사용하였다.

[6304] LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z: 462.1, 464.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H).

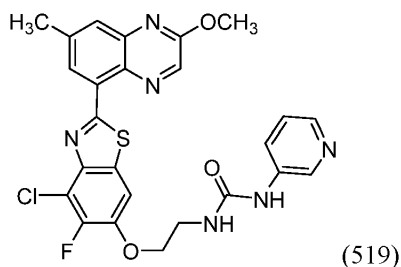
[6305] 실시예 518:

[6306] DMF (1 mL) 중 갈색 현탁액 조 중간체 518B (15 mg, 0.032 mmol)에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.034 mL, 0.195 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포난 2,4,6-트리옥시드 (DMF) (0.058 mL 중 50%, 0.097 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 동안 교반한 다음, 피리딘-3-아민 (9.17 mg, 0.097 mmol)을 첨가하였다. 추가로 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 걸쳐 50-100%, 7분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 518 (3.3 mg, 0.006 mmol, 18% 수율)을 황색 고체로서 3 단계 순서에 걸쳐 수득하였다.

[6307] LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 538.2, 540.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.79 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.27 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.26 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.60 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.15 (t, J=6.6 Hz, 2H).

[6308] 실시예 519

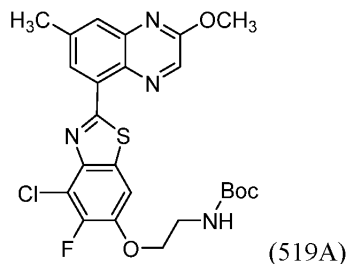
[6309] 1-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-3-(피리딘-3-일)우레아



[6310]

[6311] 중간체 519A: tert-부틸 (2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥

시)에틸)카르바메이트



[6312]

[6313]

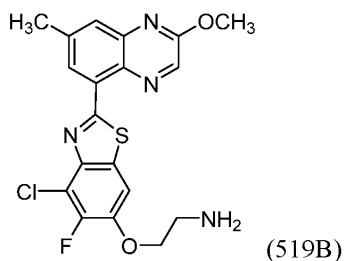
DMF (2262 μ l) 중 중간체 I-65 (85 mg, 0.226 mmol) 및 탄산세슘 (221 mg, 0.679 mmol)의 암적색 용액에 동결기로부터 차가운 고체로서의 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (76 mg, 0.339 mmol)를 첨가하였다 [주: 시약을 용융시키지 않았음.] 반응 혼합물을 밀봉하고, 65°C로 가열하였다. 1시간 동안 가열한 후, 반응을 0.3 mL AcOH로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 암황색 고체로 농축시켰다. 조 물질을 이스코 (12g, 0-20% EtOAc/DCM, 16분)에 의해 정제하여 중간체 519A (81 mg, 0.156 mmol, 69.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6314]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 519.2, 521.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.63 (d, J=5.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

[6315]

중간체 519B: 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에탄아민, TFA



[6316]

[6317]

DCM 중 중간체 519A (40 mg, 0.077 mmol)의 현탁액 (2 mL)에 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액은 즉시 색상이 밝은 적색이 되었다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 중간체 519B (41.1 mg, 0.077 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. 이 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[6318]

LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 419.4, 421.4 (M+H)⁺.

[6319]

실시예 519:

[6320]

THF (2 mL) 중 중간체 519B (20mg, 0.038 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)에 이어서 3-이소시아네이토포리딘 (13.52 mg, 0.113 mmol)를 첨가하였다. 15시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 걸쳐 45-95%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 519 (1.2 mg, 0.002 mmol, 6% 수율)를 2 단계 순서에 걸쳐 황색 고체로서 수득하였다.

[6321]

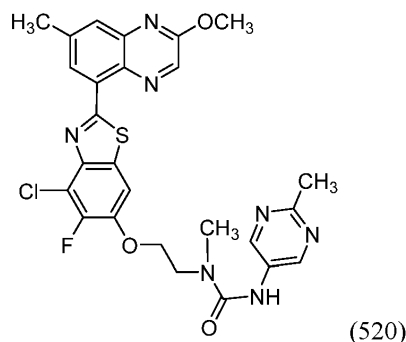
LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 539.1, 541.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.4, 4.7 Hz, 1H), 6.64-6.56 (m, 1H), 4.24 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.59 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

[6322]

실시예 520

[6323]

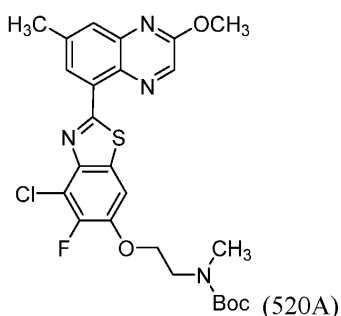
1-(2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)-1-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)우레아



[6324]

[6325]

중간체 520A: tert-부틸 (2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸)(메틸)카르바메이트



[6326]

[6327]

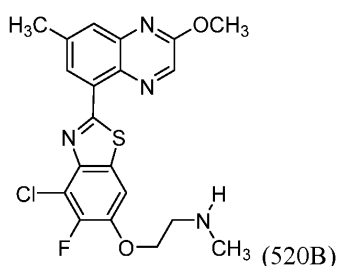
THF 중 중간체 519A (43 mg, 0.083 mmol)의 현탁액 (1 mL)에 수소화나트륨 (9.94 mg, 0.249 mmol)를 첨가하였다. 밝은 적색 용액을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 메틸 아이오다이드 (MTBE) (0.207 mL 중 2.0 M, 0.414 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 밤새 교반되게 한 후, AcOH로 켄칭하고, 농축하고, 이스코 카트리지에 직접 로딩하고, 정제 (12g, 0-50% EtOAc/헥산, 16분, 25%의 생성물)하여 중간체 520A (24 mg, 0.045 mmol, 54.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6328]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z: 533.1, 535.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J=17.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

[6329]

중간체 520B: 2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-메틸에탄아민, TFA



[6330]

[6331]

DCM 중 중간체 520A (24 mg, 0.045 mmol)의 현탁액 (2 mL)에 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액은 즉시 색상이 밝은 적색이 되었다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 중간체 520B (24.63 mg, 0.045 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. 이 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[6332]

LC-MS: 방법 H, RT = 0.92분, MS (ESI) m/z: 433.0, 435.0 (M+H)⁺.

[6333]

실시예 520:

[6334]

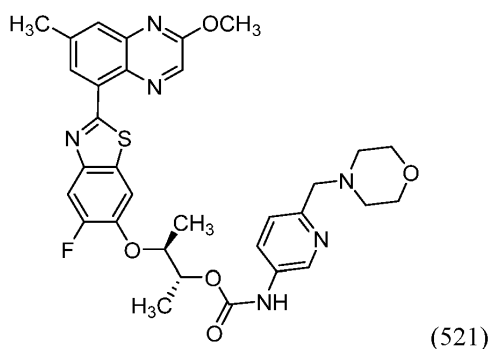
THF (1 mL) 중 조 중간체 520B (12 mg, 0.022 mmol) 및 DIPEA (0.057 mL, 0.329 mmol)의 혼합물에 실온에서 톨루엔 중 15% 포스젠 (0.108 mL, 0.154 mmol)를 첨가하였다. 용액은 즉시 스모키색이 되었고, 백색 염을 침전시

켰다. 10분 후, 2-메틸피리미딘-5-아민 (7.18 mg, 0.066 mmol) 및 질산은 (18.64 mg, 0.110 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밀봉하고, 65°C로 1시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축하고, 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 걸쳐 40-75%, 7분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 520 (1.1 mg, 0.002 mmol, 8% 수율)을 2 단계 순서에 걸쳐 황색 고체로서 수득하였다.

[6335] LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 568.3, 570.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 4.07 (s, 3H), 3.81 (br. s., 2H), 3.11 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[6336] 실시예 521

[6337] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (6-(모르폴리노 메틸)피리딘-3-일)카르바메이트



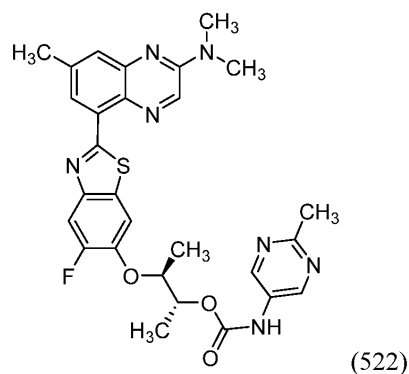
[6338]

[6339] THF (1 mL) 중 실시예 426 (9 mg, 0.014 mmol)의 용액에 디아세톡시아렌 (5.11 mg, 0.028 mmol)에 이어서 트리에톡시실란 (0.026 mL, 0.139 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하고, 65°C로 밤새 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 45-100%, 6분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 521 (1.4 mg, 0.002 mmol, 14% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6340] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 633.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.94-9.68 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.29 (br. s., 1H), 5.04 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.52 (br. s., 2H) [주: 모르폴린 양성자는 적분-하에 나타났다], 2.56 (s, 3H), 1.32 (m, 6H).

[6341] 실시예 522

[6342] (2R,3S)-3-((2-(2-(디메틸아미노)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6343]

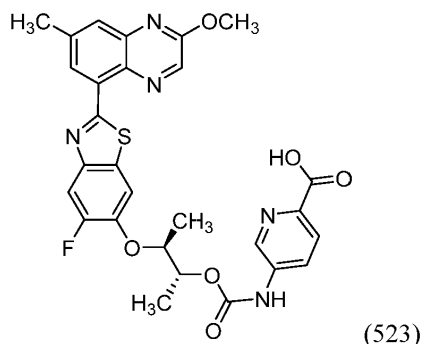
[6344] 중간체 I-73 (10 mg, 0.017 mmol)이 들은 바이알에 디메틸아민 (THF) (1 mL 중 2 M, 2.000 mmol)에 이어서 2-프로판올 (1 mL)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 65°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 가열한

후, 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 40-80%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 522 (7.8 mg, 0.014 mmol, 80% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6345] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z : 562.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.11 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.83 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.27 (br. s., 6H), 2.55 (br. s., 3H), 1.40 (br. s., 6H).

[6346] 실시예 523

[6347] 5-((((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피콜린산, TFA



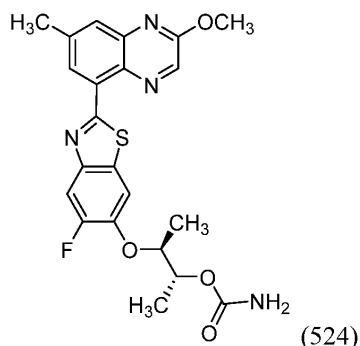
[6348]

[6349] THF (1 mL) 중 중간체 I-74 (8.5mg, 0.015 mmol)의 용액에 수산화리튬 (1 M) (0.2 mL, 0.200 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 65°C로 가열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 1 M HCl로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 C, 20분에 걸쳐 30-100%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 523 (4.6 mg, 0.008, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6350] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z : 578.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11-8.01 (m, 3H), 7.98 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.20 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.47 (t, J=6.3 Hz, 6H).

[6351] 실시예 524

[6352] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 카르바메이트



[6353]

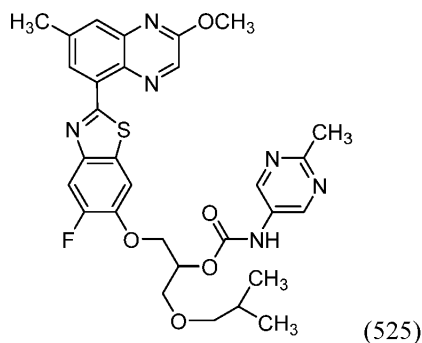
[6354] THF (4112 μl) 중 용액 중간체 I-72 (85 mg, 0.206 mmol)에 톨루엔 중 15% 포스겐 (1450 μl, 2.056 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 밤새 교반되게 한 후, 조 황색 잔류물로 농축하였다. 이 클로로포르메이트 중간체를 THF (1 mL) 중에 재용해시키고, 암모니아의 용액 (디옥산 중 0.5 M) (0.420 mL, 0.210 mmol)을 함유하는 분리형 바이알에 적가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 30분에 걸쳐 45-80%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 524 (5.7 mg, 0.012 mmol, 59% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6355] LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z : 457.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.59

(s, 1H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.63 (br. s., 2H), 4.95 (dd, J=6.3, 3.2 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=6.1, 3.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.34 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[6356] 실시예 525

[6357] 1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-3-이소부톡시프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트 (rac)



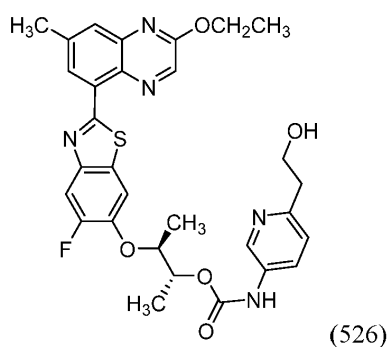
[6358]

[6359] 본 실시예를 상기 실시예 379와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 379A를 2-메틸피리미딘-5-아민을 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 C, 25분에 걸쳐 60-95%, 10분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 525 (rac)를 76% 수율로 수득하였다.

[6360] LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z: 607.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (br. s., 1H), 8.76 (br. s., 2H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.78 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.82 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[6361] 실시예 526

[6362] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트



[6363]

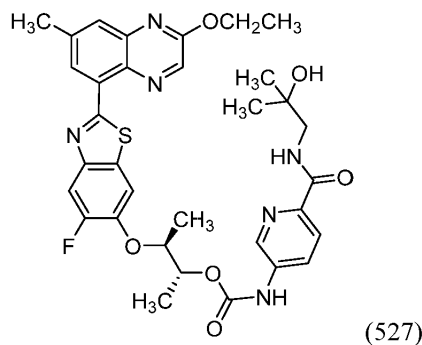
[6364] 톨루엔 (4949 μl, 7.02 mmol) 중 THF (1.4 mL, 0.05 M) 중 중간체 I-80 (300 mg, 0.702 mmol)에 15% 포스겐의 용액을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 밤새 교반되도록 하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 황색 잔류물로 농축시켰다. 이 조 클로로포름에이트 중간체를 THF (2 mL) 중에 재용해시키고, THF (2 mL) 중 중간체 I-109 (33.5 mg, 0.133 mmol) 및 피리딘 (0.083 mL, 1.021 mmol)의 예비혼합된 용액에 천천히 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켜 과량의 피리딘을 제거한 다음, THF (2 mL) 중에 재용해시켰다. 이 혼합물에 TBAF (THF 중 1 M) (0.306 mL, 0.306 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 50-100%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 526 (31.4 mg, 0.051 mmol, 50% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6365] LC-MS: 방법 H, RT = 1.06분, MS (ESI) m/z: 592.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.87-

7.78 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.67 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.58 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.74 (q, J=6.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (t, J=7.5 Hz, 6H).

[6366] 실시예 527

[6367] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트



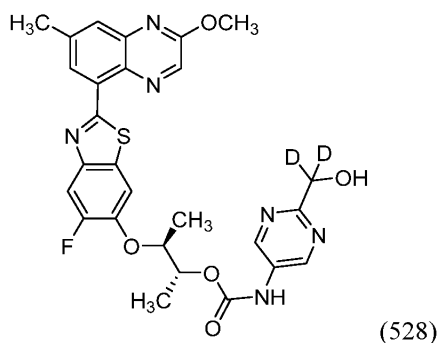
[6368]

[6369] 하기 실시예를 상기 표에 기재된 일반적 장애 아미드 절차와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-89를 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (100 당량) 및 염화마그네슘 (10 당량)와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 45-90%, 8분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 527을 36% 수율로 수득하였다.

[6370] LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 663.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 5.19 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.59 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.47 (t, J=5.8 Hz, 6H), 1.15 (s, 6H).

[6371] 실시예 528

[6372] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



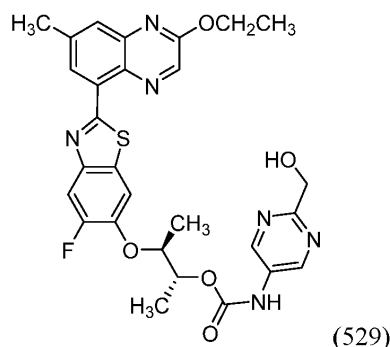
[6373]

[6374] THF (1 mL) 중에 용매화된 중간체 I-86 (55 mg, 0.093 mmol)을 -78℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 DIBAL-D (톨루엔 중 0.7 M) (0.398 mL, 0.278 mmol)을 첨가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -78℃에서 1 M HCl 용액 1 mL로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 해동되도록 하고, 용액이 유체 및 밝은 황색이 될 때까지 총 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, SiO₂ 겔의 패드 상에서 여과하여 알루미늄에이트를 제거하였다. 생성된 여과물을 농축시키고, 상기 환원 조건에 재적용하여 임의의 나머지 듀테로-알데히드 중간체를 밀어 목적 듀테로-알콜 생성물을 수득하였다. 이전 후처리 절차의 반복 후, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 35-100%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 528 (16.3 mg, 0.028 mmol, 30% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6375] LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 567.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (br. s., 2H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 4.80 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.38 (t, J=5.8 Hz, 6H).

[6376] 실시예 529

[6377] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



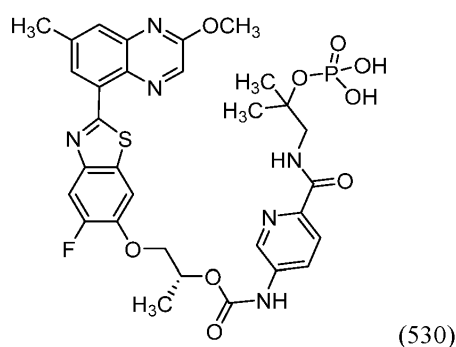
[6378]

[6379] 하기 실시예를 상기 표에 기재된 1급 알콜 절차와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-90을 DIBAL-H와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 21분에 걸쳐 50-100%, 6분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 529를 53% 수율로 수득하였다.

[6380] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 579.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (br. s., 2H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.13 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.59-4.47 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, J=5.5 Hz, 6H).

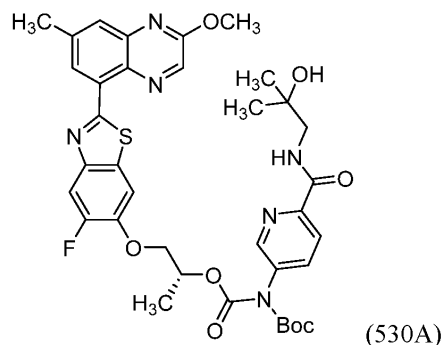
[6381] 실시예 530

[6382] (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 프로판-2-일 (6-((2-메틸-2-(포스포노옥시)프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트, TFA



[6383]

[6384] 중간체 530A: (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)(Boc)카르바메이트



[6385]

[6386]

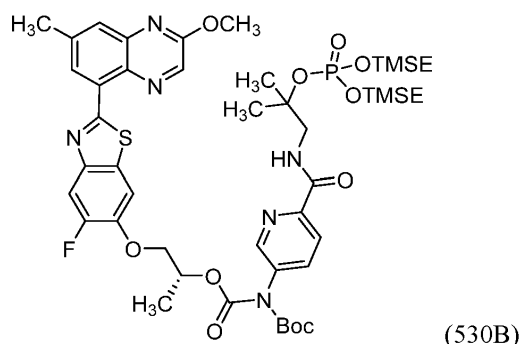
THF (5 mL) 중 실시예 448 (55 mg, 0.087 mmol)의 용액에 DMAP (26.5 mg, 0.217 mmol)에 이어서 BOC-무수물 (0.024 mL, 0.104 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 메탄올로 켄칭하고, 농축시키고, 이스코 (12g, 0-100% EtOAc/Hex, 75%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 530A (52 mg, 0.071 mmol, 82% 수율)를 황색 발포 고체로서 수득하였다.

[6387]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 735.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.24 (t, J=6.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 5H), 3.99 (dd, J=10.3, 6.8 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

[6388]

중간체 530B: (R)-1-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-((2-((비스(2-(트리메틸실릴)에톡시)포스포릴)옥시)-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)(Boc)카르바메이트



[6389]

[6390]

DCM (1 mL) 중 중간체 530A (20 mg, 0.027 mmol) 및 1H-테트라졸 (9.53 mg, 0.136 mmol)의 용액에 비스(2-(트리메틸실릴)에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (49.8 mg, 0.136 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 50°C로 30분 동안 가열하였다. 목적 아인산염 중간체가 형성된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 과산화수소 (H₂O) (0.119 mL 중 35wt%, 1.361 mmol)을 첨가하였다. 추가로 20분 동안 교반한 후, 조 포스페이트를 EtOAc로 희석하고, 포화 Na₂S₂O₃으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켜 중간체 530B (27.6 mg, 0.027 mmol, 100% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. 정량적 수율을 가정하고, 조 중간체를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[6391]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.55분, MS (ESI) m/z: 1015.4 (M+H)⁺.

[6392]

실시예 530:

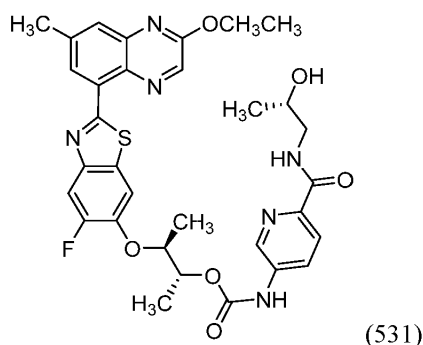
[6393]

DCM (2 mL) 중 조 중간체 530B (28 mg, 0.028 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 C, 10분에 걸쳐 50-100%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 530 (7.4 mg, 0.009 mmol, 31% 수율)을 3 단계 순서에 걸쳐 황색 TFA 염으로서 수득하였다.

[6394] LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 715.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 2H), 8.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.98-7.88 (m, 3H), 7.78 (d, J=0.9 Hz, 1H), 5.22 (td, J=6.2, 3.2 Hz, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.49 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -73.51, -134.32.

[6395] 실시예 531

[6396] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(((S)-2-히드록시프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트, TFA



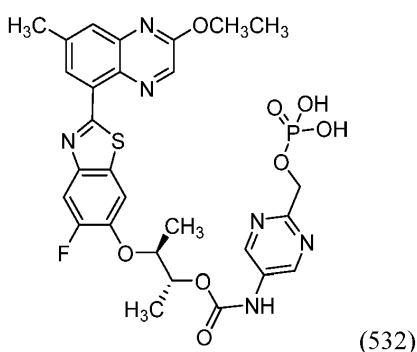
[6397]

[6398] 중간체 I-89 (70 mg, 0.116 mmol)를 THF (1.156 mL) 중에 용매화시키고, (S)-1-아미노프로판-2-올 (0.12 mL, 1.524 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 65℃로 가열하였다. 18시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 C, 19분에 걸쳐 50-100%, 10분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 531 (55 mg, 0.070 mmol, 61% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6399] LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 649.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 5.13 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.52 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.48 (br. s., 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 3H), 1.41 (t, J=5.8 Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H).

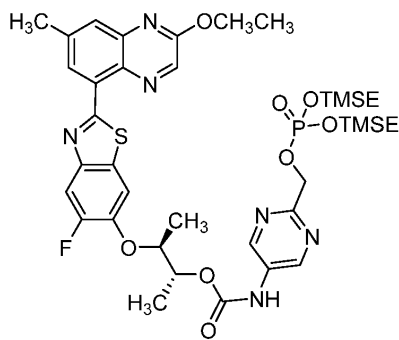
[6400] 실시예 532

[6401] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((포스포노옥시)메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6402]

[6403] 중간체 532A: (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(((비스(2-(트리메틸실릴)에톡시) 포스포릴)옥시)메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



(532A)

[6404]

[6405]

DCM (3457 μ l) 중 실시예 529 (20 mg, 0.035 mmol) 및 1H-테트라졸 (24.21 mg, 0.346 mmol)의 용액에 실온에서 비스(2-(트리메틸실릴)에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (126 mg, 0.346 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 과산화수소 (H_2O 중 35wt%.) (90.8 μ l, 1.037 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 해동되도록 하고, 30분 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 $Na_2S_2O_3$ 으로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켜 중간체 532A (29.7 mg, 0.035 mmol, 100% 수율)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 과량의 포스페이트 시약과 혼합하였다. 정량적 수율을 가정하고, 조 중간체를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[6406]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.52분, MS (ESI) m/z: 859.5 (M+H)⁺.

[6407]

실시예 532:

[6408]

조 중간체 532A (29 mg, 0.034 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 용매화시켰다. TFA (0.500 mL)를 첨가하여 용액이 암
황색이 되고 격렬히 버블링되도록 하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 C, 10분에
걸쳐 50–100%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 532 (12.2 mg, 0.018, 54% 수율)를 3 단계 순
서에 걸쳐 황색 고체로서 수득하였다.

[6409]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 659.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (br. s., 1H), 8.78 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.06 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1H), 4.83-4.74 (m, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.46 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -133.47 (s, 1F).

[6410]

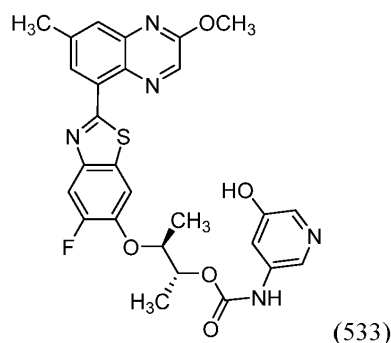
 ^{31}P NMR (162MHz, DMSO- d_6) δ 24.2 (s, ^1P)

[6411]

실시예 533

[6412]

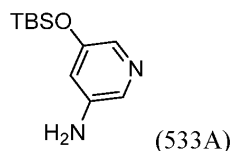
(2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-히드록시피리딘-3-일)카르바메이트



(533)

[6413]

[6414] 중간체 533A: 5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피리딘-3-아민

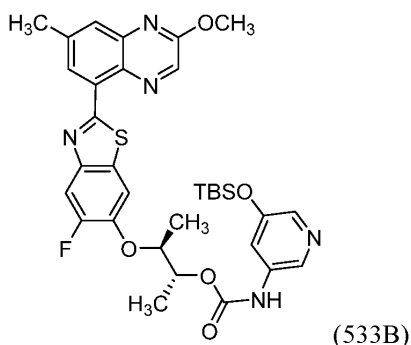


[6415]

[6416] 5-아미노피리딘-3-올 (75 mg, 0.681 mmol)이 들은 바이알에 DCM (6986 μ l) 및 THF (3493 μ l)에 이어서 Et₃N (285 μ l, 2.043 mmol)을 첨가하였다. 이어서, TBS-Cl (123 mg, 0.817 mmol)을 실온에서 용액에 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, MeOH (551 μ l, 13.62 mmol)을 첨가하여 나머지 TBS-Cl을 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 생성된 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시키고, 톨루엔과 공증발시켜 중간체 533A (150 mg, 0.669 mmol, 98% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[6417] LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z: 225.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.49 (t, J=2.3 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 2H), 0.98 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).

[6418] 중간체 533B: (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일) 벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피리딘-3-일) 카르바메이트



[6419]

[6420] THF (4595 μ l) 중 용액 중간체 I-72 (95 mg, 0.230 mmol)에 톨루엔 중 15% 포스겐 (1620 μ l, 2.298 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 농축시켜 과량의 포스겐을 제거하였다. 생성된 조 클로로포르메이트를 DCM (2290 μ l) 중에 재용해시키고, DCM 2290 μ l) 중 중간체 533A 및 피리딘 (185 μ l, 2.290 mmol)의 예비혼합된 현탁액에 천천히 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 이스코 (24g, 0-80% DCM/EtOAc, 33%의 생성물)에 의해 정제하여 중간체 533B (110 mg, 0.133 mmol, 57.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6421] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 664.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.60 (qd, J=6.2, 3.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.23 (s, 6H), 0.00 (s, 9H).

[6422] 실시예 533:

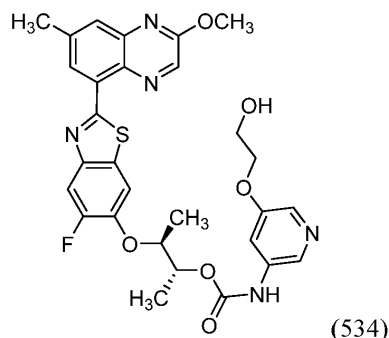
[6423] THF (1 mL) 중 중간체 533B (25 mg, 0.030 mmol)의 용액에 아세트산 (0.017 mL, 0.301 mmol)에 이어서 TBAF (THF 중 1 M) (0.090 mL, 0.090 mmol)를 첨가하였다 (10:35am). 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 걸쳐 45-90%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 533 (9.3 mg, 0.016 mmol, 54% 수율)을 수득하였다.

[6424] LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z: 550.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.45 (br. s., 1H), 5.11 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H),

2.60 (s, 3H), 1.39 (dd, J=10.7, 6.4 Hz, 6H).

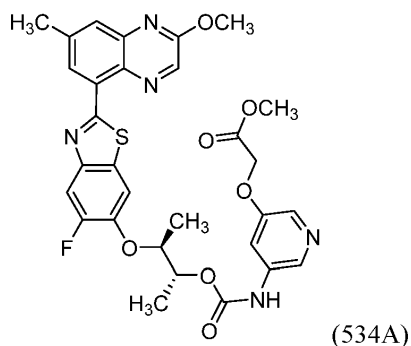
[6425] 실시예 534

[6426] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (5-(2-히드록시에톡시)피리딘-3-일)카르바메이트



[6427]

[6428] 중간체 534A: 메틸 2-(((5-((2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리딘-3-일)옥시)아세테이트



[6429]

[6430] DMF (1 mL) 중 실시예 533 (25 mg, 0.045 mmol)의 용액에 탄산세슘 (22.23 mg, 0.068 mmol)에 이어서 메틸 브로모아세테이트 (5.03 μ l, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 격렬하게 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, SiO₂ 겔의 짧은 패드 상에서 여과하였다. 생성된 유기 상을 농축시켜 잔류 DMF를 제거하고, EtOAc 중에 재용해시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 534A (22 mg, 0.035 mmol, 78% 수율)를 농후한 황색 오일로서 수득하였다.

[6431] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 622.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.44-1.41 (m, 3H).

[6432] 실시예 534:

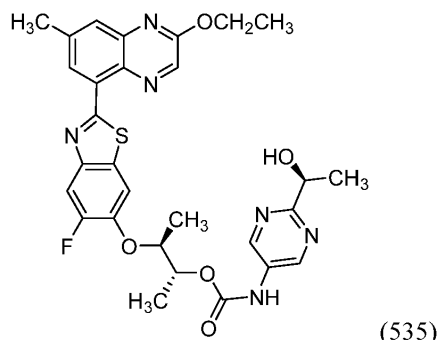
[6433] THF (1 mL) 중 중간체 534A (11 mg, 0.018 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 DIBAL-H (톨루엔 중 1 M) (0.088 mL, 0.088 mmol)를 첨가하였다. 시약 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 해동되도록 하였다. 30 분 동안 격렬하게 교반한 후, 반응 혼합물을 1 M HCl로 켄칭하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 45-90%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 534 (1.8 mg, 0.002 mmol, 16% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6434] LC-MS: 방법 H, RT = 0.91분, MS (ESI) m/z: 594.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=11.3 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 5.10 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (t,

J=4.6 Hz, 2H), 3.72-3.59 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.38 (dd, J=9.6, 6.6 Hz, 6H).

[6435] 실시예 535

[6436] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-1-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



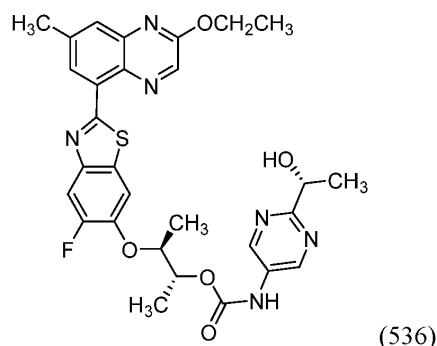
[6437]

[6438] THF (1693 μ l) 중 중간체 I-90 (50 mg, 0.085 mmol)의 용액을 -78 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 이 냉각된 혼합물에 DIBAL-H (톨루엔 중 1 M) (425 μ l, 0.425 mmol)을 첨가하고, 용액이 적색빛 색상을 띠게 하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 차가운 로셀 염 1.7 mL으로 켄칭하고, 실온으로 해동되게 하고, 밤새 격렬하게 교반하였다. 16 시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 이스코 (12g, 0-100% EtOAc/DCM, 50%에서 Pdt)에 의해 정제하여 실시예 535 (44 mg, 0.074 mmol, 88% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 키랄 HPLC (키라셀 OD, 16 mL/분 유량에 의한 반정제용-80% 헵탄 / 20% EtOH/MeOH(1:1) 등용매 용리액. 부분입체이성질체 체류 시간 60-75분)에 의해 정제하여 호모키랄 실시예 535 (16.4 mg, 0.027 mmol, 37% 수율)를 수득하였다.

[6439] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 593.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.75 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 0.9 Hz, 1H), 5.11-4.98 (m, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33 (dd, J=6.5, 2.5 Hz, 6H), 1.28 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[6440] 실시예 536

[6441] (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시) 부탄-2-일 (2-((R)-1-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6442]

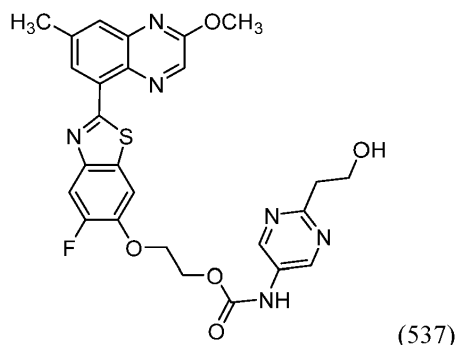
[6443] 실시예 536을 상기 실시예 535와 동시에 합성하였다. 따라서, 상기 부분입체이성질체 혼합물을 키랄 HPLC (키라셀 OD, 16 mL/분 유량에 의한 반정제용-80% 헵탄 / 20% EtOH/MeOH(1:1) 등용매 용리액. 부분입체이성질체 체류 시간 85-100분)을 사용하여 정제하여 호모키랄 실시예 536 (17.2 mg, 0.028 mmol, 37% 수율)을 수득하였다.

[6444] LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 593.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.75 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.10-4.99 (m, 2H), 4.74 (dd, J=6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.47 (q, J=7.0 Hz,

2H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 6H), 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3H).

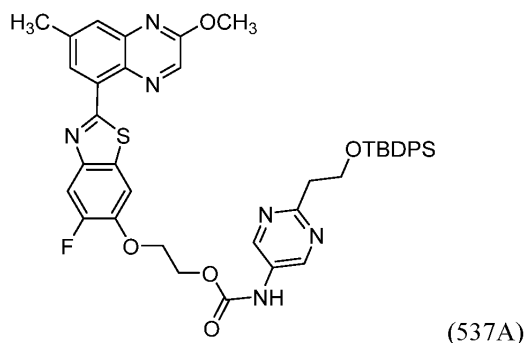
[6445] 실시예 537

[6446] 2-((5-플루오로-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6447]

[6448] 중간체 537A: 2-((5-플루오로-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6449]

[6450] THF (1 mL) 중 용액 중간체 I-66 (15 mg, 0.039 mmol)에 톨루엔 중 15% 포스겐 (0.274 mL, 0.389 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 밤새 교반되도록 하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 조 황색 잔류물로 농축시켰다. 생성된 클로로포르메이트 중간체를 THF (1 mL) 중에 재용해시키고, THF (1 mL) 중 중간체 I-98 (13.49 mg, 0.036 mmol) 및 피리딘 (0.014 mL, 0.179 mmol)의 예비혼합된 용액에 적가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 과량의 피리딘을 제거하고, 중간체 537A를 후속적 탈보호 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[6451] LC-MS: 방법 H, RT = 1.46분, MS (ESI) m/z: 789.0 (M+H)⁺.

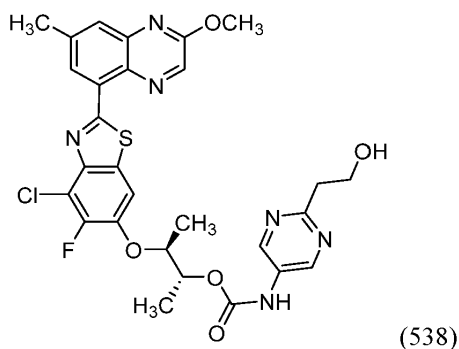
[6452] 실시예 537:

[6453] THF (0.75 mL) 및 MeOH (0.75 mL) 중 중간체 537A (14 mg, 0.018 mmol)의 조 용액에 (R)-(-)-캄포르술폰산 (12.37 mg, 0.053 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 65℃로 가열하였다. 1.5시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 트리에틸아민 (0.025 mL, 0.177 mmol)으로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 걸쳐 40-80%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 537 (5.2 mg, 0.009 mmol, 52% 수율)을 황색 고체로서 3 단계 순서에 걸쳐 수득하였다.

[6454] LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 550.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.79 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 4.57 (br. s., 2H), 4.45 (br. s., 2H), 4.08 (s, 3H), 3.82 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

[6455] 실시예 538

[6456] (2R,3S)-3-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6457]

[6458]

실시예 538을 상기 실시예 536과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-81을 포스겐에 이어서 중간체 I-98에 이어서 CSA와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 걸쳐 55-90%, 4분 동안 90%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 538 (66% 수율, 3 단계 순서에 걸침)을 수득하였다.

[6459]

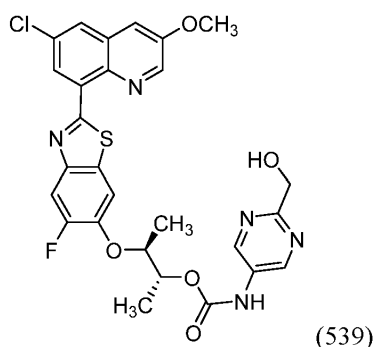
LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 612.9, 614.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (br. s., 1H), 8.76 (br. s., 2H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.14 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.34 (br. s., 1H), 2.94 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[6460]

실시예 539

[6461]

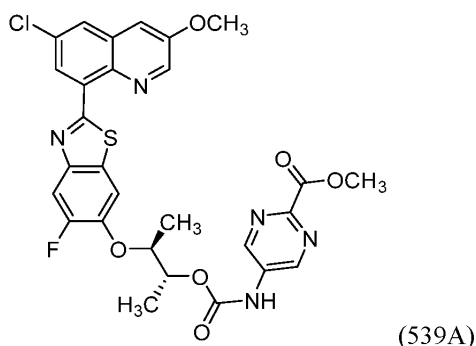
(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6462]

[6463]

중간체 539A: 메틸 5-((((2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



[6464]

[6465]

THF (1386 μl) 중 용액 중간체 I-91 (30 mg, 0.069 mmol)에 톨루엔 중 15% 포스겐 (489 μl, 0.693 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 밤새 교반되도록 하였다. 16시간 후, 혼합물을 농축시켜 과량의 포스겐을 제거하였다. 생성된 클로로포르메이트를 DCM (1.4 mL) 중에 재용해시키고, DCM (7.00 mL) 중 중간체 I-107 (39.6 mg, 0.209 mmol) 및 피리딘 (0.084 mL, 1.044 mmol)의 예비혼합된 용액에 천천히 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 이스코 (12g, 0-100% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 중간체 539A (24 mg, 0.029 mmol,

42.3% 수율)를 수득하였다.

[6466] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 612.2, 614.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 2H), 8.75 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 4H).

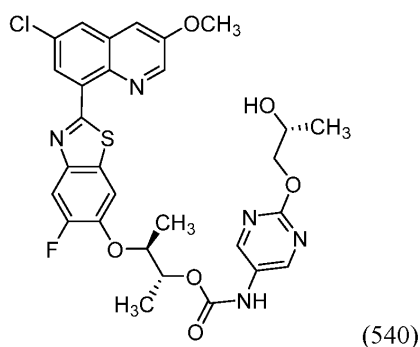
[6467] 실시예 539:

[6468] 실시예 539를 상기 표에 기재된 1급 알콜과 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 539A를 DIBAL-H와 반응시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 걸쳐 45-90%, 5분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 539 (10% 수율)를 수득하였다.

[6469] LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 584.2, 586.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (br. s., 1H), 8.88 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 2H), 8.64 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 5.14 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 3H), 1.41 (br. s., 6H).

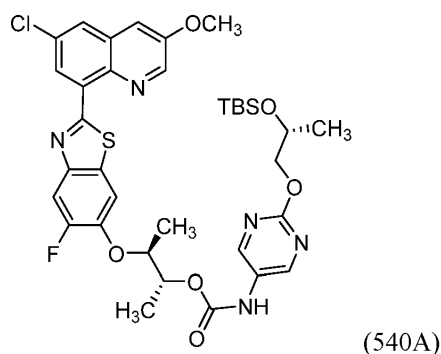
[6470] 실시예 540

[6471] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6472]

[6473] 중간체 540A: (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((R)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6474]

[6475] 톨루엔 (652 μl, 0.924 mmol) 중 THF (1848 μl) 중 중간체 I-91 (40 mg, 0.092 mmol)에 15% 포스겐의 용액을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 밤새 교반되도록 하였다. 16시간 후, 혼합물을 농축시켜 과량의 포스겐을 제거하였다. 생성된 클로로포르메이트를 THF (1 mL) 중에 재용해시키고, THF (1.0 mL) 중 중간체 I-104 (19.19 mg, 0.068 mmol) 및 피리딘 (0.036 mL, 0.451 mmol)의 예비혼합된 용액에 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시켜 과량의 피리딘을 제거하고, TBS 탈보호에 추가 정제 없이 사용하였다.

[6476] LC-MS: 방법 H, RT = 1.48분, MS (ESI) m/z: 742.0, 744.0 (M+H)⁺.

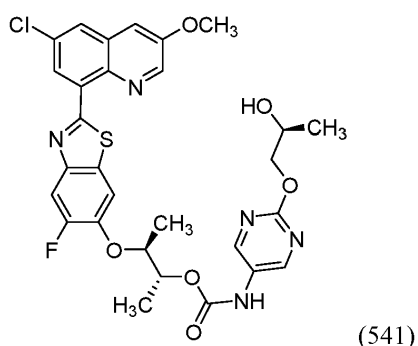
[6477] 실시예 540:

[6478] THF (0.75 mL) 및 MeOH (0.750 mL) 중 중간체 540A (33 mg, 0.044 mmol)의 조 용액에 R(-)-캄포르 술폰산 (31.0 mg, 0.133 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 65℃로 가열하였다. 30분 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 트리에틸아민 (0.062 mL, 0.445 mmol)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 55-100%, 7분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 540 (17.6, 0.027 mmol, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6479] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 628.0, 629.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (br. S., 1H), 8.86 (br. S., 1H), 8.62 (br. S., 3H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.94 (br. S., 1H), 5.10 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.82 (br. S., 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 4H), 3.92 (d, J=10.7 Hz, 1H), 1.40 (t, J=6.3 Hz, 6H), 1.12 (d, J=6.1 Hz, 3H).

[6480] 실시예 541

[6481] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-((S)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트



[6482] 실시예 541을 상기 기재된 실시예 540와 유사한 방식으로 제조하였다. 따라서, 중간체 I-91을 포스겐에 이어서 중간체 I-103에 이어서 CSA와 반응시켜 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 걸쳐 60-100%, 6분 동안 100%에서 유지)에 의해 정제하여 실시예 541 (72% 수율, 3 단계 순서에 걸침)을 수득하였다.

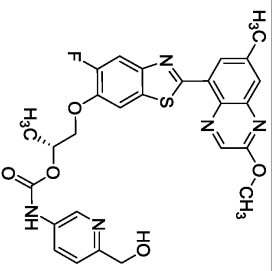
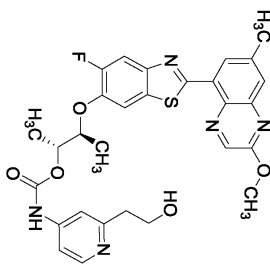
[6484] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 628.0, 629.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (br. s., 1H), 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.60 (br. s., 3H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.82 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (dt, J=11.4, 5.6 Hz, 1H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H).

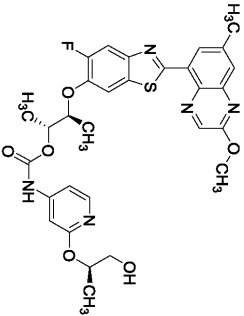
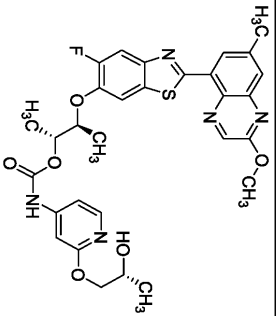
[6485] 카르바메이트 실시예의 제조

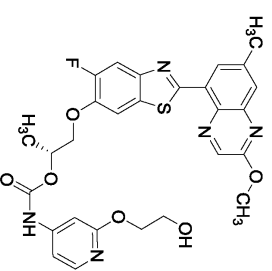
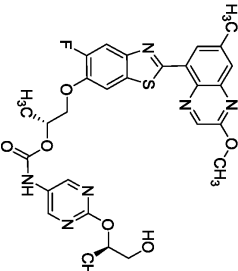
[6486] THF (0.05 M) 중 적절하게 치환된 퀴놀살린-벤조티아졸 알콜 (1.0 당량)의 용액에 포스겐의 용액 (톨루엔 중 15wt%, 10 당량)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 중간체 클로로포르메이트를 진공 하에 농축시켰다. 이 조 클로로포르메이트를 THF (0.05 M) 중에 재용해시키고, THF (0.05 M) 또는 DCM (0.05) 중 (어떤 것이든 최적의 시약 용해도를 제공함) 피리딘 (10 당량) 및 적절하게 치환된 아미노-헤테로사이클 (1.1-3.0 당량)의 예비혼합된 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합 혼합물을 농축하고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

[6487] 반응물 아미노-헤테로사이클이 실릴 보호기를 함유한 경우, 실릴 기를 절차 J에 따라 최종 정제 전에 제거하였다. 반응물 아미노-헤테로사이클이 아세트온드 보호기를 함유한 경우, 케탈을 절차 K에 따라 최종 정제 전에 제거하였다.

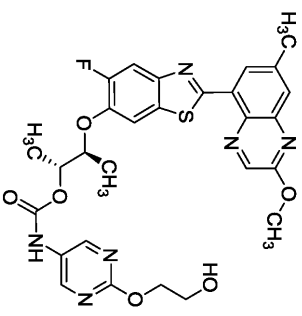
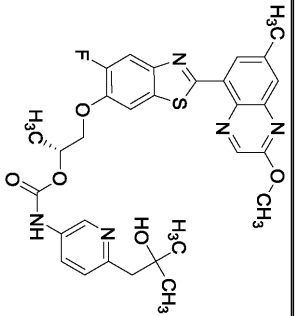
544		I-67	I-112	564.1	각표 HPLC 방법 B 주입 2, 1.961	40-80% 20분, 100% 6분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.95-7.81 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 5.19 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.40 (br. s., 2H), 4.32-4.11 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (br. s., 3H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H).
545		I-67	I-94	564.15	각표 HPLC 방법 B 주입 2, 1.960	50-100% 15분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.20 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.63 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H).

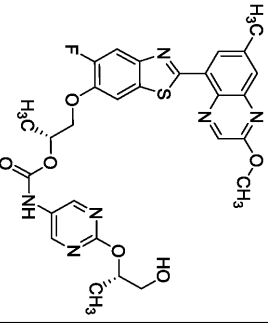
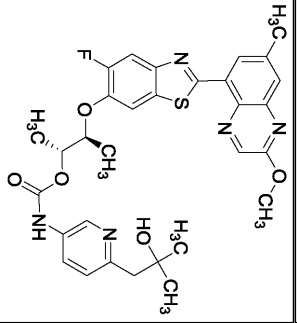
546		I-67	I-385B	550.2	적균 HPLC 방법 B 주입 2, 1.995	15-100% 15분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62-8.45 (m, 2H), 8.06-7.84 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 2H), 4.39-4.18 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.50-1.20 (m, 3H).
547		I-72	I-94	578.19.	적균 HPLC 방법 B 주입 2, 2.058	30-80% 15분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 2H), 5.18 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.13 (s, 3H), 3.75 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.57-3.43 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.4 Hz, 6H).

549		I-72	I-111	608.20	작교 HPLC 방법 B 주입 2, 2.178	30-80% 22분, 100% 7분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.19-5.01 (m, 2H), 4.89-4.74 (m, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.56-3.34 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.40 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 6H), 1.17 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).
550		I-72	I-111	608.20	작교 HPLC 방법 B 주입 2, 2.167	30-80% 22분, 100% 7분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05-7.89 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.79 (br. s, 1H), 4.04-3.85 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.40 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 6H), 1.09 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).

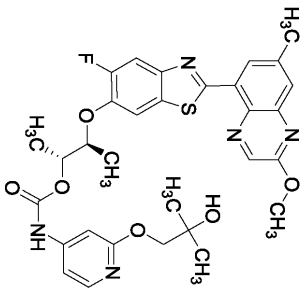
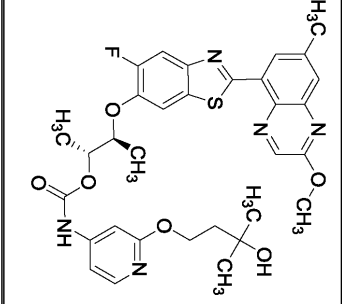
552		I-67	I-110	580.1	적외 HPLC 방법 B 주입 2, 2.003	30-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59-8.49 (m, J=1.5 Hz, 1H), 8.03-7.89 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.06 (dd, J=5.6, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.35-5.21 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, J=5.0, 5.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (q, J=5.5 Hz, 2H), 3.43 (br. s., 2H), 2.62 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H).
553		I-67	I-106	595.15.	적외 HPLC 방법 B 주입 2, 2.265	45-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (br. s., 2H), 8.50 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 1H), 4.42-4.20 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 3H).

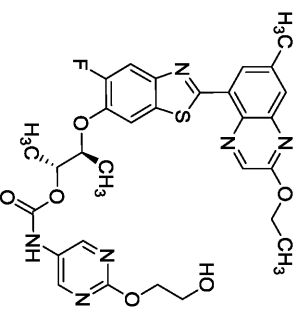
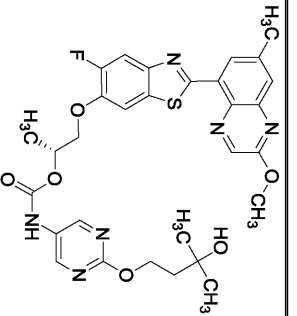
554		I-72	I-106	609.19	적극 HPLC 방법 B 주입 2, 2.348	50-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.89-9.70 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (br. s., 2H), 8.53 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.20-4.53 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.21 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).
555		I-67	I-97	581.1.	LCMS 방법 H, 1.11	50-100% 10분, 100% 5분	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.68-8.54 (m, 3H), 8.12-7.94 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.34-5.14 (m, 1H), 4.99-4.75 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, <i>J</i> =5.0, 5.0 Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.75-3.61 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H).

556		I-72	I-97	595.2	LCMS 방법 H, 1.16	50-100% 10분, 100% 8분	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (br. s., 2H), 8.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.02 (qd, J=6.5, 2.8 Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.16 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.60 (q, J=5.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.31 (m, 6H).
557		I-67	I-92	592.36	적극 HPLC 방법 B 주입 2, 2.052	40-100% 10분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57-8.45 (m, 2H), 8.05-7.89 (m, 2H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.30-5.16 (m, J=6.3, 3.2 Hz, 1H), 4.40-4.19 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.06 (s, 6H).

558		I-67	I-105	595.20	각 표 HPLC 방법 B 주입 2, 2.270	45-100% 20 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.67 (br. s., 2H), 8.58 (s, 1H), 8.05-7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.15-4.91 (m, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.48 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.1 Hz, 3H).
559		I-72	I-92	606.35	각 표 HPLC 방법 B 주입 2, 2.138	40-100% 12 분, 100% 5 분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.83-9.57 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52-8.42 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.38 (dd, J=11.1, 6.3 Hz, 7H), 1.03 (s, 6H).

560		I-72	I-105	609.20	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.362	35-75% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.73 (br. s., 1H), 8.76-8.34 (m, 4H), 8.02-7.85 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 5.16-4.91 (m, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 4.09-3.97 (m, 4H), 3.72-3.65 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H).
561		I-72	I-95	606.22	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.253	15-100% 19분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04-7.86 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 6.44-6.31 (m, 2H), 6.13 (br. s., 1H), 4.95 (dd, J=6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37-1.29 (m, J=5.8, 5.8 Hz, 7H).

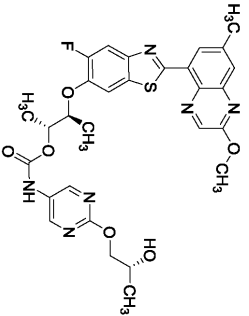
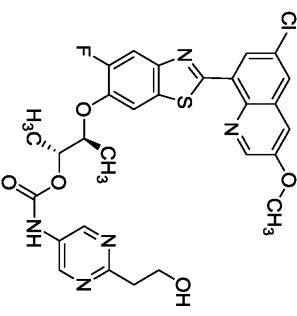
562		I-72	I-96	622.21	적과 HPLC 방법 B 주입 2, 2.199	50-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 8.16-7.80 (m, 4H), 7.12-6.86 (m, 2H), 5.30-5.11 (m, <i>J</i> =6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.97-4.81 (m, <i>J</i> =6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 6H), 1.20 (s, 6H).
563		I-72	I-108	636.26	적과 HPLC 방법 B 주입 2, 2.190	50-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.09-4.99 (m, <i>J</i> =6.7, 2.7 Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, <i>J</i> =6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H), 1.06 (s, 6H).

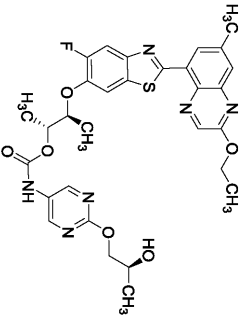
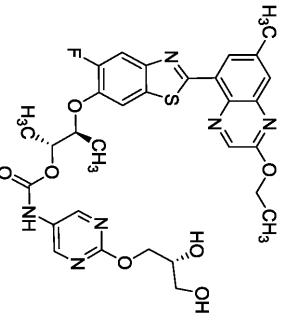
568		I-80	I-97	609.19	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.408	30-100% 15분, 100% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.06-7.92 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 4.23 (br. s, 2H), 3.74-3.63 (m, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.42-1.31 (m, 6H).
569		I-67	I-100	623.15	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.345	45-100% 21분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (br. s, 1H), 8.71-8.56 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.02-7.86 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 5.24 (br. s, 1H), 4.41-4.18 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.81 (br. s, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H), 1.14 (br. s, 6H).

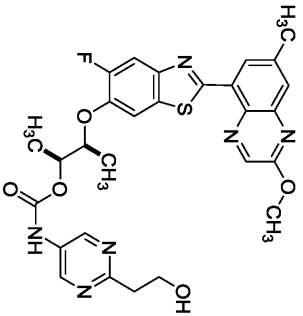
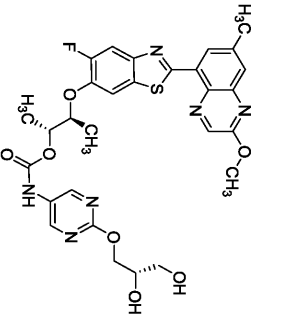
570		I-72	I-100	637.2	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.436	50-100% 6분, 100% 22분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (br. s., 1H), 8.70-8.42 (m, 4H), 8.09-7.86 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.91-4.72 (m, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.79 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 1.45-1.31 (m, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H), 1.19-1.01 (m, 6H).
571		I-72	I-93	594.15	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.303	35-100% 15분, 100% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.67 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.38 (dd, <i>J</i> =12.1, 6.3 Hz, 6H).

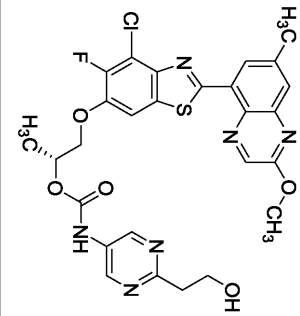
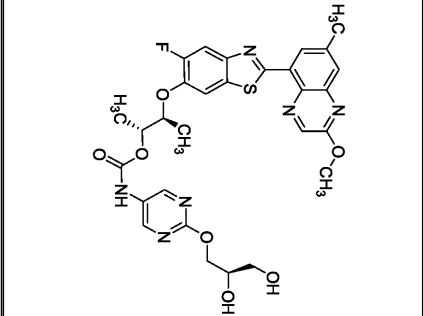
572		I-67	I-93	580.17	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.215	35-100% 10 ^분 , 100% 10 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80-9.39 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (br. s, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.78 (br. s, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.23 (br. s, 1H), 4.36-4.23 (m, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.68 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 3.59 (br. s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
573		I-72	I-99	644.18	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.541	45-100% 15 ^분 , 100% 10 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65 (br. s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (br. s, 1H), 8.02-7.88 (m, 2H), 7.79 (br. s, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> =13.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.78-3.65 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.38 (dd, <i>J</i> =11.0, 6.4 Hz, 6H).

576		I-67	I-101	609.19	적극 HPLC 방법 B 주입 2, 2.340	50-83% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (br. s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 5.35-5.03 (m, 1H), 4.44-4.22 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H).
577		I-72	I-102	607.21	적극 HPLC 방법 B 주입 2, 2.366	40-80% 25분, 100% 6분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14-9.80 (m, 1H), 8.84-8.76 (m, 2H), 8.75-8.71 (m, 1H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.91-4.73 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 3H), 2.66-2.59 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 6H), 1.11-1.04 (m, 6H).

578		I-72	I-103	609.19	적외 HPLC 방법 B 주입 2, 2.333	35-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85-9.67 (m, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.62-8.51 (m, 3H), 8.06-7.90 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 5.16-5.04 (m, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.84-4.73 (m, <i>J</i> =6.1, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 4H), 4.04-3.83 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.38 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 6H), 1.10 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
579		I-91	I-98	598.13	적외 HPLC 방법 B 주입 2, 2.232	45-90% 20분, 100% 7분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11-9.73 (m, 1H), 8.88 (br. s., 1H), 8.76 (br. s., 2H), 8.64 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 5.20-5.04 (m, 1H), 4.87-4.73 (m, 1H), 4.00 (br. s., 3H), 3.83-3.65 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 6H).

582		I-80	I-104	623.0	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.51	45-90% 22분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s., 1H), 8.74-8.43 (m, 4H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.17-5.05 (m, J=6.1 Hz, 1H), 4.88-4.73 (m, 1H), 4.54 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.18-3.86 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.40-1.36 (m, J=6.7 Hz, 6H), 1.12 (d, J=6.1 Hz, 3H).
583		I-80	I-114	639.2	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.402	45-90% 22분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93-9.60 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (br. s., 2H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.10 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.26 (dd, J=11.0, 4.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=10.8, 6.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.43 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.42-1.36 (m, 6H).

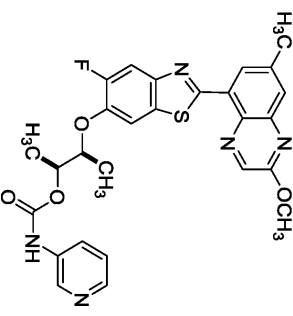
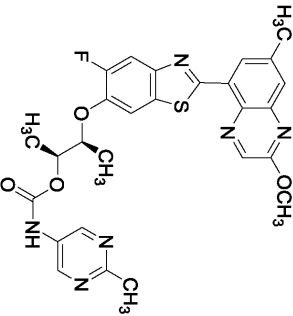
584		612	I-98	579.2	적과 HPLC 평형 B 주입 2, 2.24	45-90% 22분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 2H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=6.9, 2.3 Hz, 2H), 5.19-5.05 (m, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.61 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.81 (q, J=6.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.45-1.45 (m, 1H), 1.39 (dd, J=11.9, 6.4 Hz, 6H).
585		I-72	I-113	625.3	적과 HPLC 평형 B 주입 2, 2.25	45-90% 18분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (br. s., 2H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.11 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=6.1, 2.7 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.14 (ddd, J=10.5, 6.6, 3.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.52-3.13 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.46-1.21 (m, 6H).

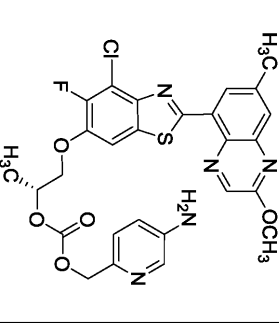
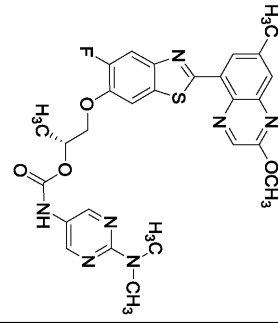
586		I-69	I-98	600.1	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.24	50-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (br. s., 1H), 8.78 (br. s., 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.36-5.17 (m, J=2.7 Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.96 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H).
587		I-72	I-114	625.0	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.17	45-90% 18분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (br. s., 2H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.10 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.68 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=11.0, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=10.8, 6.6 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.46-1.17 (m, 6H).

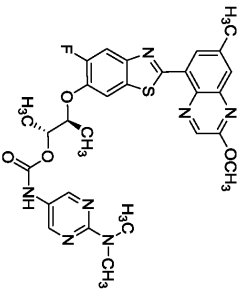
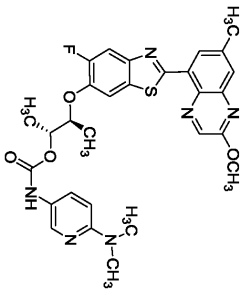
588		I-80	I-113	639.1	적과 HPLC 평균 B 주입 2, 2.337	55-90% 25분, 100% 4분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (br. s., 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (br. s., 2H), 8.57 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.95 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.66 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 4.54 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.43 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.42-1.36 (m, 6H).
589		I-69	-	569.05	적과 HPLC 평균 B 주입 2, 2.218	45-85% 22분, 100% 7분	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (br. s., 2H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =7.32 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.25 (br. s., 1H), 4.35-4.46 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 3H).

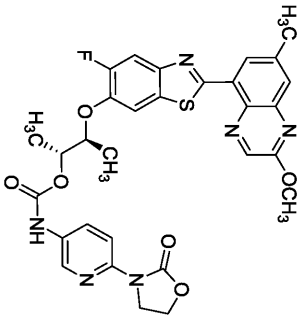
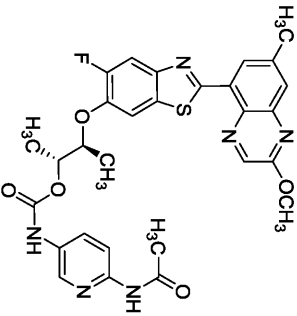
590		I-69	-	569.05	적과 HPLC 방법 B 주입 2, 2.229	40-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.15 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, J=4.27 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.32 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.93 Hz, 1H), 6.98-7.25 (m, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 4.36 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.41 Hz, 3H).
591		I-69	-	555.10	적과 HPLC 방법 B 주입 2, 2.452	30-90% 21분, 100% 5분	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.05-10.37 (m, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.38 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.70 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.29 (dd, J=3.03, 6.33 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=3.03, 10.73 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=5.91, 10.87 Hz, 1H), 4.07-4.11 (m, 3H), 2.64 (s, 4H), 1.44 (d, J=6.60 Hz, 4H).

592		I-67	-	534.2	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.063	40-80% 22분, 100% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.84 (br. s., 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55-8.42 (m, 2H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.82-7.67 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.36-5.02 (m, 1H), 4.41-4.17 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40-2.23 (m, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H).
593		I-80	I-117	634.9	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.63	60-100% 15분, 100% 10분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (br. s., 1H), 8.70 (br. s., 2H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.18-5.02 (m, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.87-4.71 (m, J=4.0 Hz, 1H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.03 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.53-1.12 (m, 9H).

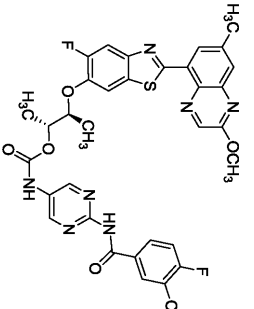
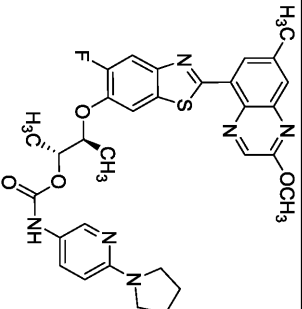
594		612	-	533.9	적외 HPLC 방법 B 주입 2, 2.15	45-90% 22분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (br. s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=11.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 5.18-4.96 (m, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.39 (dd, J=12.8, 6.4 Hz, 6H).
595		612	-	549.0	적외 HPLC 방법 B 주입 2, 2.40	50-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (br. s, 1H), 8.90-8.68 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.27-4.96 (m, 1H), 4.81-4.55 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.39 (dd, J=11.9, 6.4 Hz, 6H).

596		I-69	I-385A	584.1	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.13	35-68% 25분, 100% 7분	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (br. s., 1H), 8.34-8.65 (m, 3H), 7.82-7.98 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H), 5.16-5.33 (m, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 4.20-4.38 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 3H).
597		I-67	I-115	564.2	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.25	25-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 5.29-5.07 (m, 1H), 4.32 (br. s., 2H), 4.07 (s, 3H), 3.05 (br. s., 6H), 2.62 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 3H).

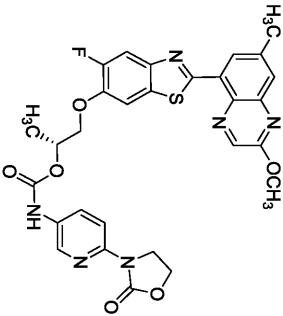
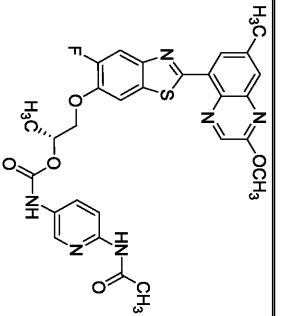
598		I-72	I-115	578.2	작표 HPLC 방법 B 주입 2, 2.308	40-80% 15분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (br. s., 2H), 8.07-7.87 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 5.03 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 1.43-1.27 (m, 6H).
599		I-72	-	577.20	작표 HPLC 방법 B 주입 2, 2.762	70-100% 12분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.32 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (br. s, 1H), 6.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.75 (br. s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.36 (dd, J=13.4, 5.8 Hz, 6H).

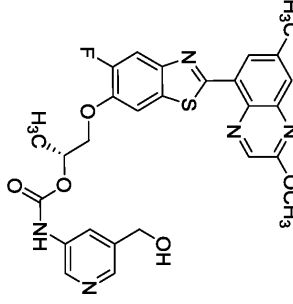
600		I-72	-	619.15	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.41	50-100% 10분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.06-7.83 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 5.08 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.51-4.30 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 1.38 (t, J=6.9 Hz, 6H).
601		I-72	-	591.20	적고 HPLC 방법 B 주입 2, 2.104	50-100% 12분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.75 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.09-7.89 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 5.08 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=6.1, 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.38 (t, J=6.6 Hz, 6H).

602		I-72	-	549.20	적과 HPLC 방법 B 주입 2, 2.034	45-90% 25분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (br. s., 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =11.3 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 6.40 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.44-1.30 (m, 6H).
603		I-72	-	619.21	적과 HPLC 방법 B 주입 2, 2.267	30-100% 15분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.51-9.30 (m, 1H), 8.77-8.72 (m, 1H), 8.63-8.52 (m, 1H), 8.25-8.13 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 1H), 6.90-6.70 (m, 1H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.86-4.59 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.75-3.61 (m, 8H), 2.64 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 6H).

604		I-72	-	706.05	적과 HPLC 방법 B 주입 2, 2.525	30-70% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.06 (br. s., 1H), 10.12-9.78 (m, 1H), 8.79 (br. s., 2H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.6 Hz, 1H), 4.15-4.02 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.51-1.37 (m, 6H).
605		I-72	-	602.55	적과 HPLC 방법 B 주입 2, 2.196	40-80% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11-7.88 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 6.35 (br. s., 1H), 5.03 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.11-4.02 (m, 3H), 3.27 (br. s., 2H), 2.60 (s, 3H), 1.88 (br. s., 4H), 1.36 (dd, <i>J</i> =14.5, 5.3 Hz, 8H).

606		I-72	-	622.0	적교 HPLC 방법 B 주입 2, 2.219	30-70% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.33 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (br. s., 2H), 8.03-7.88 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 5.03 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.75 (br. s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.22 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.47-1.24 (m, 6H), 1.06 (s, 6H).
607		I-72	I-116	642.16	적교 HPLC 방법 B 주입 2, 2.517	30-70% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄) δ 8.76-8.61 (m, 2H), 8.56-8.45 (m, 2H), 7.79-7.68 (m, 3H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.36 (d, J=1.5 Hz, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 6H).
608		I-72	-	620.12	적교 HPLC 방법 B 주입 2, 2.438	40-80% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (br. s., 2H), 8.07-7.89 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 5.04 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.79 (br. s, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.68-3.50 (m, 8H), 2.61 (s, 3H), 1.75-1.75 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 6H).

609		I-67	-	605.16	적외 HPLC 방법 B 주입 2, 2.362	20-100% 15분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.01-7.86 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 5.25 (br. s., 1H), 4.55-4.19 (m, 4H), 4.16-3.99 (m, 5H), 3.62-3.52 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.1 Hz, 3H).
610		I-67	-	577.17	적외 HPLC 방법 B 주입 2, 2.056	20-100% 20분, 100% 5분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 8.06-7.91 (m, 3H), 7.87-7.78 (m, 2H), 5.24 (td, J=6.3, 3.4 Hz, 1H), 4.43-4.22 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.3 Hz, 3H).

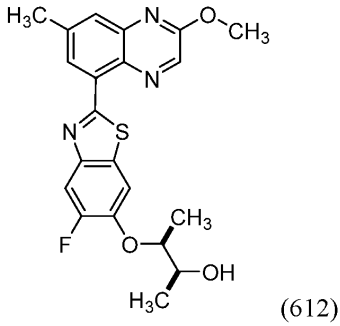
611		I-67	I-119	550.20	2.155	45-95% 13 ¹³ C, 100% 6 ¹³ C	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96-9.57 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62-8.49 (m, 2H), 8.10-7.94 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.32-5.15 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 3H), 3.69 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 3H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[6521]

[6522]

[6523]

실시예 612
(2S,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



[6524]

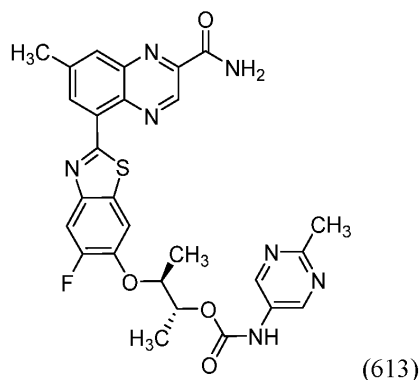
[6525]

이 중간체를 중간체 I-72에 대해 기재된 바와 같이 동일한 합성 순서를 사용하여 (2R,3S)-부탄-2,3-디올로부터 제조하였다.

[6526] LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 414.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.70-8.62 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.05-3.87 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.34 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[6527] 실시예 613

[6528] (2R,3S)-3-((2-(2-카르바모일-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



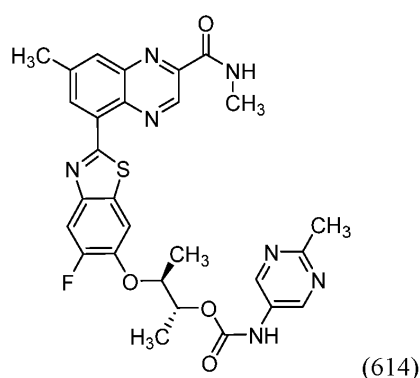
[6529]

[6530] 중간체 I-75를 MeOH 중 7 M 암모니아 용액 (2 mL, 92 mmol) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC (방법 D, 30-70% 20분, 100% 5분)에 의해 정제하여 실시예 613 (8.4 mg, 0.014 mmol, 74% 수율)을 수득하였다.

[6531] LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 562.20 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.44 (s, 1H), 8.19-7.73 (m, 4H), 5.12 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=6.3, 2.6 Hz, 1H), 3.48-3.26 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.41 (t, J=6.4 Hz, 7H).

[6532] 실시예 614

[6533] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(7-메틸-2-(메틸카르바모일)퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



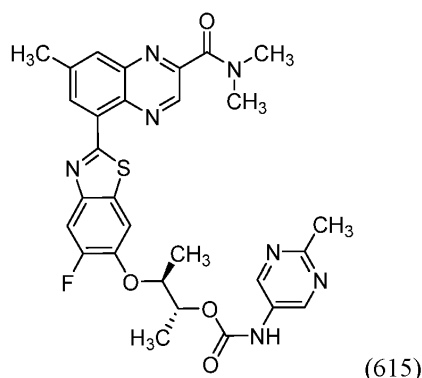
[6534]

[6535] 실시예 614를 실시예 613에 대해 기재된 방법을 사용하여 메틸아민 (EtOH 중 33%)으로부터 제조하였다.

[6536] LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 576.18 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.07 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.52 (br. s., 3H), 1.40 (t, J=6.9 Hz, 6H).

[6537] 실시예 615

[6538] (2R,3S)-3-((2-(2-(디메틸카르바모일)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



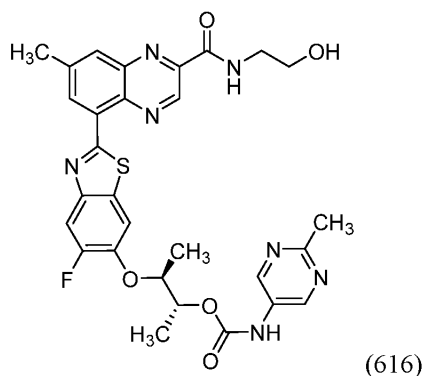
[6539]

[6540] 실시예 615를 실시예 613에 대해 기재된 방법을 사용하여 디메틸아민 (THF 중 2M)으로부터 제조하였다.

[6541] LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 590.20 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (br. s., 1H), 9.19 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.72 (br. s., 2H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.96 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.26-3.07 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 1.40 (t, J=6.4 Hz, 6H).

[6542] 실시예 616

[6543] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(2-((2-히드록시에틸)카르바모일)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6544]

[6545] 실시예 616을 실시예 613에 대해 기재된 동일한 방법을 사용하여 2-아미노에탄올로부터 제조하였다.

[6546] LC-MS: 방법 H, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 606.0 (M+H)⁺.

[6547] 알콜 실시예의 제조

[6548] 수반한 표의 알콜을 하기 3종의 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[6549] 1급 알콜: 적절하게 치환된 헤테로-아릴 에스테르를 절차 G에 기재된 조건에 적용하였다. 정제용 HPLC (방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

[6550] 2급 알콜: 적절하게 치환된 헤테로-아릴 알데히드를 절차 H에 기재된 조건에 적용하였다. 정제용 HPLC (방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

[6551] 3급 알콜: 적절하게 치환된 헤테로-아릴 에스테르를 절차 H에 기재된 조건에 적용하였다. 정제용 HPLC (방법 D)에 의해 정제하여 목적 실시예를 수득하였다.

실시예 번호	구조	에스테르/알데히드	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	적외 선 HP/LC 방법 B 주입 2	HP/LC 정제 방법 D	NMR
617		I-118	564.0	2.037	45-90% 20 ^분 , 100% 7 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.89 (br. s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (br. s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.33 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 5.19-5.03 (m, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 6H)
618		I-74	592.1	2.126	45-90% 12 ^분 , 100% 5 ^분	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (br. s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.83 (br. s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.43-1.37 (m, 12H)

619		I-85	564.1	2.092	55-85% 25℃, 85% 4℃	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J=4.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (t, J=6.0 Hz, 6H)
620		I-120	579.2	2.384	45-90% 20℃, 100% 7℃	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 2H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.14 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (dd, J=6.0, 4.1 Hz, 6H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H)

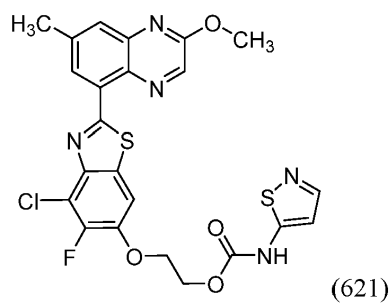
[6553]

[6554]

실시예 621

[6555]

2-((4-클로로-5-플루오로-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 이소티아졸-5-일카르바메이트



[6556]

[6557]

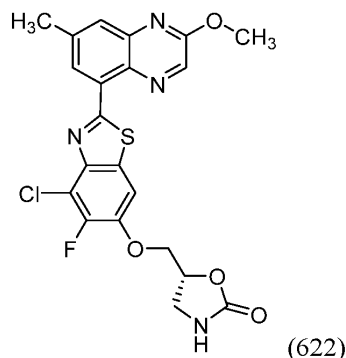
실시예 318 (12 mg, 0.029 mmol), 이소티아졸-5-카르복실산 (7.38 mg, 0.057 mmol) 및 트리에틸아민 (7.97 μl, 0.057 mmol)을 압력 정격 1 드람 바이알 내에서 톨루엔 (1 mL) 중에 현탁시켰다. 디페닐포스포릴 아지드

(15.73 mg, 0.057 mmol)를 혼합물에 첨가하였으며, 이를 110℃로 3시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 역상 HPLC (방법 D, 65-100% 20분, 100% 5분)에 의해 정제하여 실시예 621 (1.3 mg, 2.38 mmol, 8% 수율)을 수득하였다.

[6558] LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z : 546.10 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-8.12 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.61-4.69 (m, 2H), 4.46-4.56 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.19 (s, 3H).

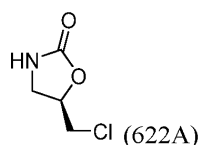
[6559] 실시예 622

[6560] (R)-5-(((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)메틸)옥사졸리딘-2-온



[6561]

[6562] 중간체 622A: (R)-5-(클로로메틸)옥사졸리딘-2-온



[6563]

[6564] (R)-2-(클로로메틸)옥시란 (285 mg, 3.08 mmol), 시안산칼륨 (500 mg, 6.16 mmol) 및 황산마그네슘 (742 mg, 6.16 mmol)을 물 (10 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 환류 응축기 하에 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 622A (210 mg, 1.549 mmol, 50.3% 수율)를 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6565] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.81 (br. s., 1H), 4.98-4.75 (m, 1H), 3.84-3.65 (m, 3H), 3.57 (ddd, J=9.0, 5.9, 1.0 Hz, 1H).

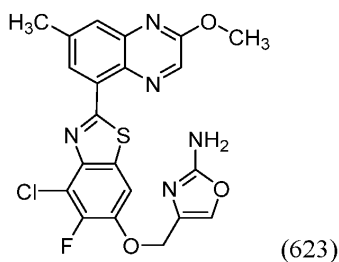
[6566] 실시예 622:

[6567] 중간체 I-65 (30 mg, 0.080 mmol)를 탄산칼륨 (33.1 mg, 0.239 mmol), 중간체 622A (21.64 mg, 0.160 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (13.25 mg, 0.080 mmol)과 함께 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 10% 수성 LiCl (3x), 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 HPLC (방법 D, 30-75% 30분, 100% 5분)에 의해 정제하여 실시예 622 (4 mg, 8.00 μmol, 10.02% 수율)를 수득하였다.

[6568] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z : 475.05 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99-8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 4.93-5.09 (m, 1H), 4.27-4.49 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.48-3.72 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 2.65 (s, 3H).

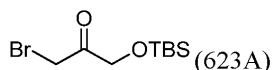
[6569] 실시예 623

[6570] 4-(((4-클로로-5-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)메틸)옥사졸-2-아민



[6571]

[6572] 중간체 623A: 1-브로모-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-온



[6573]

[6574] 1-브로모-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-온 (500 mg, 1.857 mmol)을 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 데스-마르틴 피아이오디난 (1181 mg, 2.79 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시킨 후, 12 g 실리카 겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 15분 구배로 용리시켰다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 중간체 623A (300 mg, 1.123 mmol, 60.5% 수율)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[6575] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.25 (s, 2H), 3.94-4.05 (m, 2H), 0.75-0.89 (m, 9H), -0.10-0.09 (m, 6H).

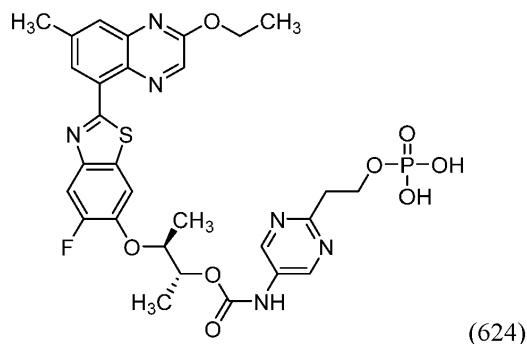
[6576] 실시예 623:

[6577] 중간체 623A (20 mg, 0.053 mmol)를 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (22.07 mg, 0.160 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 I-65 (20 mg, 0.053 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 추가의 중간체 623A (20 mg, 0.053 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 한 다음, 몇 방울의 AcOH로 쉐킹하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 층을 10% 수성 LiCl (3x), 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 THF (5 mL)/물 (0.500 mL)/아세트산 (0.500 mL) 중에 용해시켰다. THF 중 1M TBAF (0.064 mL, 0.064 mmol)를 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하고, 이 후 추가의 THF 중 1M TBAF (0.064 mL, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 희석 1.5 M 인산이칼륨 용액으로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 시안아미드 (21.59 mg, 0.514 mmol), 1N 수성 아세트산나트륨 (0.051 mL, 0.051 mmol), 테트라부틸암모늄 히드록시드 (13.33 mg, 0.051 mmol) 및 1M 수성 NaOH (0.051 mL, 0.051 mmol)와 함께 THF (1 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 한 다음, 몇 방울의 AcOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC (방법 D, 40-73% 22분, 100% 7분)에 의해 정제하여 실시예 623 (0.6 mg, 0.001 mmol, 2% 수율)을 3 단계 순서에 걸쳐 수득하였다.

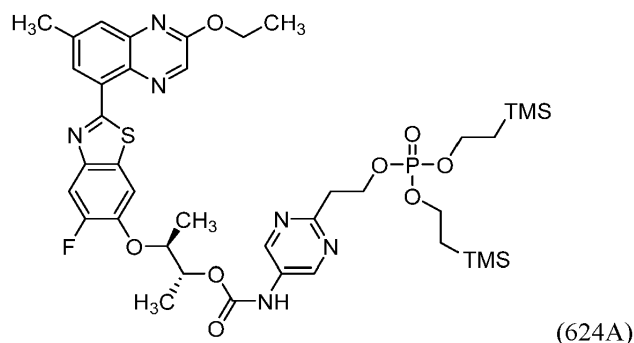
[6578] LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z : 472.10 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

[6579] 실시예 624

[6580] (2R,3S)-3-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-(포스포노옥시)에틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



중간체 624A: (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d] 티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-((비스(2-(트리메틸실릴)에톡시)포스포틸)옥시)에틸) 피리미딘-5-일)카르바메이트



DCM 중 실시예 566 (313 mg, 0.528 mmol)의 현탁액 (40 mL)에 비스(2-(트리메틸실릴)에틸) 디이소프로필포스포르아미다이트 (0.7 mL, 1.704 mmol)에 이어서 1H-테트라졸 (137 mg, 1.956 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 과산화수소 (H₂O 중 35wt%) (0.3 mL, 3.43 mmol)을 2분에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 30 mL로 희석하고, 유기 층을 포화 수성 아황산나트륨 (2x), 염수 (1x)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/DCM의 구배)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 중간체 624A (349 mg, 0.4 mmol, 76% 수율)를 수득하였다.

LC-MS: 방법 H, MS (ESI) m/z: 873.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (br. s., 2H), 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.77 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 5.21-4.99 (m, 1H), 4.60-4.44 (m, 5H), 4.16-3.98 (m, 4H), 3.28 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.48 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.42 (dd, J=16.3, 6.4 Hz, 6H), 1.10-0.98 (m, J=8.6, 8.6, 0.7 Hz, 4H), 0.03--0.04 (m, 18H).

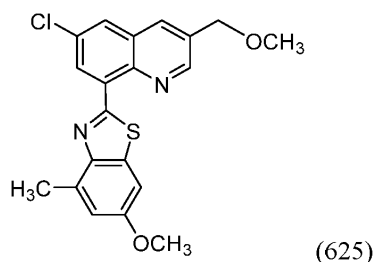
실시예 624:

중간체 624A (226 mg, 0.259 mmol)를 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. TFA (0.140 mL, 1.812 mmol) 및 물 (0.033 mL, 1.812 mmol)을 용액에 첨가하였으며, 이를 실온에서 교반하였다. 5분 동안 교반한 후, 추가의 TFA (0.140 mL, 1.812 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물에 이어서 에테르로부터의 연화처리를 농축시켜 미립자 고체를 수득하였다. 모액을 여과에 의해 제거하고, 나머지 고체를 디옥산 중에 재용해시키고, 농축시켜 정량적 수율 중 624를 수득하였다.

LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 673.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (br. s., 1H), 8.78 (br. s., 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=6.4, 2.9 Hz, 1H), 4.51 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.23 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.46-1.29 (m, 9H).

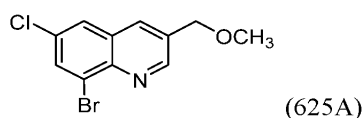
[6589] 실시예 625

[6590] 2-(6-클로로-3-(메톡시메틸)퀴놀린-8-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[6591]

[6592] 중간체 625A: 8-브로모-6-클로로-3-(메톡시메틸)퀴놀린

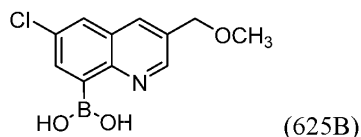


[6593]

[6594] 중간체 I-123 (33.5 mg, 0.143 mmol), 3-메톡시프로판알 (13.8 mg, 0.157 mmol), 및 소듐 메톡사이드 (MeOH 중 0.5 M, 314 μ L, 0.157 mmol)을 MeOH (1.43 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 가열하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 625A (23.5 mg, 0.082 mmol, 57%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6595] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 8.04 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z : 286/288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6596] 중간체 625B: (6-클로로-3-(메톡시메틸)퀴놀린-8-일)보론산



[6597]

[6598] 중간체 625A (73.2 mg, 0.255 mmol), 비스피나콜레이토디보론 (97 mg, 0.383 mmol), 및 아세트산칼륨 (62.7 mg, 0.639 mmol)를 1,4-디옥산 (2.56 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 버블링하여 5분 동안 탈기하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (16.7 mg, 0.020 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130 $^\circ\text{C}$ 로 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc로 추가로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 15분에 30-100% B)에 의해 정제하여 중간체 625B (31.4 mg, 0.125 mmol, 49%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[6599] LC-MS: 방법 H, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z : 252.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

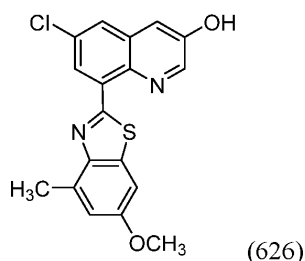
[6600] 실시예 625:

[6601] 중간체 625B (10 mg, 0.040 mmol), 중간체 I-3 (12.32 mg, 0.048 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.95 mg, 2.39 μ mol)를 1,4-디옥산 (306 μ L) 및 Na_2CO_3 (2 M, 179 μ L, 0.358 mmol) 중에 용해시키고, 100 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60-100% B)에 의해 정제하여 실시예 625 (7.0 mg, 0.018 mmol, 46%)를 수득하였다:

[6602] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 4.74 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.44분, MS (ESI) m/z : 385.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

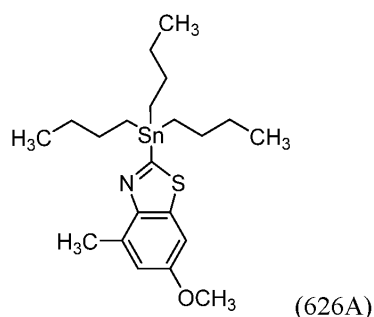
[6603] 실시예 626

[6604] 2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[6605]

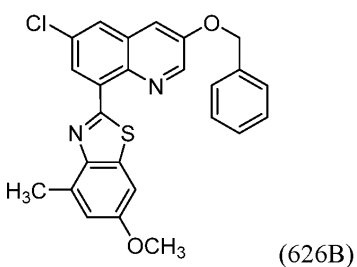
[6606] 중간체 626A: 6-메톡시-4-메틸-2-(트리부틸스탄닐)벤조[d]티아졸



[6607]

[6608] 중간체 I-3 (300 mg, 1.162 mmol)을 Et_2O (4.65 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 이어서, BuLi (헥산, 511 μL 중 2.5 M, 1.278 mmol)을 첨가하였다. 45분 후, 트리부틸클로로스탄난 (315 μL , 1.16 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중에 현탁시키고, 건조 셀라이트를 통해 여과하였다. 잔류물을 진공 하에 농축시켜 중간체 626A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[6609] 중간체 626B: 2-(3-(벤질옥시)-6-클로로퀴놀린-8-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸

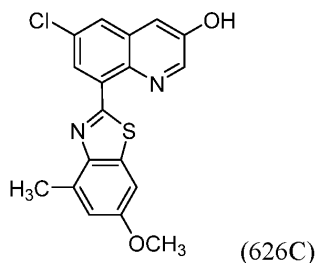


[6610]

[6611] 중간체 I-122A (270 mg, 0.774 mmol), 중간체 626A (526 mg, 1.12 mmol), 및 아세트산칼륨 (152 mg, 1.55 mmol)을 1,4-디옥산 (7.74 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (44.7 mg, 0.039 mmol)을 첨가하고, 반응 용기를 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 120°C 로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제한 다음, 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% DCM)에 의해 재정제하여 중간체 626B (201 mg, 0.45 mmol, 58%의 19분 구배)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6612] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (dd, $J=2.6, 0.9$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.58분, MS (ESI) m/z : 447.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6613] 중간체 626C: 6-클로로-8-(6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸-2-일)퀴놀린-3-올



[6614]

[6615] 중간체 626B (25 mg, 0.056 mmol) 및 펜타메틸벤젠 (58.0 mg, 0.392 mmol)를 DCM (2.8 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 삼염화붕소 (헵탄, 145 μL 중 1 M, 0.145 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 1 N HCl로 켄칭하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 4 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 15분 구배)에 의해 정제하여 중간체 626C (17.1 mg, 0.048 mmol, 86%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6616] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=2.6, 0.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.39 분, MS (ESI) m/z : 357.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

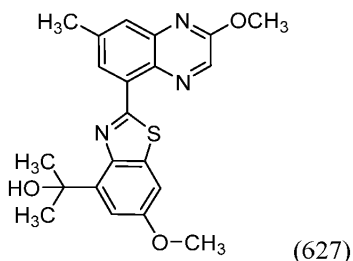
[6617] 실시예 626:

[6618] 중간체 626C (17 mg, 0.048 mmol), K_2CO_3 (13.2 mg, 0.095 mmol), 및 MeI (11.9 μL , 0.191 mmol)를 아세톤 (1.91 mL) 중에 용해시켰다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 D, 10 분에 55-95% B)에 의해 정제하여 실시예 626 (5.5 mg, 0.015 mmol, 31%)을 수득하였다:

[6619] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.54 (s, 1H), 7.01 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.51분, MS (ESI) m/z : 371.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

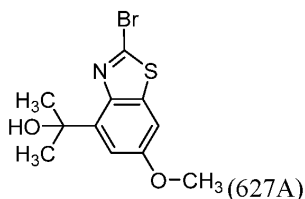
[6620] 실시예 627

[6621] 2-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀딘-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)프로판-2-올



[6622]

[6623] 중간체 627A: 2-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)프로판-2-올



[6624]

[6625] 중간체 I-20C (50 mg, 0.165 mmol)를 THF (331 μ L) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (Et₂O 중 3 M, 124 μ L, 0.372 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 동결기 내에서 0°C로 천천히 가온하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 627A (13.6 mg, 0.045 mmol, 27%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[6626] LC-MS: 방법 H, RT = 1.00분, MS (ESI) m/z: 302/304 (M+H)⁺.

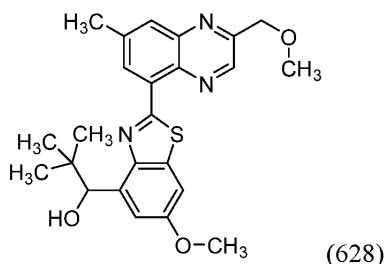
[6627] 실시예 627:

[6628] 중간체 I-9 (11.6 mg, 0.039 mmol), 중간체 627A (14 mg, 0.046 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (16.4 mg, 0.077 mmol)를 DMF (386 μ L) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (4.46 mg, 3.86 μ mol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 이어서, 반응물을 밀봉하고, 85°C로 가열하였다. 밤새 교반한 후, 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 14분에 50-100% B)에 의해 정제하여 실시예 627 (6.6 mg, 0.016 mmol, 42%)을 수득하였다:

[6629] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.83 (s, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 396.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 97% 순도.

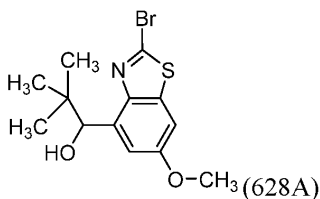
[6630] 실시예 628

[6631] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[6632]

[6633] 중간체 628A: 1-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[6634]

[6635] 중간체 I-20 (40 mg, 0.147 mmol)을 THF (294 μ L) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 이어서, tert-부틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 M, 184 μ L, 0.184 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 동결기 내에서 0°C로 천천히 가온하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어

서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 628A (29 mg, 0.088 mmol, 60%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6636] LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 330/332 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

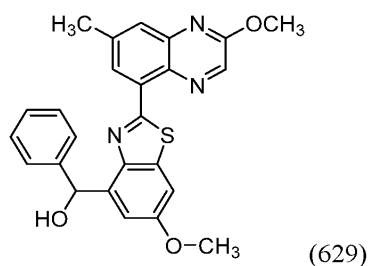
[6637] 실시예 628:

[6638] 중간체 I-2 (16.6 mg, 0.053 mmol), 중간체 628A (14.5 mg, 0.044 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (18.6 mg, 0.088 mmol)를 DMF (439 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (5.07 mg, 4.39 μmol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 이어서, 반응 용기를 밀봉하고, 85°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45-85% B)에 의해 정제하여 실시예 628 (6.4 mg, 0.015 mmol, 33%)을 수득하였다:

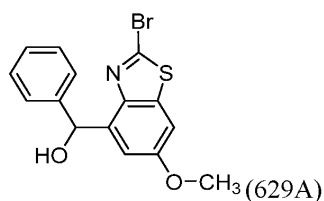
[6639] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.34 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 0.97 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z: 437.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 98% 순도.

[6640] 실시예 629

[6641] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일) (페닐)메탄을



[6642] 중간체 629A: (2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(페닐)메탄을



[6643] 중간체 I-20 (40 mg, 0.147 mmol)을 THF (294 μL) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 페닐마그네슘 브로마이드 (Et_2O , 61.2 μL 중 3 M, 0.184 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동결기 내에서 0°C로 천천히 가온하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 629A (33.6 mg, 0.096 mmol, 65%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6646] LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z: 350/352 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[6647] 실시예 629:

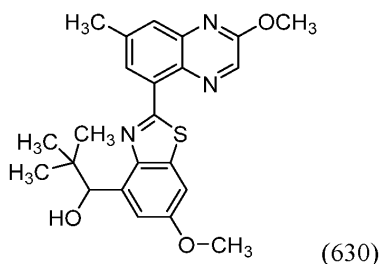
[6648] 중간체 I-9 (14.1 mg, 0.047 mmol), 중간체 629A (16.5 mg, 0.047 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (20 mg, 0.094 mmol)를 DMF (471 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (5.44 mg, 4.71 μmol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 이어서, 반응 용기를 밀봉하고, 85°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 40-75% B)에 의해 정

제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 12분에 60-100% B)에 의해 재정제하여 실시예 629 (7.4 mg, 0.017 mmol, 35%)를 수득하였다:

[6649] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.70 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z : 443.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 99% 순도.

[6650] 실시예 630

[6651] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



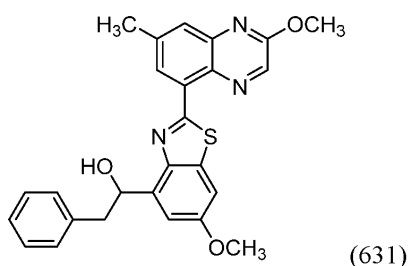
[6652]

[6653] 중간체 I-9 (15.8 mg, 0.053 mmol), 중간체 628A (14.5 mg, 0.044 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (18.6 mg, 0.088 mmol)를 DMF (439 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (5.07 mg, 4.39 μmol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 이어서, 반응 용기를 밀봉하고, 85°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 50-85% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60-100% B)에 의해 재정제하여 실시예 630 (3.8 mg, 0.0087 mmol, 20%)을 수득하였다:

[6654] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 4.09 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.32분, MS (ESI) m/z : 423.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 97% 순도.

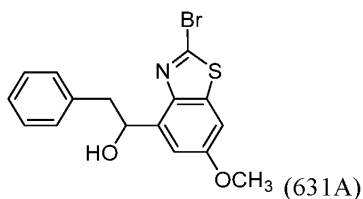
[6655] 실시예 631

[6656] 1-(6-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2-페닐에탄올



[6657]

[6658] 중간체 631A: 1-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2-페닐에탄올



[6659]

[6660] 중간체 I-20 (40 mg, 0.147 mmol)을 THF (294 μL) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 벤질마그네슘 클로라이드 (Et_2O 중 2 M, 92 μL , 0.184 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동결기 내에서 0°C로 천천히

가온하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 포화 NH_4Cl 로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 631A (18.9 mg, 0.052 mmol, 35%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[6661] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 364/366 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

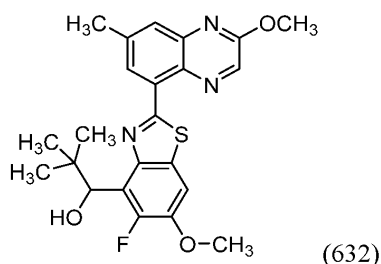
[6662] 실시예 631:

[6663] 중간체 I-9 (9.39 mg, 0.031 mmol), 중간체 631A (9.5 mg, 0.026 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (11.1 mg, 0.052 mmol)를 DMF (261 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 (3.01 mg, 2.61 μmol)을 첨가하고, 탈기를 5분 동안 계속하였다. 이어서, 반응물을 밀봉하고, 85°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45-80% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 70-100% B)에 의해 재정제하여 실시예 631 (1.2 mg, 0.0026 mmol, 10%)을 수득하였다:

[6664] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 5.71 (dt, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (dd, J=13.5, 3.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=13.6, 8.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 457.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

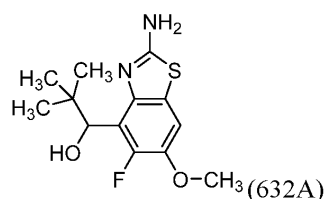
[6665] 실시예 632

[6666] 1-(5-플루오로-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[6667]

[6668] 중간체 632A: 1-(2-아미노-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올

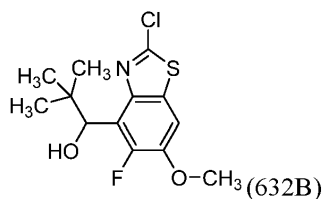


[6669]

[6670] 중간체 I-43C (100 mg, 0.430 mmol)를 THF (4.3 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 수소화나트륨 (18.9 mg, 0.473 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, tert-부틸리튬 (1 M, 430 μL , 0.516 mmol)을 첨가하였다. 45분 후, 피발알데히드 (96 μL , 0.86 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물이 주위 온도에 도달한 후, 이를 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 632A를 수득하였으며, 이를 즉시 후속 반응에 사용하였다:

[6671] LC-MS: 방법 H, RT = 0.74분, MS (ESI) m/z: 285.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[6672] 중간체 632B: 1-(2-클로로-5-플루오로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[6673]

[6674] 염화구리 (II) (81 mg, 0.601 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (77 μ L, 0.644 mmol)을 MeCN (1.72 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 632A (122 mg, 0.429 mmol)를 MeCN (2.57 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 60 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, hexan 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 632B (21 mg, 0.021 mmol, 4.8%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[6675] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 304.1 (M+H)⁺.

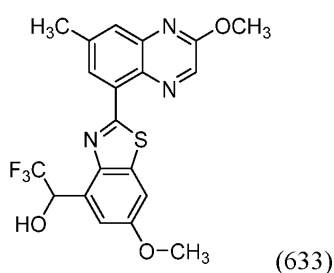
[6676] 실시예 632:

[6677] 중간체 I-9 (24.9 mg, 0.083 mmol) 및 중간체 632B (21 mg, 0.069 mmol)를 DMF (691 μ L) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (3.39 mg, 4.15 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 41.5 μ L, 0.083 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^{\circ}$ C로 30분 동안 가열하였다. 물질을 마이크로웨이브에서 120 $^{\circ}$ C에서 추가로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 70-100% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60-100% B) 내지 give 실시예 632 (0.7 mg, 0.0015 mmol, 2.2%)에 의해 재정제하였다:

[6678] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 5.57 (br. s., 1H), 5.25 (br. s., 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 442.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 97% 순도.

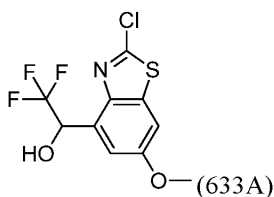
[6679] 실시예 633

[6680] 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올



[6681]

[6682] 중간체 633A: 1-(2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올



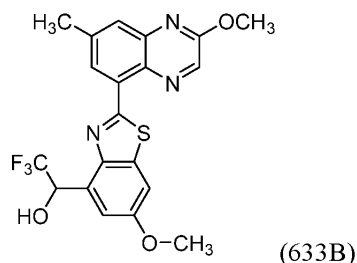
[6683]

[6684] 중간체 I-21 (207 mg, 0.909 mmol)을 THF (18.2 mL) 중에 용해시켰다. (트리플루오로메틸)트리메틸실란 (161 μ L, 1.09 mmol)에 이어서 TBAF (THF, 1.09 mL 중 1 M, 1.09 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고,

진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 633A (70.8 mg, 0.238 mmol, 26%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6685] LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 298.1 (M+H)⁺.

[6686] 중간체 633B: 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올 (라세미)



[6687]

[6688] 중간체 I-9 (70.6 mg, 0.235 mmol) 및 중간체 633A (70 mg, 0.235 mmol)를 DMF (2.35 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (11.5 mg, 0.014 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 141 μL, 0.282 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 633B (라세미) (49.9 mg, 0.115 mmol, 49%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6689] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.35 (dd, J=9.8, 7.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 436.1 (M+H)⁺.

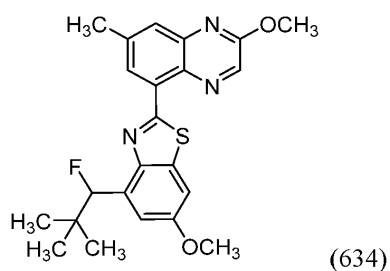
[6690] 실시예 633:

[6691] 중간체 633B (49.9 mg, 0.115 mmol)를 키랄 SFC (키랄팩 OJ-H, 21x250 mm, 5 마이크로미터, 25% IPA/75%CO₂, 2 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 633 (피크 2, 거울상이성질체 2, 20.4 mg, 0.044 mmol, 38%, >99% ee)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6692] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 436.1 (M+H)⁺.

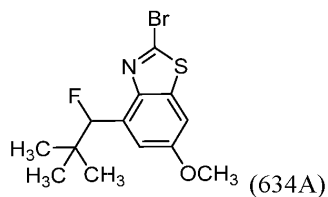
[6693] 실시예 634

[6694] 4-(1-플루오로-2,2-디메틸프로필)-6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸



[6695]

[6696] 중간체 634A: 2-브로모-4-(1-플루오로-2,2-디메틸프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸



[6697]

[6698] 중간체 628A (20 mg, 0.061 mmol) 및 테옥소플루오르 (14 μ L, 0.076 mmol)를 DCM (606 μ L) 중에 용해시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 634A (24 mg, 0.072 mmol, 100%)를 수득하였으며, 이를 즉시 후속 반응에 사용하였다:

[6699] LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z: 332/334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

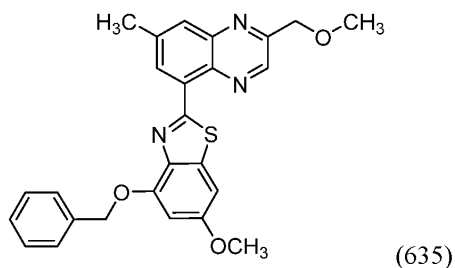
[6700] 실시예 634:

[6701] 중간체 I-9 (10.8 mg, 0.036 mmol) 및 중간체 634A (10 mg, 0.030 mmol)를 DMF (301 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.48 mg, 1.81 μ mol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (18.1 μ L, 0.036 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로 웨이브에서 100°C로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 80-100% B)에 의해 정제하여 실시예 634 (3.5 mg, 0.0079 mmol, 26%)를 수득하였다:

[6702] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.30 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.37-6.25 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.03 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.47분, MS (ESI) m/z: 426.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 96% 순도.

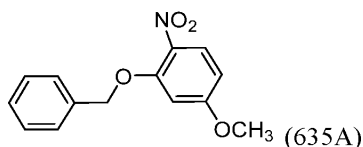
[6703] 실시예 635

[6704] 4-(벤질옥시)-6-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸



[6705]

[6706] 중간체 635A: 2-(벤질옥시)-4-메톡시-1-니트로벤젠



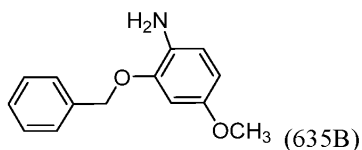
[6707]

[6708] 5-메톡시-2-니트로페놀 (1 g, 5.91 mmol), 탄산칼륨 (2.45 g, 17.7 mmol), 및 벤질 브로마이드 (1.06 ml, 8.87 mmol)를 DMF (11.8 mL) 중에 용해시켰다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 120 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 635A (1.51 g, 5.81 mmol, 98%)를 담황색 오일로서 수득하였다:

[6709] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.30 (m,

1H), 6.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[6710] 중간체 635B: 2-(벤질옥시)-4-메톡시아닐린

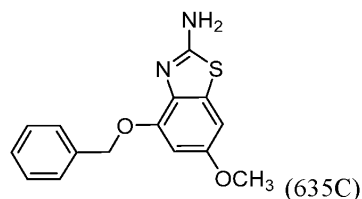


[6711]

[6712] 중간체 635A (1.51 g, 5.81 mmol)를 MeOH (39.7 mL) 및 THF (4.96 mL) 중에 용해시켰다. 염화암모늄 (6.21 g, 116 mmol) 및 아연 (3.80 g, 58.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃로 가열하였다. 3.5시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc/포화 Na₂CO₃ 중에 재용해시키고, 15분 동안 격렬히 교반되도록 하였다. 혼합물을 소결된 유리 깔때기를 통해 여과하였다. 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 635B (511 mg, 2.23 mmol, 38%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[6713] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.31 (m, 5H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (br. s., 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.69분, MS (ESI) m/z: 230.2 (M+H)⁺.

[6714] 중간체 635C: 4-(벤질옥시)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-아민

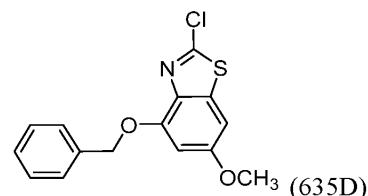


[6715]

[6716] 중간체 635B (0.5 g, 2.18 mmol)를 MeCN (10.9 mL) 중에 용해시켰다. 티오시안산암모늄 (0.249 g, 3.27 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (0.850 g, 2.18 mmol)를 첨가하였다. 2일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 희석하고, 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 중간체 635C (574 mg, 2 mmol, 92%)를 자주색 고체로서 수득하였다:

[6717] LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z: 287.2 (M+H)⁺.

[6718] 중간체 635D: 4-(벤질옥시)-2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸



[6719]

[6720] 염화구리 (II) (0.377 g, 2.80 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.357 mL, 3.00 mmol)를 MeCN (8 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 635C (0.573 g, 2.001 mmol)를 MeCN (12 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 대부분의 MeCN을 제거하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 물에 이어서 염수로 2회 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 635D (147 mg, 0.481 mmol, 24%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6721] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.32 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z : 306.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

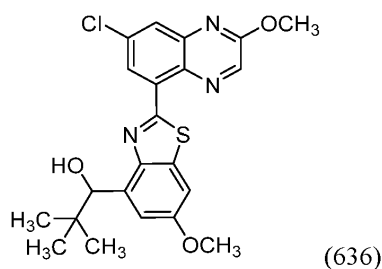
[6722] 실시예 635:

[6723] 중간체 I-2 (13.2 mg, 0.042 mmol) 및 중간체 635D (10 mg, 0.035 mmol)를 DMF (350 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.72 mg, 2.1 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 21 μL , 0.042 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 40–80% B)에 의해 정제하여 실시예 635 (7.6 mg, 0.015 mmol, 44%)를 수득하였다:

[6724] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.85 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.50 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.39–7.22 (m, 3H), 6.95 (br. s., 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.38 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (d, $J=1.4$ Hz, 3H), 2.61 (br. s., 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.29분, MS (ESI) m/z : 458.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 93% 순도.

[6725] 실시예 636

[6726] 1-(2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



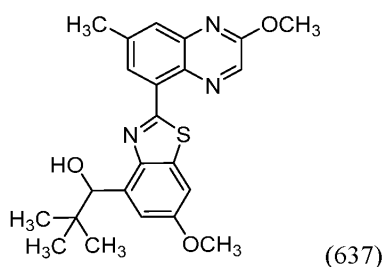
[6727]

[6728] 중간체 I-28 (10.4 mg, 0.044 mmol) 및 중간체 628A (12 mg, 0.036 mmol)를 DMF (363 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.78 mg, 2.18 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 21.8 μL , 0.044 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 40–100% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 45–85% B)에 의해 재정제하여 실시예 636 (1.2 mg, 0.0025 mmol, 6.8%)을 수득하였다:

[6729] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.82 (s, 1H), 8.60 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.32 (br. s., 1H), 4.10 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.43분, MS (ESI) m/z : 444.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 91% 순도.

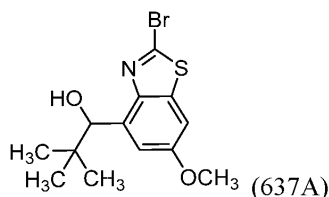
[6730] 실시예 637

[6731] 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[6732]

[6733] 중간체 637A: 1-(2-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[6734]

[6735] 중간체 628A (110 mg, 0.333 mmol)를 키랄 정제용 HPLC (키랄팩 AD, 90% 헵탄/10% EtOH:MeOH (50:50))에 의해 정제하여 중간체 637A (33.8 mg, 0.102 mmol, 31%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[6736] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z : 330/332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

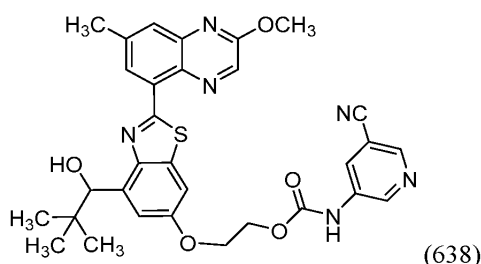
[6737] 실시예 637:

[6738] 중간체 I-9 (5.45 mg, 0.018 mmol) 및 중간체 637A (5 mg, 0.015 mmol)를 DMF (151 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.742 mg, 0.908 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 9.08 μL , 0.018 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 70-100% B)에 의해 정제하여 실시예 637 (4.6 mg, 0.011 mmol, 70%)을 수득하였다:

[6739] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.48 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.01 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.36분, MS (ESI) m/z : 424.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 97% 순도.

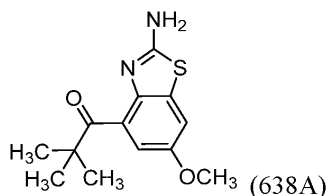
[6740] 실시예 638

[6741] 2-((4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트



[6742]

[6743] 중간체 638A: 1-(2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



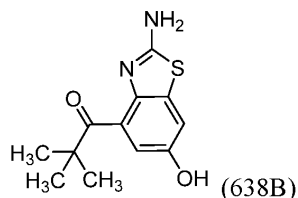
[6744]

[6745] 중간체 I-22 (0.5 g, 1.93 mmol)를 THF (19.3 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (0.085 g, 2.12 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 -78 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, BuLi (1.68 mL, 3.86 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 메틸 피발레이트 (0.77 mL, 5.79 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 주위 온도에 도달한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, DCM 중 0에서

20% MeOH의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 638A (382 mg, 1.45 mmol, 75%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.09 (br. s., 2H), 3.82 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.76분, MS (ESI) m/z: 265.2 (M+H)⁺.

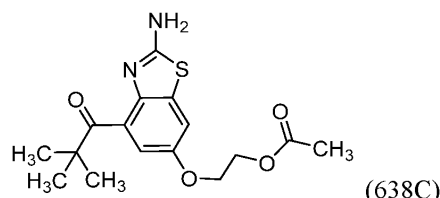
중간체 638B: 1-(2-아미노-6-히드록시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-온



중간체 638A (380 mg, 1.44 mmol)를 AcOH (5.75 mL) 및 HBr (976 μL, 8.63 mmol) 중에 용해시키고, 환류 하에 가열하였다. 2일 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 638B를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

LC-MS: 방법 H, RT = 0.64분, MS (ESI) m/z: 251.1 (M+H)⁺.

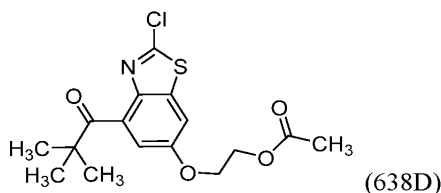
중간체 638C: 2-((2-아미노-4-피발로일벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 아세테이트



중간체 638B (360 mg, 1.44 mmol), Cs₂CO₃ (2.81 g, 8.63 mmol), 및 2-브로모에틸 아세테이트 (397 μL, 3.60 mmol)를 DMF (5.75 mL) 중에 용해시켰다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3 회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 A, 12분에 30-100% B)에 의해 정제하여 중간체 638C (139 mg, 0.412 mmol, 29%)를 백색 고체로서 수득하였다:

LC-MS: 방법 H, RT = 0.76분, MS (ESI) m/z: 337.2 (M+H)⁺.

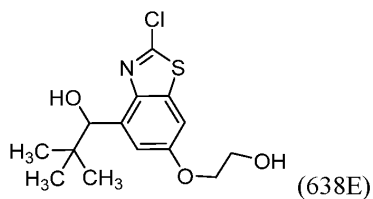
중간체 638D: 2-((2-클로로-4-피발로일벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 아세테이트



염화구리 (II) (78 mg, 0.577 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (73.5 μL, 0.618 mmol)을 MeCN (1.65 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 638C (139 mg, 0.412 mmol)를 MeCN (2.47 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃로 가열하였다. 2.5시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 대부분의 MeCN을 제거하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 물에 이어서 염수로 2회 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 638D (134 mg, 0.377 mmol, 91%)를 옅은 지색 오일로서 수득하였다:

LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z: 356.1 (M+H)⁺.

[6759] 중간체 638E: 1-(2-클로로-6-(2-히드록시에톡시)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올

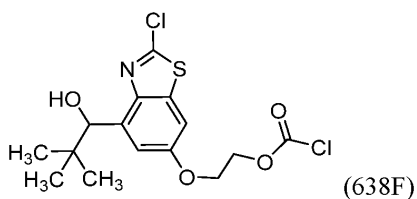


[6760]

[6761] 중간체 638D (134 mg, 0.377 mmol)를 톨루엔 (2.51 mL) 및 THF (1.26 mL) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. DIBAL-H (톨루엔, 1.13 mL 중 1 M, 1.13 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도로 가온하였다. 5시간 후, 추가의 DIBAL-H (1130 μ L, 1.130 mmol)을 첨가하였다. 45분 후, 반응물을 로셀 염의 포화 용액으로 킨칭 하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 추가로 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하였다. 생성된 생성물을 키랄 정제용 HPLC (키랄팩 AD, 헥산 중 16% MeOH/EtOH (50/50))에 의해 정제하여 중간체 638E (7.2 mg, 0.023 mmol, 6.1%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[6762] LC-MS: 방법 H, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z: 316.1 (M+H)⁺.

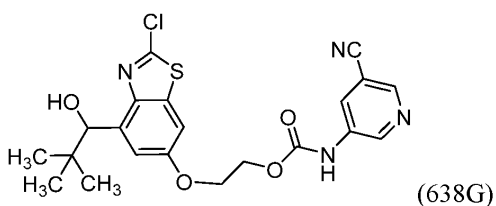
[6763] 중간체 638F: 2-((2-클로로-4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[6764]

[6765] 중간체 638E (7.2 mg, 0.023 mmol) 및 포스겐 용액 (톨루엔, 80 μ L 중 15%, 0.114 mmol)를 THF (228 μ L) 중에 용해시켰다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 638F를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다.

[6766] 중간체 638G: 2-((2-클로로-4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 (5-시아노피리딘-3-일)카르바메이트



[6767]

[6768] 중간체 638F (8.6 mg, 0.023 mmol), 5-아미노니코티노니트릴 (9.48 mg, 0.080 mmol), 및 피리딘 (18.4 μ L, 0.227 mmol)를 DCM (455 μ L) 중에 용해시켰다. 45분 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 638G를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6769] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 461.1 (M+H)⁺.

[6770] 실시예 638:

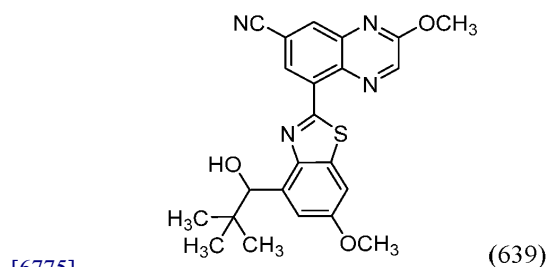
[6771] 중간체 I-9 (8.21 mg, 0.027 mmol) 및 중간체 638G (10.5 mg, 0.023 mmol)를 DMF (228 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.12 mg, 1.37 μ mol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기 하였다. 탄산나트륨 (2 M, 13.7 μ L, 0.027 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 65-100% B)에 의해

정제하여 실시예 638 (2.0 mg, 0.0033 mmol, 15%)을 수득하였다:

[6772] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.09 (br. s., 1H), 5.35 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.49 (br. s., 2H), 4.30 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 0.88 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z : 599.2 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

[6773] 실시예 639

[6774] 8-(4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-3-메톡시퀴녹살린-6-카르보니트릴

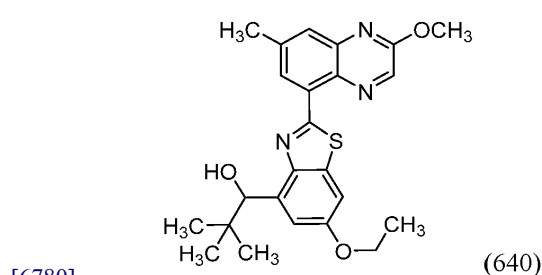


[6776] 중간체 I-38 (4.16 mg, 0.018 mmol) 및 중간체 637A (5 mg, 0.015 mmol)를 DMF (151 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.742 mg, 0.908 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 9.08 μL , 0.018 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45-90% B)에 의해 정제하여 실시예 639 (2.1 mg, 0.0046 mmol, 30%)를 수득하였다:

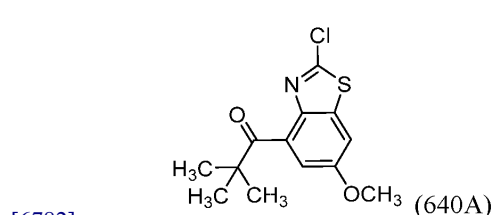
[6777] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.38 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.02 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z : 435.2 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 95% 순도.

[6778] 실시예 640

[6779] 1-(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[6781] 중간체 640A: 1-(2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올

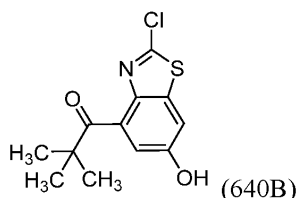


[6783] 염화구리 (II) (0.363 g, 2.70 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.344 mL, 2.89 mmol)를 MeCN (7.72 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 638A (0.51 g, 1.93 mmol)를 MeCN (11.6 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물

질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 640A (211 mg, 0.743 mmol, 39%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[6784] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z : 284.2 (M+H) $^+$.

[6785] 중간체 640B: 1-(2-클로로-6-히드록시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-온

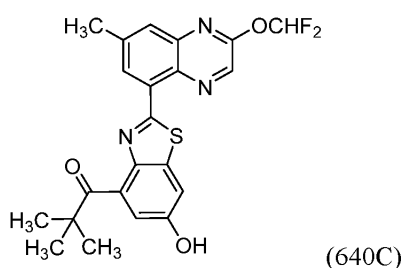


[6786]

[6787] 중간체 640A (190 mg, 0.670 mmol) 및 삼브로민화붕소 (THF, 2.01 mL 중 1 M, 2.01 mmol)를 DCM (6.7 mL) 중에 용해시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 DCM로 희석하고, 1 N HCl에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 640B를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다:

[6788] LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z : 270.1 (M+H) $^+$.

[6789] 중간체 640C: 1-(2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6-히드록시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-온

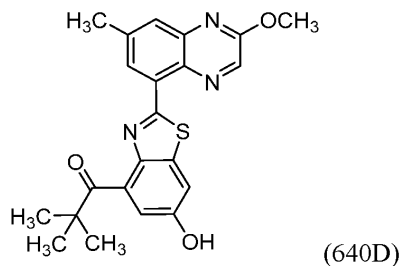


[6790]

[6791] 중간체 I-1 (221 mg, 0.872 mmol) 및 중간체 640B (196 mg, 0.727 mmol)를 DMF (7.27 mL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (35.6 mg, 0.044 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2M, 436 μL , 0.872 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 40분 동안 가열하였다. 추가의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ Adduct (35.6 mg, 0.044 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100 $^\circ\text{C}$ 에서 마이크로웨이브 중 추가로 30분동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 640C (182 mg, 0.411 mmol, 57%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6792] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.85-7.44 (m, 1H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z : 444.2 (M+H) $^+$.

[6793] 중간체 640D: 1-(6-히드록시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-온

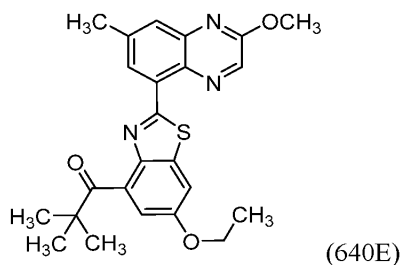


[6794]

[6795] 중간체 640C (180 mg, 0.406 mmol)를 톨루엔과 공비혼합하고, HIVAC에서 밤새 저장하였다. 출발 물질을 THF (8.12 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 소듐 메톡사이드 (MeOH 중 0.5 M, 554 μ L, 2.03 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 1 N HCl로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 640D (167 mg, 0.411 mmol, 100%)를 회백색 고체로서 수득하였다:

[6796] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z : 408.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6797] 중간체 640E: 1-(6-에톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-온



[6798]

[6799] 중간체 640D (20 mg, 0.049 mmol)를 THF (982 μ L) 중에 용해시켰다. 탄산세슘 (16 mg, 0.049 mmol)에 이어서 에틸 아이오다이드 (5.95 μ L, 0.074 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 640E를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6800] LC-MS: 방법 H, RT = 1.43분, MS (ESI) m/z : 436.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

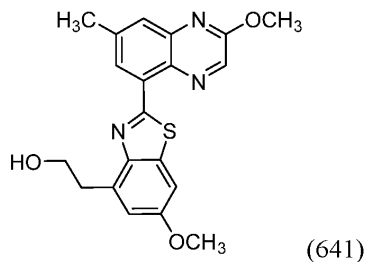
[6801] 실시예 640:

[6802] 중간체 640E (21 mg, 0.048 mmol)를 MeOH (964 μ L) 중에 용해시키고, 0 $^\circ$ C로 냉각시켰다. 이어서, 수소화붕소 나트륨 (5.47 mg, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응물을 주위 온도로 가온하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 30분에 60-100% B)에 의해 정제하여 실시예 640 (5.7 mg, 0.013 mmol, 27%)을 수득하였다:

[6803] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 5.47 (br. s., 1H), 5.38 (br. s., 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.46 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.40분, MS (ESI) m/z : 438.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

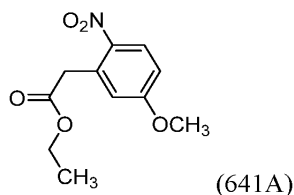
[6804] 실시예 641

[6805] 2-(6-메톡시-2-(2-(메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)에탄올



[6806]

[6807] 중간체 641A: 에틸 2-(5-메톡시-2-니트로페닐)아세테이트

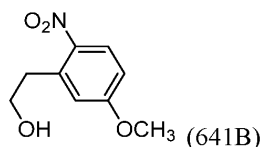


[6808]

[6809] 에틸 2-(5-히드록시-2-니트로페닐)아세테이트 (100 mg, 0.444 mmol), 탄산칼륨 (123 mg, 0.888 mmol), 및 아이오도메탄 (41.6 μ L, 0.666 mmol)을 아세톤 (4.44 mL) 중에 용해시켰다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 수성 HCl, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 641A (102 mg, 0.427 mmol, 96%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[6810] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z : 240.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6811] 중간체 641B: 2-(5-메톡시-2-니트로페닐)에탄올

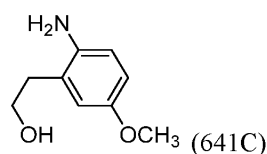


[6812]

[6813] 중간체 641A (100 mg, 0.418 mmol)를 톨루엔 (2.79 mL) 및 THF (1.39 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. DIBAL-H (톨루엔 중 1 M, 920 μ L, 0.920 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하였다. 1.5시간 후, 반응물을 포화 로셀 염으로 킨칭하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 641B (65 mg, 0.33 mmol, 79%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[6814] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 3.99 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.25 (t, $J=6.3$ Hz, 2H); LC-MS: 방법 H, 잘 이온화하지 않았다.

[6815] 중간체 641C: 2-(2-아미노-5-메톡시페닐)에탄올



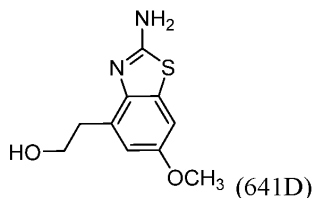
[6816]

[6817] 중간체 641B (65 mg, 0.330 mmol)를 EtOH (471 μ L) 중에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 (7.02 mg, 6.59 μ mol)에 이어서 포름산암모늄 (104 mg, 1.65 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 1시간 후,

반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 641C (54.8 mg, 0.328 mmol, 99%)를 갈색 오일로서 수득하였다:

[6818] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.94 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.82 (t, $J=6.2$ Hz, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.51분, MS (ESI) m/z : 168.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6819] 중간체 641D: 2-(2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)에탄올

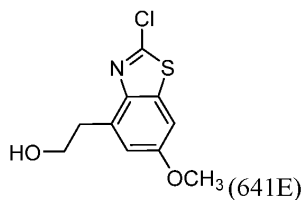


[6820]

[6821] 중간체 641C (55 mg, 0.329 mmol)를 MeCN (1.64 mL) 중에 용해시켰다. 티오시안산암모늄 (37.6 mg, 0.493 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (128 mg, 0.329 mmol)를 첨가하였다. 5일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 으로 희석하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 641D (59.9 mg, 0.267 mmol, 81%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[6822] LC-MS: 방법 H, RT = 0.59분, MS (ESI) m/z : 225.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6823] 중간체 641E: 2-(2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)에탄올



[6824]

[6825] 염화구리 (II) (50.4 mg, 0.375 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (47.7 μL , 0.401 mmol)을 MeCN (1.07 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 641D (60 mg, 0.268 mmol)를 MeCN (1.6 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 641E (51.6 mg, 0.212 mmol, 79%)를 적색 오일로서 수득하였다:

[6826] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.02 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 3.29 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.34 (br. s., 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.90분, MS (ESI) m/z : 244.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

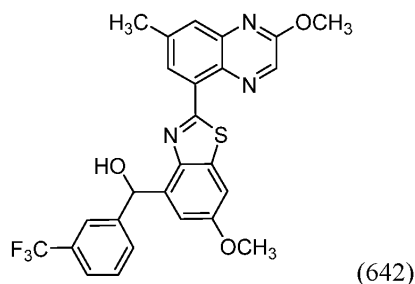
[6827] 실시예 641:

[6828] 중간체 I-9 (14.8 mg, 0.049 mmol) 및 중간체 641E (10 mg, 0.041 mmol)를 DMF (410 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (2.01 mg, 2.46 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 24.6 μL , 0.049 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 40-90% B)에 의해 정제하여 실시예 641 (6.4 mg, 0.016 mmol, 40%)을 수득하였다:

[6829] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.81 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88-3.73 (m, 5H), 3.30 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS (ESI) m/z : 382.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 97% 순도.

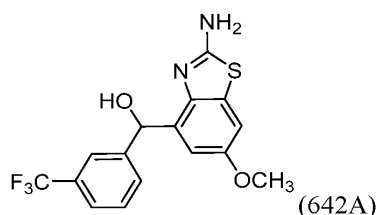
[6830] 실시예 642

[6831] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(3-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올



[6832]

[6833] 중간체 642A: (2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(3-(트리플루오로메틸) 페닐)메탄올

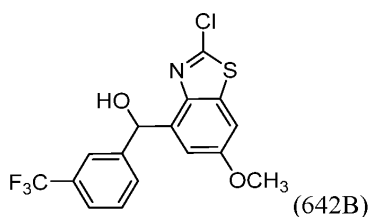


[6834]

[6835] 중간체 I-22 (50 mg, 0.193 mmol)를 THF (1.93 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (17 mg, 0.425 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, BuLi (헥산 중 2.5 M, 101 μL , 0.232 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (50.4 mg, 0.289 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 주위 온도에 도달한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 642A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6836] LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z: 355.0 (M+H)⁺.

[6837] 중간체 642B: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(3-(트리플루오로메틸) 페닐)메탄올



[6838]

[6839] 중간체 642A (68 mg, 0.192 mmol), 염화리튬 (8.14 mg, 0.192 mmol), 염화구리 (II) (25.8 mg, 0.192 mmol), 및 tert-부틸 니트라이트 (22.9 μL , 0.192 mmol)를 MeCN (1.92 mL) 중에 용해시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 642B (73.5 mg, 0.197 mmol, 100%)를 적색 오일로서 수득하였다:

[6840] LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 374.0 (M+H)⁺.

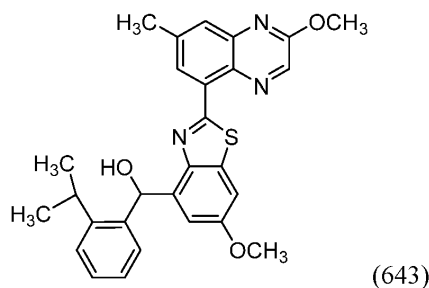
[6841] 실시예 642:

[6842] 중간체 I-9 (15 mg, 0.050 mmol) 및 중간체 642B (22.4 mg, 0.060 mmol)를 DMF (250 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (2.45 mg, 3.00 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 30.0 μL , 0.060 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C 로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45-90% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 60-100% B)를 정제하여 실시예 642 (7.5 mg, 0.015 mmol, 29%)를 수득하였다:

[6843] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 512.1 (M+H) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

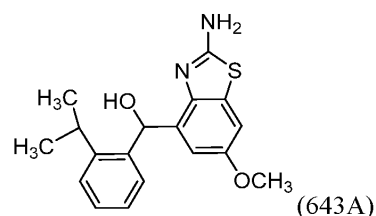
[6844] 실시예 643

[6845] (2-이소프로필페닐)(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메탄올



[6846]

[6847] 중간체 643A: (2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(2-이소프로필페닐)메탄올

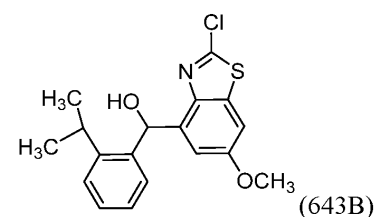


[6848]

[6849] 중간체 I-22 (50 mg, 0.193 mmol)를 THF (1.93 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 수소화나트륨 (17 mg, 0.425 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, BuLi (헥산, 101 μL 중 2.5 M, 0.232 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 2-이소프로필벤즈알데히드 (42.9 mg, 0.289 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 주위 온도에 도달한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 643A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6850] LC-MS: 방법 H, RT = 0.87분, MS (ESI) m/z: 329.1 (M+H) $^+$.

[6851] 중간체 643B: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(2-이소프로필페닐)메탄올



[6852]

[6853] 중간체 643A (63 mg, 0.192 mmol), 염화리튬 (8.13 mg, 0.192 mmol), 염화구리 (II) (25.8 mg, 0.192 mmol), 및 tert-부틸 니트라이트 (22.9 μL , 0.192 mmol)를 MeCN (1.92 mL) 중에 용해시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 643B를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6854] LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 348 (M+H) $^+$.

[6855] 실시예 643:

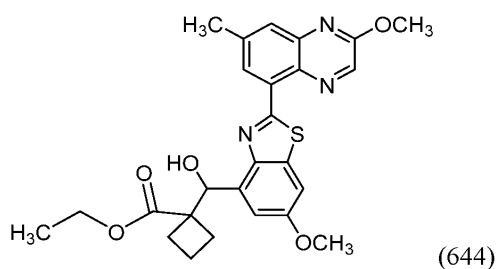
[6856] 중간체 I-9 (15 mg, 0.050 mmol) 및 중간체 643B (20.9 mg, 0.060 mmol)를 DMF (250 μL) 중에 용해시켰다.

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (2.45 mg, 3.00 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 30.0 μL , 0.060 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50-100% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60-100% B)에 의해 재정제하여 실시예 643 (1.7 mg, 0.0034 mmol, 6.7%)을 수득하였다:

[6857] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.98 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.96-3.85 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.32 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z : 486.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 96% 순도.

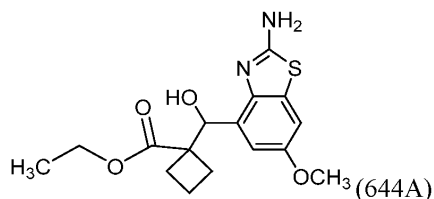
[6858] 실시예 644

[6859] 에틸 1-(히드록시(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)메틸)시클로부탄카르복실레이트



[6860]

[6861] 중간체 644A: 에틸 1-(2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르보닐)시클로부탄카르복실레이트

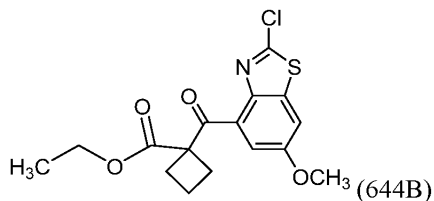


[6862]

[6863] 중간체 I-22 (50 mg, 0.193 mmol)를 THF (1.93 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 수소화나트륨 (17 mg, 0.425 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, BuLi (헥산, 101 μL 중 2.5 M, 0.232 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 디에틸 시클로부탄-1,1-디카르복실레이트 (58.0 mg, 0.289 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 주위 온도에 도달한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 644A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6864] LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z : 335.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[6865] 중간체 644B: 에틸 1-(2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트



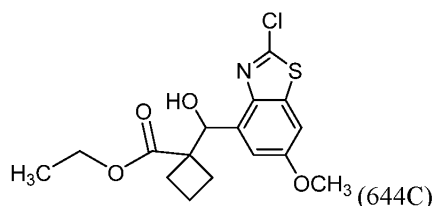
[6866]

[6867] 중간체 644A (64.5 mg, 0.193 mmol), 염화리튬 (8.18 mg, 0.193 mmol), 염화구리 (II) (25.9 mg, 0.193 mmol), 및 tert-부틸 니트라이트 (23 μL , 0.193 mmol)를 MeCN (1.93 mL) 중에 용해시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에

농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 644B (12 mg, 0.034 mmol, 18%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6868] LC-MS: 방법 H, RT = 1.16분, MS (ESI) m/z : 354.1 (M+H)⁺.

[6869] 중간체 644C: 에틸 1-((2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(히드록시)메틸) 시클로부탄-1-카르복실레이트



[6870]

[6871] 중간체 644B (12 mg, 0.034 mmol)를 0℃에서 MeOH (339 μ L) 중에 용해시켰다. 수소화붕소나트륨 (2.57 mg, 0.068 mmol). 45분 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 644C를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6872] LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z : 356.0 (M+H)⁺.

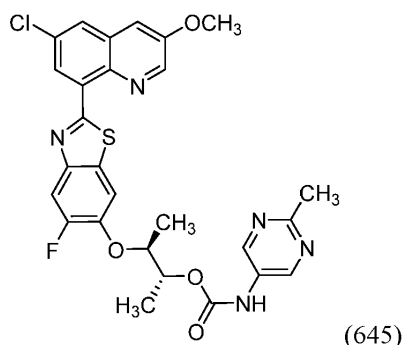
[6873] 실시예 644:

[6874] 중간체 I-9 (12.2 mg, 0.040 mmol) 및 중간체 644C (12 mg, 0.034 mmol)를 DMF (169 μ L) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.65 mg, 2.02 μ mol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기 하였다. 탄산나트륨 (20.2 μ L, 0.040 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로 웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 60-100% B)에 의해 정제하여 실시예 644 (3.1 mg, 0.0062 mmol, 18%)를 수득하였다:

[6875] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.08 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 3H), 3.76 (dd, J=7.1, 4.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.19 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.54 (br. s., 1H), 0.87 (t, J=7.1 Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z : 494.1 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 99% 순도.

[6876] 실시예 645

[6877] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



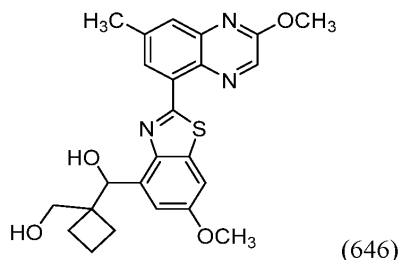
[6878]

[6879] 중간체 I-121 (12 mg, 0.038 mmol), 중간체 I-130 (18.5 mg, 0.045 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (1.65 mg, 2.25 μ mol)을 1,4-디옥산 (375 μ L) 및 Na₂CO₃ (2 M, 169 μ L, 0.338 mmol) 중에 용해시키고, 100℃로 가열하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50-100% B)에 의해 정제하여 실시예 645 (6.6 mg, 0.011 mmol, 30%)를 수득하였다:

[6880] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (br. s., 1H), 8.82 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 2H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 5.11 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.39 (t, $J=6.7$ Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z : 568.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 96% 순도.

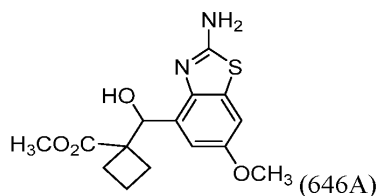
[6881] 실시예 646

[6882] (1-(히드록시메틸)시클로부틸)(6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일) 벤조[d]티아졸-4-일)메탄올



[6883]

[6884] 중간체 646A: 메틸 1-(2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르보닐)시클로부탄카르복실레이트

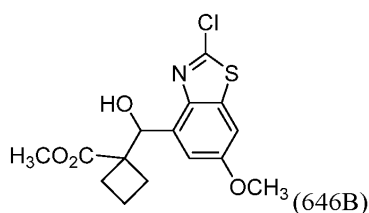


[6885]

[6886] 중간체 I-22 (1 g, 3.86 mmol)를 THF (38.6 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 수소화나트륨 (0.340 g, 8.49 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, BuLi (헥산, 2.01 mL 중 2.5 M, 4.63 mmol)을 첨가하였다. 45분 후, 디메틸 시클로부탄-1,1-디카르복실레이트 (0.892 mL, 5.79 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 반응물이 주위 온도에 도달한 후, 이를 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 646A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다:

[6887] LC-MS: 방법 H, RT = 0.75분, MS (ESI) m/z : 321.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6888] 중간체 646B: 메틸 1-(2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-카르보닐)시클로부탄카르복실레이트

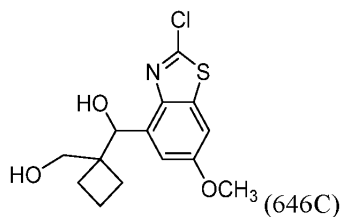


[6889]

[6890] 중간체 646A (1.24 g, 3.86 mmol), 염화리튬 (0.164 g, 3.86 mmol), 염화구리 (II) (0.519 g, 3.86 mmol), 및 tert-부틸 니트라이트 (0.460 mL, 3.86 mmol)를 MeCN (38.6 mL) 중에 용해시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 646B (2 단계에 걸쳐 124 mg, 0.365 mmol, 9.5%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6891] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z : 340.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6892] 중간체 646C: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(히드록시메틸) 시클로부틸)메탄올



[6893]

[6894] 중간체 646B (124 mg, 0.365 mmol) 및 NaBH_4 (13.8 mg, 0.365 mmol)를 0℃에서 MeOH (1.82 mL) 중에 용해시켰다. 4시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 12 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 17분 구배)에 의해 정제하여 중간체 646C (23.8 mg, 0.076 mmol, 21%)를 투명한 오일로서 수득하였다:

[6895] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.26 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 1.89 (dd, $J=9.2, 3.2$ Hz, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z : 314.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

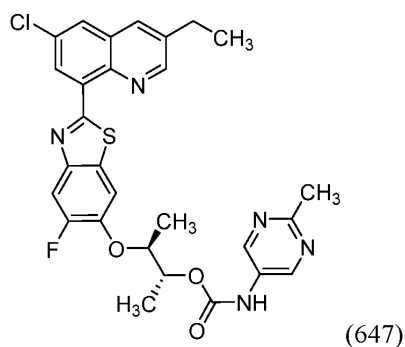
[6896] 실시예 646:

[6897] 중간체 I-9 (20.1 mg, 0.067 mmol) 및 중간체 646C (20 mg, 0.064 mmol)를 DMF (319 μL) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (3.12 mg, 3.82 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 38.2 μL , 0.076 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100℃로 30분 동안 가열하였다. 추가의 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (3.12 mg, 3.82 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃에서 추가로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45-95% B)에 의해 정제하여 실시예 646 (12.4 mg, 0.026 mmol, 41%)을 수득하였다:

[6898] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.20 (br. s., 1H), 5.64 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.08 (s, 3H), 3.47 (br. s., 1H), 3.26 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.63 (br. s., 3H), 2.35 (br. s., 1H), 2.17 (br. s., 1H), 1.79-1.55 (m, 4H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z : 452.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 96% 순도.

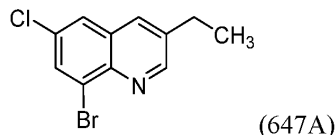
[6899] 실시예 647

[6900] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-에틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일(2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6901]

[6902] 중간체 647A: 8-브로모-6-클로로-3-에틸퀴놀린

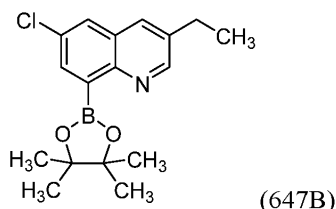


[6903]

[6904] 중간체 I-123 (185 mg, 0.789 mmol), 부티르알데히드 (71.1 μ L, 0.789 mmol), 및 소듐 메톡시드 (MeOH, 1.74 mL 중 0.5 M, 0.868 mmol)을 MeOH (1.58 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 희석하고, 진공 하에 부분적으로 농축하고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 50% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 647A (192 mg, 0.710 mmol, 90%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6905] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 2.88 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z : 270/272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6906] 중간체 647B: 6-클로로-3-에틸-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 퀴놀린



[6907]

[6908] 중간체 647A (192 mg, 0.710 mmol), 비스피나콜레이트디보론 (216 mg, 0.852 mmol), 및 아세트산칼륨 (174 mg, 1.78 mmol)를 1,4-디옥산 (7.1 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 버블링하여 5분 동안 탈기하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (46.4 mg, 0.057 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130 $^\circ\text{C}$ 로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 반응물을 EtOAc로 추가로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 647B를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6909] LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z : 236.1 (관찰된 보론산 질량, $\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6910] 실시예 647:

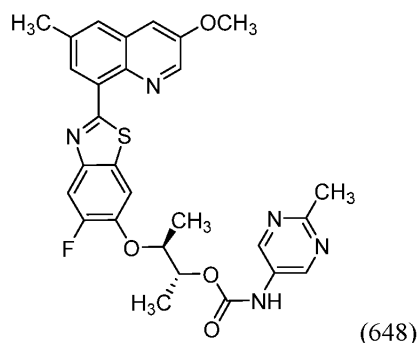
[6911] 중간체 647B (15 mg, 0.047 mmol), I-130 (19.4 mg, 0.047 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.07 mg, 2.83 μ mol)를 1,4-디옥산 (472 μ L) 및 Na_2CO_3 (2 M, 213 μ L, 0.425 mmol) 중에 용해시키고, 100 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 1시간, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후, EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 65-100% B)에 의해 정제하여 실시예 647 (4.3 mg, 0.0074 mmol, 15%)을 수득하였다:

[6912] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (br. s., 1H), 9.06 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=6.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=6.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.92 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.40 (dd, $J=6.3, 4.4$ Hz, 6H), 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z : 566.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 98% 순도.

[6913] 실시예 648

[6914] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-

5-일)카르바메이트



[6915]

[6916]

중간체 I-124 (15 mg, 0.050 mmol), 중간체 I-130 (20.6 mg, 0.050 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.2 mg, 3.01 μmol)을 1,4-디옥산 (501 μL) 및 Na_2CO_3 (2 M, 226 μL , 0.451 mmol) 중에 용해시키고, 100°C로 가열하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 45-100% B)에 의해 정제하여 실시예 648 (8.4 mg, 0.015 mmol, 30%)을 수득하였다:

[6917]

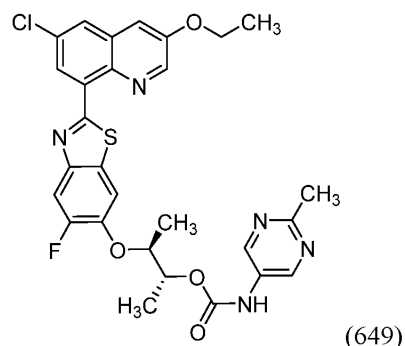
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.79 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.61 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.80 (dd, $J=6.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.40 (dd, $J=6.4, 2.4$ Hz, 6H) (용매 하의 1개의 메틸 기); LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z : 548.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 99% 순도.

[6918]

실시예 649

[6919]

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-에톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6920]

[6921]

중간체 I-126 (15 mg, 0.045 mmol), 중간체 I-130 (18.5 mg, 0.045 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.97 mg, 2.70 μmol)을 1,4-디옥산 (450 μL) 및 Na_2CO_3 (2 M, 202 μL , 0.405 mmol) 중에 용해시키고, 100°C로 가열하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50-100% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50-100% B)에 의해 재정제하여 실시예 649 (2.5 mg, 0.0041 mmol, 9.2%)를 수득하였다:

[6922]

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.85 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.62 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=6.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=6.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.46 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J=5.5$ Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z : 582.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 분석용 HPLC 방법 B, 96% 순도.

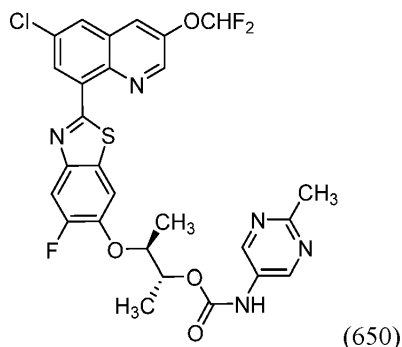
[6923]

실시예 650

[6924]

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(디플루오로메톡시)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-

메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6925]

[6926]

중간체 I-127 (22 mg, 0.062 mmol), 중간체 I-130 (25.4 mg, 0.062 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.72 mg, 3.71 μmol)을 1,4-디옥산 (619 μL) 및 Na_2CO_3 (2 M, 278 μL , 0.557 mmol) 중에 용해시키고, 100°C로 가열하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20 분에 45-90% B)에 의해 정제하여 실시예 650 (3.9 mg, 0.0063 mmol, 10%)을 수득하였다:

[6927]

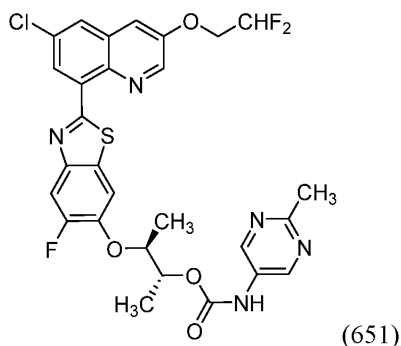
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (br. s., 1H), 9.06 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (br. s., 2H), 8.36 (br. s., 2H), 8.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.67-7.34 (m, 1H), 5.11 (dd, $J=6.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.40 (t, $J=5.8$ Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.37 분, MS (ESI) m/z : 604.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 98% 순도.

[6928]

실시예 651

[6929]

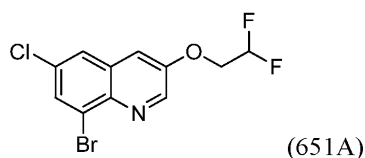
(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(2,2-디플루오로에톡시)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6930]

[6931]

중간체 651A: 8-브로모-6-클로로-3-(2,2-디플루오로에톡시)퀴놀린



[6932]

[6933]

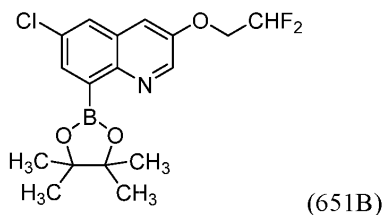
중간체 I-122 (82 mg, 0.317 mmol), K_2CO_3 (132 mg, 0.952 mmol), 및 2-브로모-1,1-디플루오로에탄 (92 mg, 0.634 mmol)을 아세톤 (3.17 mL) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브 내에서 50°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 651A (60.4 mg, 0.187 mmol, 59%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[6934]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.36-6.02 (m, 1H), 4.34 (td, $J=12.8, 4.0$ Hz, 2H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.19분, MS

(ESI) m/z : 322/324 ($M+H$)⁺.

[6935] 중간체 651B: 6-클로로-3-(2,2-디플루오로에톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



[6936]

[6937] 중간체 651A (60.4 mg, 0.187 mmol), 비스피나콜레이토디보론 (57.1 mg, 0.225 mmol), 및 아세트산칼륨 (45.9 mg, 0.468 mmol)를 1,4-디옥산 (1.87 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 버블링하여 5분 동안 탈기하였다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (12.2 mg, 0.015 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 반응물을 EtOAc로 추가로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 651B를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6938] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z : 287.9 ($M+H$)⁺.

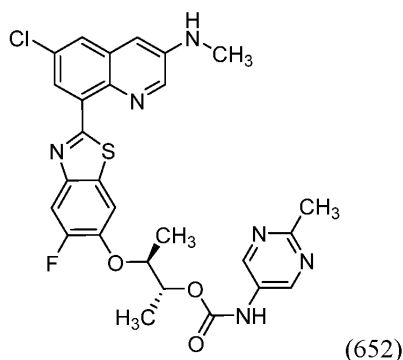
[6939] 실시예 651:

[6940] 중간체 651B (17 mg, 0.046 mmol), 중간체 I-130 (18.9 mg, 0.046 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (2.02 mg, 2.76 μmol)를 1,4-디옥산 (460 μL) 및 Na₂CO₃ (2 M, 207 μL, 0.414 mmol) 중에 용해시키고, 100℃로 가열하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50-100% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45-90%)에 의해 재정제하여 실시예 651 (3.6 mg, 0.0058 mmol, 13%)을 수득하였다:

[6941] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.98 (d, J=11.3 Hz, 1H), 6.67-6.42 (m, 1H), 5.11 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.60 (t, J=13.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.40 (t, J=5.3 Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.37분, MS (ESI) m/z : 604.1 ($M+H$)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

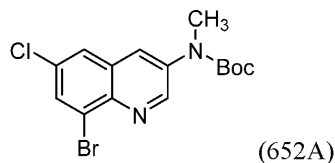
[6942] 실시예 652

[6943] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-(메틸아미노)퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6944]

[6945] 중간체 652A: tert-부틸 (8-브로모-6-클로로퀴놀린-3-일)(메틸)카르바메이트

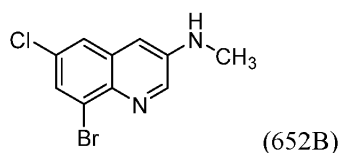


[6946]

[6947] 중간체 I-123 (100 mg, 0.426 mmol), tert-부틸 메틸(2-옥소에틸) 카르바메이트 (73.9 mg, 0.426 mmol), 및 소듐 메톡사이드 (MeOH, 938 μ L 중 0.5 M, 0.469 mmol)을 MeOH (1.71 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 하에 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 희석하고, 진공 하에 부분적으로 농축하고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 50% EtOAc의 21분 구배)에 의해 정제하여 중간체 652A (64 mg, 0.172 mmol, 40%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다:

[6948] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.02 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.39분, MS (ESI) m/z : 371/373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6949] 중간체 652B: 8-브로모-6-클로로-N-메틸퀴놀린-3-아민

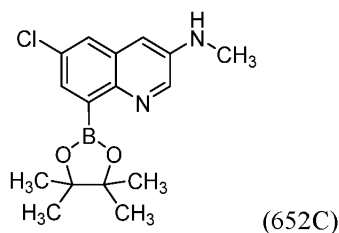


[6950]

[6951] 중간체 652A (64 mg, 0.172 mmol)를 DCM (1.72 mL) 및 TFA (66.3 μ L, 0.861 mmol) 중에 용해시켰다. 4일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM로 희석하고, 1N NaOH, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 652B (43.4 mg, 0.160 mmol, 93%)를 회백색 고체로서 수득하였다:

[6952] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.27 (br. s., 1H), 2.96 (d, $J=5.1$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z : 271/273 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6953] 중간체 652C: 6-클로로-N-메틸-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 퀴놀린-3-아민



[6954]

[6955] 중간체 652B (20 mg, 0.074 mmol), 비스피나콜레이트디보론 (37.4 mg, 0.147 mmol), 아세트산칼륨 (18.1 mg, 0.184 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (4.81 mg, 5.89 μ mol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 건조 1,4-디옥산 (368 μ L)에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130 $^\circ\text{C}$ 로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 652C를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[6956] LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z : 237.0 (관찰된 보론산 질량, $\text{M}+\text{H}$) $^+$.

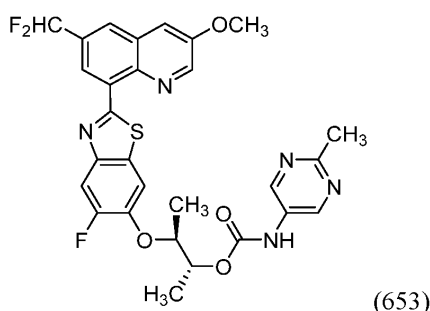
[6957] 실시예 652:

[6958] 중간체 652C (8 mg, 0.025 mmol), 중간체 I-130 (10.3 mg, 0.025 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.1 mg, 1.51 μmol)를 1,4-디옥산 (251 μL) 및 Na_2CO_3 (2 M, 113 μL , 0.226 mmol) 중에 용해시키고, 100°C로 가열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분 중 40-80%)에 의해 정제하여 실시예 652 (3.3 mg, 0.0057 mmol, 23%)를 수득하였다:

[6959] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.67 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 5.11 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.85 (br. s., 3H), 2.55 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.1$ Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다; 분석용 HPLC 방법 B, 98% 순도.

[6960] 실시예 653

[6961] (2R,3S)-3-((2-(6-(디플루오로메틸)-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



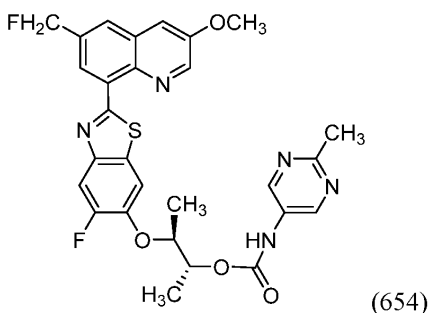
[6962]

[6963] 중간체 I-128 (15 mg, 0.045 mmol), 중간체 I-130 (18.4 mg, 0.045 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.96 mg, 2.69 μmol)을 1,4-디옥산 (448 μL) 및 Na_2CO_3 (2 M, 201 μL , 0.403 mmol) 중에 용해시키고, 100°C로 가열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 45-90% B)에 의해 정제하여 실시예 653 (5.1 mg, 0.0087 mmol, 19%)을 수득하였다:

[6964] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (br. s., 1H), 8.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (br. s., 2H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.81 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z : 584.1 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 99% 순도.

[6965] 실시예 654

[6966] (2R,3S)-3-((5-플루오로-2-(6-(플루오로메틸)-3-메톡시퀴놀린-8-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6967]

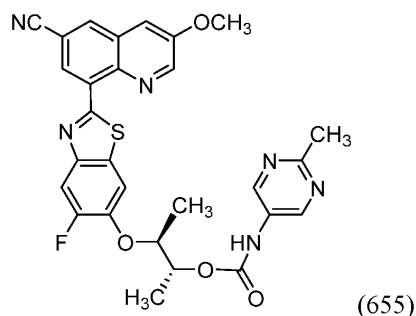
[6968] 중간체 I-129 (15 mg, 0.047 mmol), 중간체 I-130 (19.4 mg, 0.047 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.08 mg, 2.84 μmol)을 1,4-디옥산 (473 μL) 및 Na_2CO_3 (2 M, 213 μL , 0.426 mmol) 중에 용해시키고, 100°C로 가열하였다. 1

시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20 분에 45-90% B)에 의해 정제하여 실시예 654 (2.5 mg, 0.0043 mmol, 9.1%)를 수득하였다:

[6969] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.89 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=14.0$ Hz, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.96 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J=20$ Hz, 2H), 5.12 (dd, $J=6.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.46-1.34 (m, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z : 566.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 97% 순도.

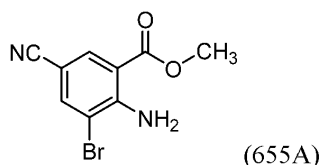
[6970] 실시예 655

[6971] (2R,3S)-3-((2-(6-시아노-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[6972] (655)

[6973] 중간체 655A: 메틸 2-아미노-3-브로모-5-시아노벤조에이트

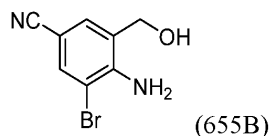


[6974] (655A)

[6975] 메틸 2-아미노-5-시아노벤조에이트 (0.25 g, 1.42 mmol) 및 NBS (0.253 g, 1.42 mmol)를 AcOH (2.84 mL) 중에 용해시키고, 120℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 이어서, 반응물을 격렬하게 교반하면서 포화 NaHCO_3 으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 추가로 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 655A (356 mg, 1.4 mmol, 98%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6976] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다

[6977] 중간체 655B: 4-아미노-3-브로모-5-(히드록시메틸)벤조니트릴



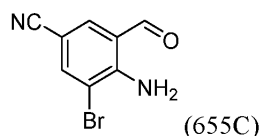
[6978] (655B)

[6979] 중간체 655A (356 mg, 1.4 mmol)를 THF (4.65 mL) 중에 용해시켰다.

[6980] 수소화붕소리튬 (60.8 mg, 2.79 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃로 가열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 건조 로딩, 40 g 실리카 겔 칼럼, hexan 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배, 극성으로 가중됨)에 의해 정제하여 중간체 655B (106 mg, 0.465 mmol, 33%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6981] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.35 (br. s., 2H), 4.73 (s, 2H), 1.79 (br. s., 1H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다

[6982] 중간체 655C: 4-아미노-3-브로모-5-포르밀벤조니트릴

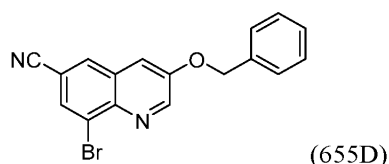


[6983]

[6984] 중간체 655B (106 mg, 0.465 mmol)를 CHCl_3 (3.1 mL) 중에 용해시켰다. 이산화망가니즈 (243 mg, 2.79 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C 로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 655C (88.3 mg, 0.392 mmol, 84%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6985] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다.

[6986] 중간체 655D: 3-(벤질옥시)-8-브로모퀴놀린-6-카르보니트릴

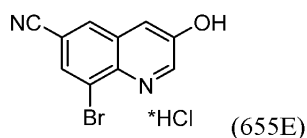


[6987]

[6988] 중간체 655C (88.3 mg, 0.392 mmol), 2-(벤질옥시)아세트알데히드 (58.9 mg, 0.392 mmol), 및 소듐 메톡시드 (0.5 M, 863 μL , 0.432 mmol)를 MeOH (1.57 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 희석하고, 진공 하에 부분적으로 농축하고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 655D (59.5 mg, 0.175 mmol, 45%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[6989] LC-MS: 방법 H, RT = 1.11분, MS (ESI) m/z : 339/341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6990] 중간체 655E: 8-브로모-3-히드록시퀴놀린-6-카르보니트릴, HCl

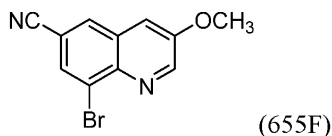


[6991]

[6992] 중간체 655D (59 mg, 0.174 mmol) 및 펜타메틸벤젠 (181 mg, 1.218 mmol)를 DCM (3.48 mL) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 삼염화붕소 (헵탄 중 1 M, 452 μL , 0.452 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 헥산 및 1 N HCl로 희석하고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. 고체를 흡인 여과에 의해 수집하여 중간체 655E (24.5 mg, 0.086 mmol, 49%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6993] ^1H NMR (400MHz, MeOH_d) δ 8.73 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2.6$ Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.80분, MS (ESI) m/z : 249/251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[6994] 중간체 655F: 8-브로모-3-메톡시퀴놀린-6-카르보니트릴

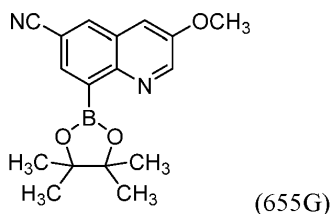


[6995]

[6996] 중간체 655E (24.5 mg, 0.086 mmol), K_2CO_3 (35.6 mg, 0.257 mmol), 및 메틸 아이오다이드 (10.7 μ L, 0.172 mmol)를 아세톤 (858 μ L) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브 내에서 50°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 655F (21.5 mg, 0.082 mmol, 95%)를 백색 고체로서 수득하였다:

[6997] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 263/265 (M+H)⁺.

[6998] 중간체 655G: 3-메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 퀴놀린-6-카르보니트릴



[6999]

[7000] 중간체 655F (21 mg, 0.080 mmol), 비스피나콜레이트디보론 (40.5 mg, 0.160 mmol), 아세트산칼륨 (19.6 mg, 0.200 mmol), 및 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (5.21 mg, 6.39 μ mol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장한 다음, 1,4-디옥산 (399 μ L)에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하면서 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130°C로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 655G를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다.

[7001] 실시예 655:

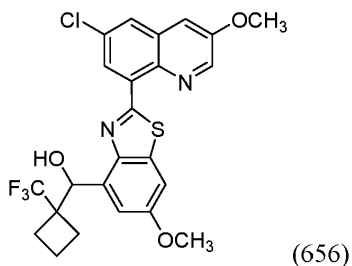
[7002] 중간체 655G (20 mg, 0.064 mmol), 중간체 I-130 (26.5 mg, 0.064 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)$ (2.83 mg, 3.87 μ mol)를 1,4-디옥산 (645 μ L) 및 Na_2CO_3 (2 M, 290 μ L, 0.580 mmol) 중에 용해시키고, 100°C로 가열하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45-90% B)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 40-80% B)에 의해 재정제하여 실시예 655 (1.3 mg, 0.0023 mmol, 3.6%)를 수득하였다:

[7003] ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.80-8.69 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.93 (d, J=11.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.41 (br. s., 3H), 1.41 (t, J=6.6 Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다;

[7004] 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

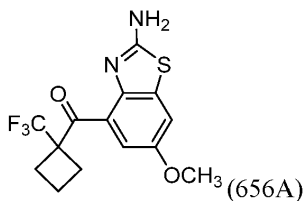
[7005] 실시예 656

[7006] (2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올



[7007]

[7008] 중간체 656A: (2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올

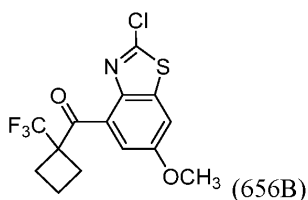


[7009]

[7010] 중간체 I-22 (1 g, 3.86 mmol)를 THF (38.6 mL) 중에 용해시켰다. NaH (0.170 g, 4.25 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, BuLi (1.93 mL, 4.82 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 에틸 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복실레이트 (2.27 g, 11.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온 되도록 하였다. 주위 온도에 도달한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 656A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다:

[7011] LC-MS: 방법 H, RT = 0.79분, MS (ESI) m/z: 331.1 (M+H)⁺.

[7012] 중간체 656B: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올

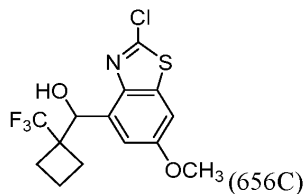


[7013]

[7014] 중간체 656A (1.28 g, 3.86 mmol), 염화리튬 (0.164 g, 3.86 mmol), 염화구리 (II) (0.519 g, 3.86 mmol), 및 tert-부틸 니트라이트 (0.461 mL, 3.86 mmol)를 MeCN (38.6 mL) 중에 용해시켰다. 3시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 656B (2 단계에 걸쳐 386 mg, 1.1 mmol, 29%)를 수득하였다:

[7015] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 350.1 (M+H)⁺.

[7016] 중간체 656C: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올

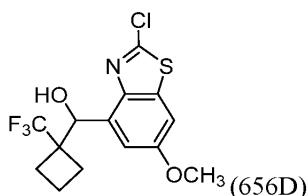


[7017]

[7018] 중간체 656B (386 mg, 1.104 mmol)를 MeOH (5.52 mL) 중에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 수소화붕소나트륨 (84 mg, 2.21 mmol)를 첨가하였다. 45분 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 656C (314 mg, 0.891 mmol, 81%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[7019] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.31 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z: 352.1 (M+H)⁺.

[7020] 중간체 656D: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올



[7021]

[7022] 중간체 656C (314 mg, 0.891 mmol)를 키랄 SFC (키랄팩 OJ-H, 30x250 mm, 5 마이크로미터, 5% MeOH/95% CO₂, 70 mL/ 분, 150 Bar, 40℃)에 의해 정제하여 중간체 656D (136 mg, 0.386 mmol, 43%, 87.8% ee)를 수득하였다:

[7023] ¹H NMR 및 LCMS 데이터를 동일한 내지 중간체 656C.

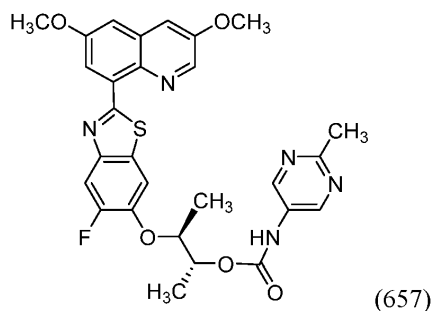
[7024] 실시예 656:

[7025] 중간체 I-121 (20 mg, 0.063 mmol), 중간체 656D (22 mg, 0.063 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (2.75 mg, 3.75 μmol)를 1,4-디옥산 (626 μL) 및 Na₂CO₃ (2 M, 282 μL, 0.563 mmol) 중에 용해시키고, 100℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60-100% B)에 의해 정제하여 실시예 656 (6.7 mg, 0.013 mmol, 21%)을 수득하였다:

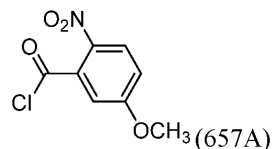
[7026] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09 (d, J=5.8 Hz, 1H), 1.83 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.56 (dd, J=10.5, 5.3 Hz, 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.32분, MS (ESI) m/z: 509.0 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

[7027] 실시예 657

[7028] (2R,3S)-3-((2-(3,6-디메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트

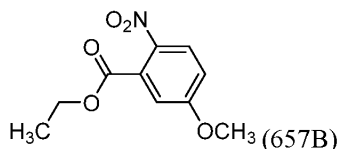


중간체 657A: 5-메톡시-2-니트로벤조일 클로라이드



5-메톡시-2-니트로벤조산 (3.9 g, 19.78 mmol)을 DCM (39.6 mL) 중에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드 (13.8 mL, 27.7 mmol)에 이어서 DMF (0.153 mL, 1.98 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 657A를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

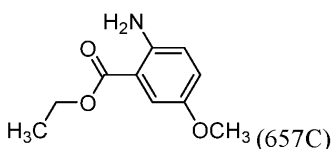
중간체 657B: 에틸 5-메톡시-2-니트로벤조에이트



중간체 657A (4.26 g, 19.8 mmol)를 소듐 메톡사이드 (MeOH, 59.3 mL 중 0.5 M, 29.6 mmol) 중에 용해시켰다. THF (60 mL)를 첨가하여 용해도를 보조하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 657B (3.43 g, 15.2 mmol, 77%)를 황색 오일로서 수득하였다 (주, 최종 추출 용액을 밤새 안치되게 하고, 그 시점에 메틸 에스테르를 에틸 에스테르로 교체함):

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.41 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

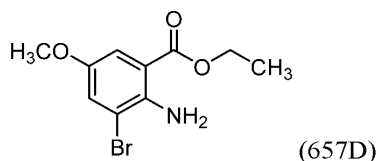
중간체 657C: 에틸 2-아미노-5-메톡시벤조에이트



중간체 657B (3.43 g, 15.2 mmol)를 EtOH (21.8 mL) 중에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 (0.324 g, 0.305 mmol)에 이어서 포름산암모늄 (4.80 g, 76 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 657C (2.85 g, 14.6 mmol, 96%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.40 (br. s., 2H), 4.34 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.76분, MS (ESI) m/z : 196 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7041] 중간체 657D: 에틸 2-아미노-3-브로모-5-메톡시벤조에이트

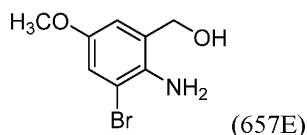


[7042]

[7043] 중간체 657C (0.5 g, 2.56 mmol) 및 NBS (0.456 g, 2.56 mmol)를 AcOH (5.12 mL) 중에 용해시켰다. 3시간 후, 반응물을 격렬히 교반하면서 포화 NaHCO_3 으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 추가로 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 27분 구배)에 의해 정제하여 중간체 657D (236 mg, 0.861 mmol, 34%)를 황색 오일로서 수득하였다:

[7044] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.98 (br. s., 2H), 4.38 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.05분, MS (ESI) m/z : 274/276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7045] 중간체 657E: (2-아미노-3-브로모-5-메톡시페닐)메탄올

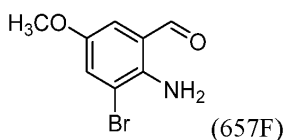


[7046]

[7047] 중간체 657D (236 mg, 0.861 mmol)를 THF (2.87 mL) 중에 용해시켰다. 수소화붕소리튬 (37.5 mg, 1.72 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 모든 수소화붕소리튬이 용해하지 않아 진한 HCl을 조심스럽게 첨가하여 켄칭 과정을 빠르게 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 657E (188 mg, 0.808 mmol, 94%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[7048] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.35 (br. s., 2H), 3.76 (s, 3H), 1.72 (br. s., 1H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.68분, MS (ESI) m/z : 232/234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7049] 중간체 657F: 2-아미노-3-브로모-5-메톡시벤즈알데히드

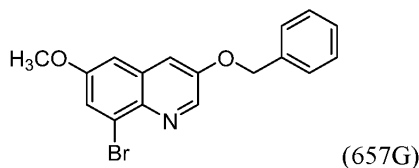


[7050]

[7051] 중간체 657E (186 mg, 0.801 mmol)를 CHCl_3 (5.34 mL) 중에 용해시켰다. 이산화망가니즈 (418 mg, 4.81 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 657F (167 mg, 0.724 mmol, 90%)를 적색 고체로서 수득하였다:

[7052] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 7.36 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.35 (br. s., 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.90분, MS (ESI) m/z : 230/232 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7053] 중간체 657G: 3-(벤질옥시)-8-브로모-6-메톡시퀴놀린

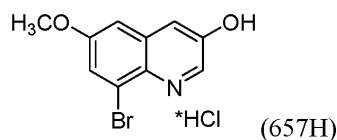


[7054]

[7055] 중간체 657F (165 mg, 0.717 mmol), 2-(벤질옥시)아세트알데히드 (108 mg, 0.717 mmol), 및 소듐 메톡사이드 (MeOH, 1.58 mL 중 0.5 M, 0.789 mmol)를 MeOH (2.87 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 희석하고, 진공 하에 부분적으로 농축하고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 100% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 657G (210 mg, 0.610 mmol, 85%)를 수득하였다:

[7056] LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, MS (ESI) m/z: 344/346 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[7057] 중간체 657H: 8-브로모-6-메톡시퀴놀린-3-올, HCl

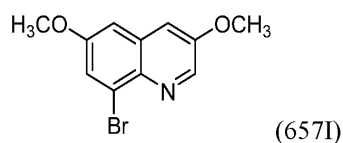


[7058]

[7059] 중간체 657G (210 mg, 0.610 mmol) 및 펜타메틸벤젠 (633 mg, 4.27 mmol)를 DCM (12.2 mL) 중에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 이어서, 삼염화붕소 (헵탄, 1.59 mL 중 1 M, 1.59 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온되도록 하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 헥산 및 1 N HCl로 희석하고, 1시간 동안 교반되도록 하였다. 고체를 흡인 여과에 의해 수집하여 중간체 657H (38.9 mg, 0.134 mmol, 22%)를 갈색 고체로서 수득하였다:

[7060] ^1H NMR (400MHz, MeOH_d) δ 8.54 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z: 254/256 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[7061] 중간체 657I: 8-브로모-3,6-디메톡시퀴놀린

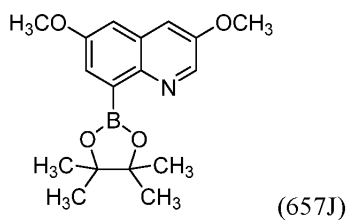


[7062]

[7063] 중간체 657H (38.9 mg, 0.134 mmol), K_2CO_3 (55.5 mg, 0.402 mmol), 및 메틸 아이오다이드 (16.7 μL , 0.268 mmol)를 아세톤 (1.34 mL) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브 내에서 50°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 657I (32 mg, 0.119 mmol, 89%)를 황갈색 고체로서 수득하였다:

[7064] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 0.93분, MS (ESI) m/z: 268/270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[7065] 중간체 657J: 3,6-디메톡시-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 퀴놀린



[7066]

[7067] 중간체 657I (32 mg, 0.119 mmol), 비스피나콜레이토디보론 (60.6 mg, 0.239 mmol), 아세트산칼륨 (29.3 mg, 0.298 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (7.80 mg, 9.55 μmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 1,4-디옥산 (597 μL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하면서 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130 $^{\circ}\text{C}$ 로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 657J를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[7068] LC-MS: 방법 H, RT = 0.66분, MS (ESI) m/z: 234.2 (관찰된 보론산 질량, $\text{M}+\text{H}^+$).

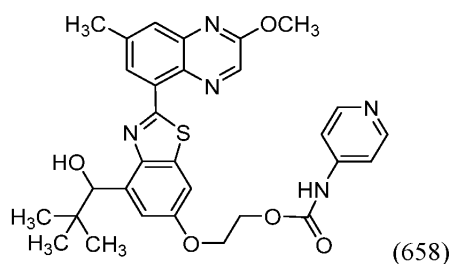
[7069] 실시예 657:

[7070] 중간체 657J (18 mg, 0.057 mmol), 중간체 I-130 (23.5 mg, 0.057 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.51 mg, 3.43 μmol)를 1,4-디옥산 (571 μL) 및 Na_2CO_3 (2 M, 257 μL , 0.514 mmol) 중에 용해시키고, 100 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 45-90% B)에 의해 정제하여 실시예 657 (6.2 mg, 0.011 mmol, 19%)을 수득하였다:

[7071] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.82-8.64 (m, 3H), 8.33 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.55 (br. s., 1H), 5.12 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.99 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 1.40 (d, J=5.8 Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 565.9 ($\text{M}+\text{H}^+$); 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

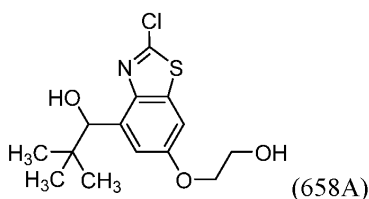
[7072] 실시예 658

[7073] 2-((4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트



[7074]

[7075] 중간체 658A: 1-(2-클로로-6-(2-히드록시에톡시)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



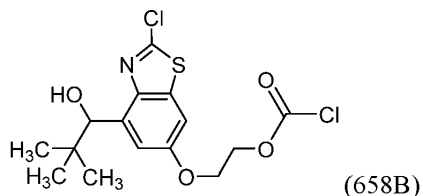
[7076]

[7077] 중간체 638D (19.4 mg, 0.055 mmol)를 톨루엔 (363 μL) 및 THF (182 μL) 중에 용해시키고, -78 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 이어서, DIBAL-H (톨루엔 중 1 M, 164 μL , 0.164 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히

가온되도록 하였다. 밤새 교반한 후, 추가의 DIBAL 50 μ L를 이어서 첨가하였다. 2.5시간 후, 반응물을 로셀 염의 포화 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 추가로 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 658A (28.3 mg, 0.090 mmol, 100%)를 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[7078] LC-MS: 방법 H, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z: 316.2 (M+H)⁺.

[7079] 중간체 658B: 2-((2-클로로-4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸 카르보노클로리테이트

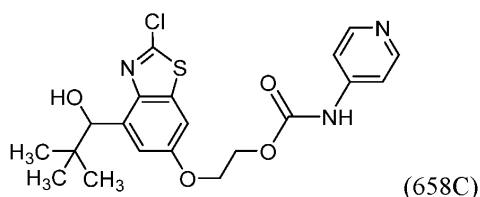


[7080]

[7081] 중간체 658A (24 mg, 0.076 mmol) 및 포스젠 용액 (톨루엔, 268 μ L 중 15%, 0.380 mmol)를 THF (760 μ L) 중에 용해시켰다. 30분 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 658B를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[7082] LC-MS: 방법 H, RT = 1.17분, MS (ESI) m/z: 378.0 (M+H)⁺.

[7083] 중간체 658C: 2-((2-클로로-4-(1-히드록시-2,2-디메틸프로필)벤조[d]티아졸-6-일) 옥시)에틸 피리딘-4-일카르바메이트



[7084]

[7085] 중간체 658B (14 mg, 0.037 mmol), 피리딘-4-아민 (12.2 mg, 0.130 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (64.6 μ L, 0.370 mmol)를 DCM (740 μ L) 중에 용해시켰다. 30분 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 658C를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다:

[7086] LC-MS: 방법 H, RT = 0.87분, MS (ESI) m/z: 436.1 (M+H)⁺.

[7087] 실시예 658:

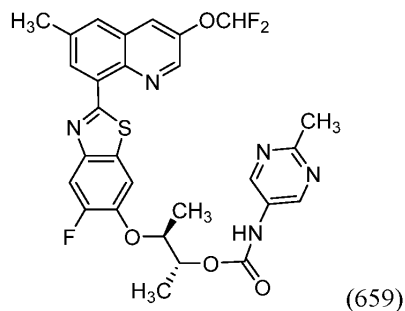
[7088] 중간체 I-9 (13.2 mg, 0.044 mmol) 및 중간체 658C (16 mg, 0.037 mmol)를 DMF (367 μ L) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.8 mg, 2.2 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 탄산나트륨 (2 M, 22 μ L, 0.044 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 100°C로 30분 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 55-100% B)에 의해 정제하여 실시예 658 (3.3 mg, 0.0057 mmol, 16%)을 수득하였다:

[7089] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.53 (br. s., 2H), 4.42-4.23 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 574.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 99% 순도.

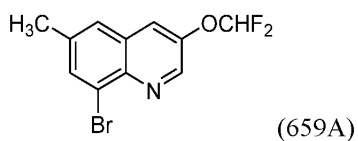
[7090] 실시예 659

[7091] (2R,3S)-3-((2-(3-(디플루오로메톡시)-6-메틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메

틸피리미딘-5-일)카르바메이트



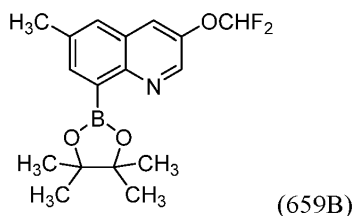
중간체 659A: 8-브로모-3-(디플루오로메톡시)-6-메틸퀴놀린



중간체 I-125E (100 mg, 0.42 mmol) 및 K_2CO_3 (290 mg, 2.1 mmol)을 DMF (4.2 mL) 중에 현탁시키고, 100°C로 가열하였다. 이어서, 소듐 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트 (256 mg, 1.68 mmol)를 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 24 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 50% EtOAc의 19분 구배)에 의해 정제하여 중간체 659A (58 mg, 0.201 mmol, 48%)를 수득하였다:

^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.88-6.47 (m, 1H), 2.56 (s, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z : 288/290 ($M+H$)⁺.

중간체 659B: 3-(디플루오로메톡시)-6-메틸-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



중간체 659A (58 mg, 0.201 mmol), 비스피나콜레이토디보론 (102 mg, 0.403 mmol), 아세트산칼륨 (49.4 mg, 0.503 mmol), 및 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (13.2 mg, 0.016 mmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 건조 1,4-디옥산 (1.01 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130°C로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 659B를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

LC-MS: 방법 H, RT = 0.82분, MS (ESI) m/z : 254.0 (관찰된 보론산 질량, $M+H$)⁺.

실시예 659:

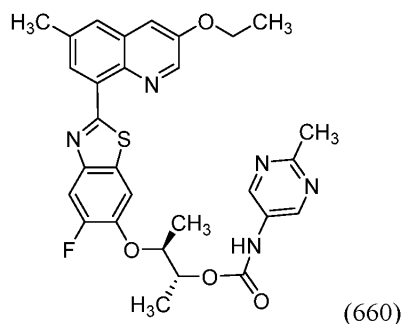
중간체 659B (15 mg, 0.045 mmol), 중간체 I-130 (18.4 mg, 0.045 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)$ (1.96 mg, 2.69 μ mol)를 1,4-디옥산 (448 μ L) 및 Na_2CO_3 (2 M, 201 μ L, 0.403 mmol) 중에 용해시키고, 100°C로 가열하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 20 분에 45-90% B)에 의해 정제하여 실시예 659 (8.7 mg, 0.015 mmol, 33%)를 수득하였다:

[7103] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.77 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.29 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.66-7.32 (m, 1H), 5.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.40 (br. s., 6H); LC-MS: 방법 H, 화합물은 이온화하지 않았다;

[7104] 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

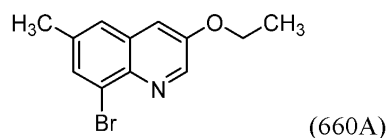
[7105] 실시예 660

[7106] (2R,3S)-3-((2-(3-에톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[7107]

[7108] 중간체 660A: 8-브로모-3-에톡시-6-메틸퀴놀린

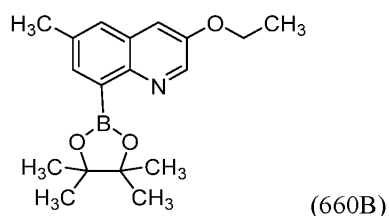


[7109]

[7110] 중간체 I-125E (100 mg, 0.364 mmol), K_2CO_3 (151 mg, 1.09 mmol), 및 아이오도에탄 (114 mg, 0.728 mmol)를 아세톤 (3.64 mL) 중에 용해시키고, 밀봉된 튜브에서 50°C로 가열하였다. 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 660A (105 mg, 0.394 mmol, 100%)를 황색 고체로서 수득하였다:

[7111] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.54 (t, J=6.9 Hz, 3H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 266/268 (M+H) $^+$.

[7112] 중간체 660B: 3-에톡시-6-메틸-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 퀴놀린



[7113]

[7114] 중간체 660A (100 mg, 0.376 mmol), 비스피나콜레이트디보론 (191 mg, 0.752 mmol), 아세트산칼륨 (92 mg, 0.939 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (24.6 mg, 0.030 mmol)를 HIVAC에서 15분 동안 저장하고, 건조 1,4-디옥산 (1.88 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 130°C로 40분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 660B를 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다:

[7115] LC-MS: 방법 H, RT = 0.70분, MS (ESI) m/z: 232.0 (관찰된 보론산 질량, M+H)⁺.

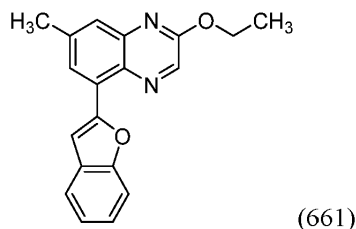
[7116] 실시예 660:

[7117] 중간체 660B (15 mg, 0.048 mmol), 중간체 I-130 (19.7 mg, 0.048 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (2.1 mg, 2.87 μmol)를 1,4-디옥산 (479 μL) 및 Na₂CO₃ (2 M, 216 μL, 0.431 mmol) 중에 용해시키고, 100℃로 가열하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 50-100% B)에 의해 정제하여 실시예 660 (7.2 mg, 0.013 mmol, 27%)을 수득하였다:

[7118] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.77 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.60 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.85 (br. s., 2H), 5.11 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.80 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.46 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.40 (d, J=5.5 Hz, 6H); LC-MS: 방법 H, RT = 1.04분, MS (ESI) m/z: 562.2 (M+H)⁺; 분석용 HPLC 방법 B, 100% 순도.

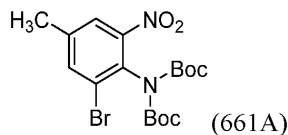
[7119] 실시예 661

[7120] 5-(벤조푸란-2-일)-2-에톡시-7-메틸퀴놀살린



[7121]

[7122] 중간체 661A: tert-부틸 N-(2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트

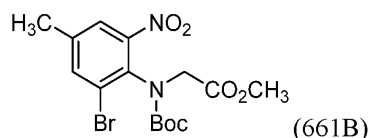


[7123]

[7124] 2-브로모-4-메틸-6-니트로아닐린 (3 g, 12.98 mmol), DMAP (0.159 g, 1.298 mmol), 및 Boc₂O (7.54 ml, 32.5 mmol)를 THF (21.64 ml) 중에 용해시키고, 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 80 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 50% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 661A (5.41 g, 12.54 mmol, 97% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7125] ¹H NMR (400MHz, MeOH₄) δ 7.90 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (s, 18H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.10분, 화합물은 이온화하지 않았다.

[7126] 중간체 661B: 메틸 2-((2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)(tert-부톡시카르보닐)아미노)아세테이트



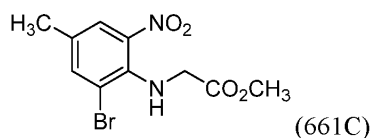
[7127]

[7128] 중간체 661A (5.41 g, 12.54 mmol)를 DCM (20.91 ml) 중에 용해시키고, TFA (1.933 ml, 25.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM로 희석하고, 포화 NaHCO₃로 켄칭하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF (20.91 ml) 중에 재용해시켰다. Cs₂CO₃ (10.22 g, 31.4 mmol)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 메틸 브로모아세테이트 (1.387 ml, 15.05 mmol)를 첨가하고, 추가로 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이

어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (이스코, 120 g 실리카 겔 칼럼, 헥산 중 0에서 50% EtOAc의 29분 구배)에 의해 정제하여 중간체 661B (4.58 g, 11.36 mmol, 91% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[7129] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.54 (m, 2H), 4.55 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.56-1.53 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, 화합물은 이온화하지 않았다.

[7130] 중간체 661C: 메틸 2-((2-브로모-4-메틸-6-니트로페닐)아미노)아세테이트

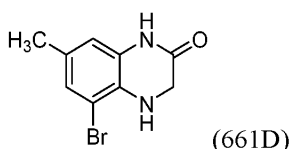


[7131]

[7132] 중간체 661B (4.58 g, 11.36 mmol)를 디옥산 중 HCl (14.20 ml, 56.8 mmol) 중에 용해시키고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 중간체 661C (3.55 g, 11.71 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 추가 정제 없이 사용하였다.

[7133] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z : 303.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7134] 중간체 661D: 5-브로모-7-메틸-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온

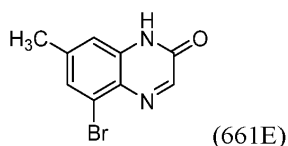


[7135]

[7136] 중간체 661C (3.55 g, 11.71 mmol)를 MeOH (42.6 ml) 중에 용해시켰다. 진한 HCl (3.90 ml, 46.8 mmol)에 이어서 염화주석 (II) 2수화물 (10.57 g, 46.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C로 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 10 N NaOH로 중화시키고, 염수 및 EtOAc로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 661D (2.30 g, 9.54 mmol, 81%)를 수득하였다.

[7137] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.75 (br. s., 1H), 6.95 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 4.04 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.78분, MS (ESI) m/z : 241.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7138] 중간체 661E: 5-브로모-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온



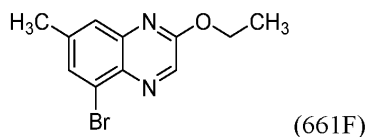
[7139]

[7140] 중간체 661D (2.30 g, 9.54 mmol)를 MeOH (27.7 ml) 중에 현탁시켰다. NaOH (28.6 ml, 28.6 mmol)에 이어서 H_2O_2 (5.01 ml, 57.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 포화 Na_2SO_3 으로 키텅하였다. 이어서, 반응물을 포화 NaHCO_3 으로 희석하고, EtOAc을 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 셀라이트를 통해 여과하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 화합물을 EtOAc로 연화처리하여 중간체 661E (1.32 g, 5.52 mmol, 57.9% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[7141] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT

= 0.75분, MS (ESI) m/z : 239.0 (M+H)⁺.

[7142] 중간체 661F: 5-브로모-2-에톡시-7-메틸퀴녹살린



[7143]

[7144] 중간체 661E (0.050 g, 0.209 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 Cs₂CO₃ (0.341 g, 1.046 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 아이오도에탄 (0.017 mL, 0.209 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 48시간 동안 허용하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 정제용 HPLC 상에서, 용매 A: 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA 및 용매 B 90% MeOH / 10% H₂O / 0.1% TFA를 사용하여, 유량 40 mL/분에 의해 10분 구배 및 5분 유지 시간에 의해 페노메넥스 악시아 C18 30 X 100 mm 상에서 정제하여 중간체 661F (0.012 g, 0.045 mmol, 21.48% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7145] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.30 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.87분, MS (ESI) m/z : 267.0 (M+H)⁺.

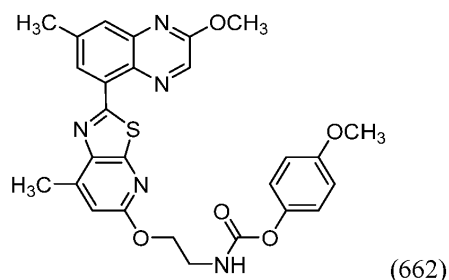
[7146] 실시예 661:

[7147] 중간체 661F (0.012 g, 0.045 mmol) 및 벤조푸란-2-일보론산 (10.91 mg, 0.067 mmol)를 톨루엔 (0.674 mL) 및 EtOH (0.225 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.201 mg, 2.70 μmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃ (0.027 mL, 0.054 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC (악시아 루나 5u C18 30x100 mm 칼럼, A 중 20에서 100% B의 10분 구배, A = 10:90:0.1 MeOH:H₂O:TFA, B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)에 의해 정제하여 실시예 661 (0.88 mg, 2.75 μmol, 6.11% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[7148] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.56 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z : 305.1 (M+H)⁺.

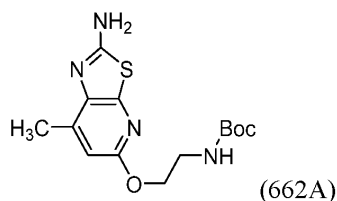
[7149] 실시예 662

[7150] 4-메톡시페닐 (2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)카르바메이트



[7151]

[7152] 중간체 662A: tert-부틸 (2-((2-아미노-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)카르바메이트



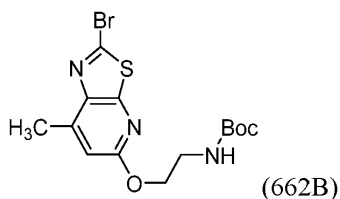
[7153]

[7154] 중간체 I-138A (0.250 g, 0.729 mmol)를 DMF (7.29 ml) 중에 용해시켰다.

[7155] tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (0.196 g, 0.875 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.187 g, 3.64 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응물을 이스코에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배를 갖는 40g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 662A (0.074 g, 0.228 mmol, 31.3% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[7156] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.54 (s, 1H), 5.01 (br. s., 2H), 4.33 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.49 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.28-1.24 (m, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.83분, MS (ESI) m/z : 325.2 (M+H) $^+$.

[7157] 중간체 662B: tert-부틸 (2-((2-브로모-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)카르바메이트

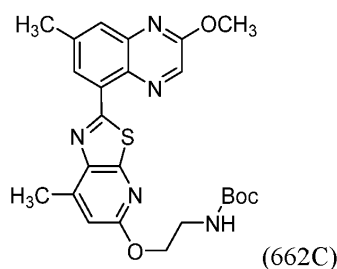


[7158]

[7159] 브로민화구리 (II) (0.087 g, 0.388 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.046 ml, 0.388 mmol)를 MeCN (0.912 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 662A (0.074 g, 0.228 mmol)를 MeCN (1.369 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 662B (0.080 g, 0.206 mmol, 90% 수율)를 수득하였다.

[7160] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.66 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.63 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI) m/z : 388.1 (M+H) $^+$.

[7161] 중간체 662C: tert-부틸 (2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)카르바메이트



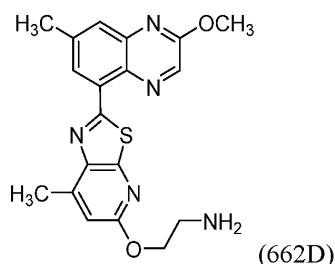
[7162]

[7163] 중간체 I-9 (0.062 g, 0.206 mmol) 및 중간체 662B (0.080 g, 0.206 mmol)를 DMF (1 ml) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (10.10 mg, 0.012 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음,

밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 24 g 이스코 칼럼에 의해 핵산 구배 중 0-100% EtOAc을 사용하여 정제하여 중간체 662C (0.048 g, 0.100 mmol, 48.4% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[7164] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 6.70 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.58 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.36분, MS (ESI) m/z : 482.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7165] 중간체 662D: 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에탄아민



[7166]

[7167] DCM (1 mL) 중 중간체 662C (0.048 g, 0.100 mmol)의 혼합물에 실온에서 2,6-루티딘 (0.035 mL, 0.299 mmol)에 이어서 TMS-OTf (0.072 mL, 0.399 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO_3 으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 중간체 662D (0.036 g, 0.094 mmol, 95% 수율)를 수득하였다.

[7168] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.12 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z : 382.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

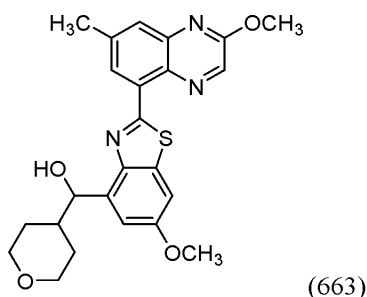
[7169] 실시예 662:

[7170] 중간체 662D (0.020 g, 0.052 mmol)를 DCM (0.350 mL) 및 THF (0.175 mL) 중에 용해시켰다. 용액에 4-메톡시페닐 카르보노클로리데이트 (0.029 g, 0.157 mmol)에 이어서 DIEA (0.092 mL, 0.524 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 뜨거운 DMSO 2 mL 중에 현탁시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 70%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 662 (0.0027 g, 5.08 μmol , 9.69% 수율)를 수득하였다:

[7171] MS (ESI) m/z : 532.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (br. s., 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.79-6.67 (m, 2H), 4.47 (br. s., 2H), 4.11 (br. s., 3H), 3.76 (br. s., 4H), 3.67 (br. s., 2H), 2.77 (br. s., 3H), 2.67 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.45분, MS (ESI) m/z : 532.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

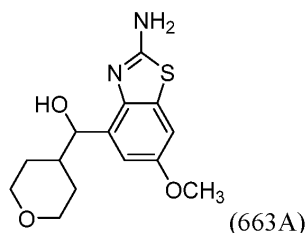
[7172] 실시예 663

[7173] (6-메톡시-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올



[7174]

[7175] 중간체 663A: (2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일) 메탄올

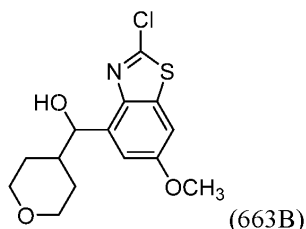


[7176]

[7177] 중간체 I-22 (50 mg, 0.193 mmol)를 THF (1930 μ l) 중에 용해시켰다. NaH (8.49 mg, 0.212 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, BuLi (101 μ l, 0.232 mmol)를 첨가하고, 30분 동안 교반되도록 하였다. 테트라히드로-2H-피란-4-카르브알데히드 (44.0 mg, 0.386 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 663A (0.05 g, 0.170 mmol, 88%)를 수득하였다. 추가 정제 없이 사용하였다.

[7178] LC-MS: 방법 H, RT = 0.56분, MS (ESI) m/z: 295.2 (M+H)⁺.

[7179] 중간체 663B: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올



[7180]

[7181] 염화구리 (II) (0.044 g, 0.329 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.039 ml, 0.329 mmol)를 MeCN (0.775 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 663A (0.057 g, 0.194 mmol)를 MeCN (1.162 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C 에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이스코 상에서 헥산 중 0-100% EtOAc 구배를 사용하여 24 g 칼럼 상에서 정제하여 중간체 663B (0.020 g, 0.064 mmol, 32.9% 수율)를 수득하였다.

[7182] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.72 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.27 (td, J=11.8, 2.2 Hz, 1H), 1.28-1.23 (m, 2H), 0.94-0.81 (m, 2H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.56분, MS (ESI) m/z: 314.1 (M+H)⁺.

[7183] 실시예 663:

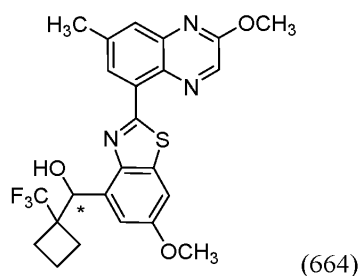
[7184] 중간체 I-9 (9.57 mg, 0.032 mmol) 및 중간체 663B (0.010, 0.032 mmol)를 DMF (1 ml) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.561 mg, 1.912 μ mol)를 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90°C 로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 뜨거운 DMSO 2 mL 중에 현탁시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 30%에서 70% B)에 의해 정제하여 실시예 663 (0.0044 g, 9.45 μ mol, 29.7% 수율)을 수득하였다:

[7185] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 5.48-5.31 (m, 2H), 4.08 (br. s., 3H), 3.88-3.86 (m, 3H), 3.78 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.64 (br. s., 3H), 2.00 (br. s., 1H), 1.71 (d, J=11.8 Hz, 1H), 1.45 (t, J=12.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J=12.5 Hz, 2H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.45분, MS (ESI) m/z: 452.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방

법 B: 97% 순도.

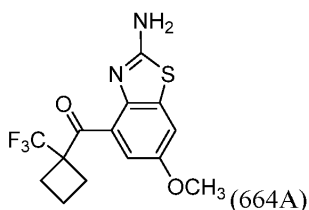
[7186] 실시예 664

[7187] (6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄올



[7188]

[7189] 중간체 664A: (2-아미노-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올

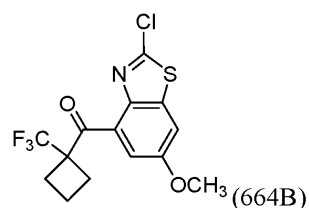


[7190]

[7191] 중간체 1-22 (50 mg, 0.193 mmol)를 THF (1930 μ l) 중에 용해시켰다. NaH (8.49 mg, 0.212 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, BuLi (101 μ l, 0.232 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 메틸 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카르복실레이트 (35.1 mg, 0.193 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 664A (0.023 g, 0.191 mmol, 33 %)를 수득하였다.

[7192] LC-MS: 방법 H, RT = 0.77분, MS (ESI) m/z: 331.2 (M+H)⁺.

[7193] 중간체 664B: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올

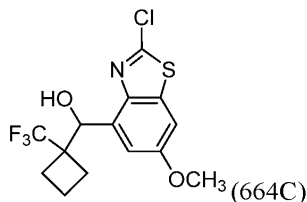


[7194]

[7195] 염화구리 (II) (0.042 g, 0.309 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.037 ml, 0.309 mmol)를 MeCN (0.727 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 664A (0.060 g, 0.182 mmol)를 MeCN (1.090 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 헥산 중 EtOAc의 진공 하에 농축시켰다. 이스코 상에서 헥산 중 EtOAc의 0-100% 구배에 의해 12 g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 664B (0.025 g, 0.036 mmol, 19.68% 수율)를 수득하였다.

[7196] LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 350.1 (M+H)⁺.

[7197] 중간체 664C: (2-클로로-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로부틸)메탄올



[7198]

[7199] 중간체 664B (0.035 g, 0.100 mmol)를 MeOH (1.00 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (3.79 mg, 0.100 mmol)를 플라스크에 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc x3으로 역추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 664C (0.030 g, 0.085 mmol, 85% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 추가 정제 없이 사용하였다.

[7200] LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z: 352.1 (M+H)⁺.

[7201] 실시예 664:

[7202] 중간체 I-9 (0.065 g, 0.216 mmol) 및 중간체 664B (0.076 g, 0.216 mmol)를 DMF (2.160 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (10.59 mg, 0.013 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 거울상이성질체를 35% EtOH/65% CO₂, UV 220 nm에 의해 룩스 5u 셀룰로스-4, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터 칼럼을 사용하여 분리하여 실시예 664 (10.7 mg, 0.021 mmol, 9.61% 수율)를 단일 거울상이성질체 (99% 거울상이성질체 과잉물)로서 수득하였다.

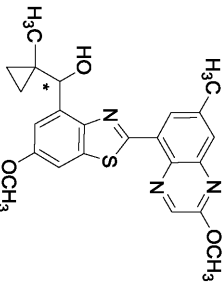
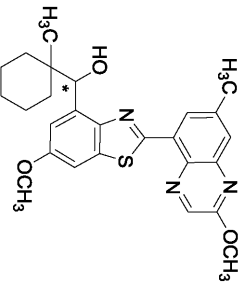
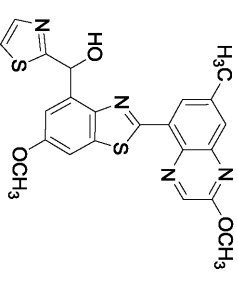
[7203] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.34 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 4H), 1.88 (s, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 490.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도

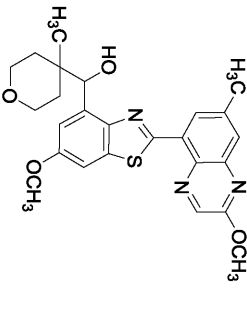
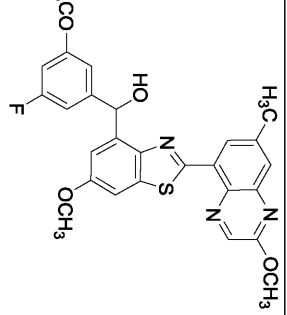
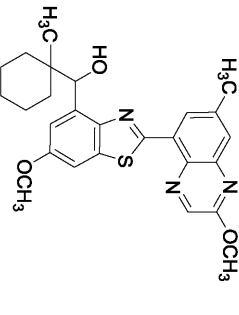
[7204] 실시예 665 내지 677

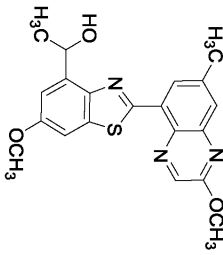
[7205] 하기 추가의 실시예를 실시예 663 또는 실시예 664 및 상기 실시예에 대해 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특징화하였다.

실시 예 번호	구조	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT(^분)/ 방법	NMR
665		498.2	1.37/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.75 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.25 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.75 (br. s., 1H).
666		466.2	1.35/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.15 (br. s., 1H), 5.67 (br. s., 1H), 5.36 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 3H), 3.86 (br. s., 3H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.17 (br. s., 3H), 2.63 (br. s., 3H), 2.35 (br. s., 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.74 (br. s., 4H).

667		476.1	1.29/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.93-5.90 (m, 1H), 5.89-5.86 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.22 (br. s., 1H), 0.92 (br. s., 2H), 0.49 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H).
668		484.2	1.27/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.20-7.00 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 5.58 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 5.51 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 0.78-0.65 (m, 2H).
669		490.1	1.34/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.20 (br. s., 1H), 0.80 (br. s., 1H).

671		476.1	1.29/H	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.17 (br. s, 1H), 1.02 (dt, <i>J</i> =18.2, 5.7 Hz, 2H), 0.58 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H)
672		464.2	1.43	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> =9.7 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.61 (br. s, 10H), 0.96 (s, 3H).
673		451.0	1.15/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (br. s, 1H), 6.91 (br. s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

674		466.2	1.23/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.58-5.42 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.59 (m, 3H), 3.42 (br. s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.44 (br. s, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.89-0.82 (m, 1H).
675		492.1	1.29/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 6.72-6.64 (m, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).
676		464.2	1.39/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (br. s, 1H), 7.14 (br. s, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (br. s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.69-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.24-1.13 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1H).

677		382.1	1.19/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (br. s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

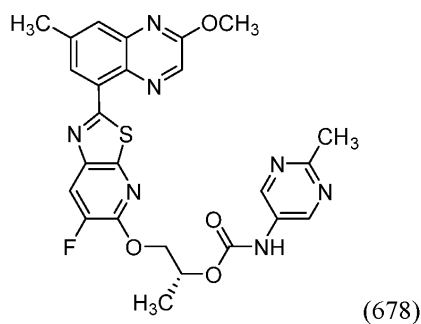
[7210]

[7211]

[7212]

실시예 678

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[7213]

[7214]

DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 I-132 (17 mg, 0.037 mmol)의 용액에 2-메틸피리미딘-5-아민 (8.02 mg, 0.073 mmol)에 이어서 피리딘 (0.030 mL, 0.367 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였

다. 반응물을 MeOH 0.2 mL로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 25에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 678 (5.9 mg, 10.58 μ mol, 28.8% 수율)을 수득하였다:

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 2H), 8.63-8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 4.79 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.44 (br. s., 3H), 2.58 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.45분, MS (ESI) m/z: 536.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

실시예 679 내지 702

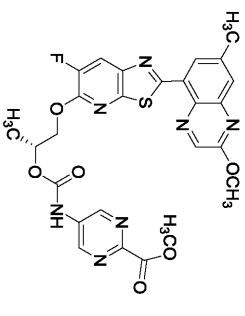
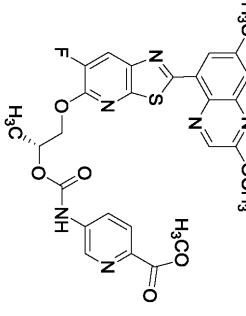
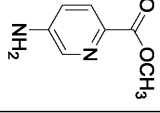
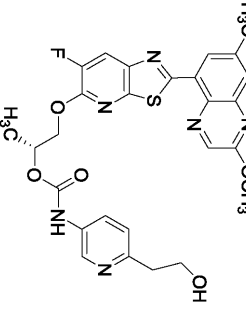
하기 추가의 실시예를 실시예 678 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특징화하였다. 필요한 경우, 실릴 보호기의 제거는 보호된 화합물을 90% MeOH, 9.9% 물, 및 0.1% TFA의 용액 또는 MeOH/HCl (20/1) 용액으로 처리함으로써 달성하여, 목적 화합물을 수득하였다.

실시예 번호	구조	이편	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT (분) 방법 H	NMR
679			552.1	1.27	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (br. s, 1H), 8.62-8.54 (m, 2H), 8.40 (br. s, 1H), 8.34 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.24 (br. s, 1H), 4.79 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.48 (t, J=11.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.45 (br. s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.46-1.37 (m, 3H).
680			521.1	1.07	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60-8.56 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, J=9.5 Hz, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (d, J=5.2 Hz, 2H), 5.28 (br. s, 1H), 4.78 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.54-1.31 (m, 3H).

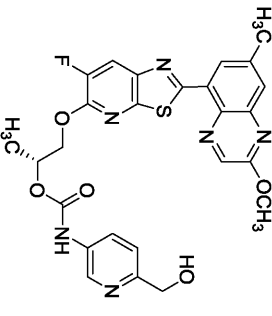
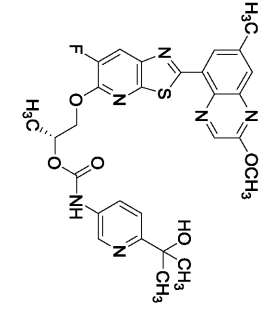
681		535.1	1.06	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (br. s., 2H), 8.37 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 4.75 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> =11.7, 6.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
682		539.1	1.27	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.21 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46-8.34 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.78 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> =11.7, 5.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.42 (br. s., 3H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
683		577.1	1.23	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.26 (td, <i>J</i> =6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.74 (dd, <i>J</i> =11.7, 2.9 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> =11.7, 6.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H).

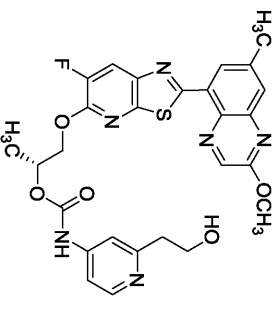
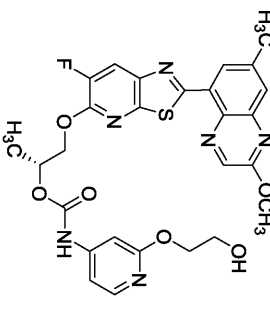
684			521.2	1.07	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.76 (s, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.75 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> =11.4, 6.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
685			582.2	1.15	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.73-8.51 (m, 4H), 8.01 (d, <i>J</i> =9.7 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 6.64 (br. s., 1H), 5.80 (br. s., 1H), 5.41 (br. s., 1H), 4.83 (br. s., 1H), 4.50 (br. s., 2H), 4.15 (s, 3H), 4.00 (br. s., 2H), 2.67 (s, 3H), 1.52 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).
686			566.2	1.13	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.76-8.65 (m, 3H), 8.51 (s, 2H), 8.42 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 2H), 7.83 (s, 2H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 4.81 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (br. s., 2H), 2.91 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).

687		I-99	631.2	1.27	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.69 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 8.20 (br. s, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 5.26 (br. s, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.82-3.65 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
688		I-103	596.1	1.26	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87-9.76 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (br. s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> =11.6, 6.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.54 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).

689		L-107	580.2	1.20	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.97-7.84 (m, 3H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.34-7.05 (m, 2H), 6.57 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J=6.1 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (br. s., 3H), 2.13 (br. s., 3H), 1.54 (d, J=4.9 Hz, 3H).
690			579.2	1.23	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (br. s., 2H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.96 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=11.6, 5.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H).
691		L-109	565.1	1.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57-8.47 (m, 2H), 8.39 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.90-7.68 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 5.28 (dt, J=6.3, 3.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=11.7, 2.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=11.7, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.7 Hz, 3H).

692		L-106	596.1	1.20	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.60 (br. s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 5.01 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.53 (dd, J=11.7, 6.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.48-1.39 (m, 3H), 1.25-1.18 (m, 3H).
693		L-105	596.2	1.20	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s, 1H), 8.67-8.54 (m, 2H), 8.45 (s, 2H), 8.37 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 5.27 (br. s, 2H), 5.00 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=11.6, 5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3H).

694		385B	551.1	1.01	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (br. s., 1H), 8.65-8.60 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.46 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.67 (br. s., 1H), 5.29 (dt, J=6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=11.6, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=11.9, 6.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.51-1.35 (m, 3H).
695		1-92	593.2	1.03	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.68 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.46 (dd, J=11.7, 6.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.97 (d, J=2.4 Hz, 6H).

696		I-94	565.2	1.02	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63-8.58 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J=3.7 Hz, 2H), 5.72-5.61 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.78 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=11.7, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (br. s., 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 3H).
697		I-110	581.1	1.03	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.09 (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.04 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.80 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.7 Hz, 3H).

700		I-93	581.1	1.18	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (br. s, 1H), 8.34 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 7.75 (br. s, 2H), 6.75 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.74-5.59 (m, 1H), 5.25 (br. s, 1H), 4.76 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 4.16 (d, J=4.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.67 (br. s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.51-1.37 (m, 3H).
701		I-104	596.1	1.26	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (br. s, 1H), 8.70-8.65 (m, 1H), 8.63-8.55 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.70 (br. s, 1H), 5.27 (t, J=6.1 Hz, 1H), 4.89-4.77 (m, 2H), 4.53 (dd, J=11.6, 5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J=5.8 Hz, 3H).

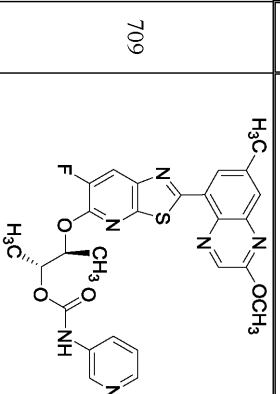
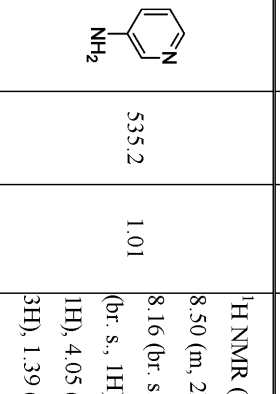
[7227]

안 교반하였다. 반응물을 MeOH 0.2 mL로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 40에서 80% B)에 의해 정제하여 실시예 708 (6 mg, 9.96 μmol, 27.9% 수율)을 수득하였다:

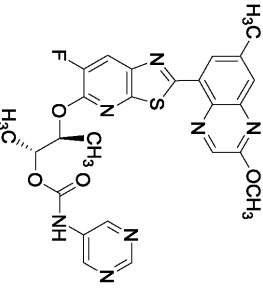
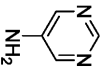
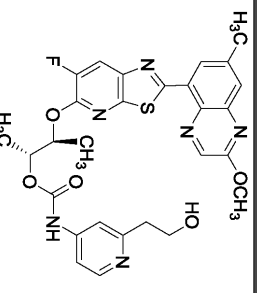
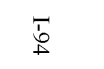
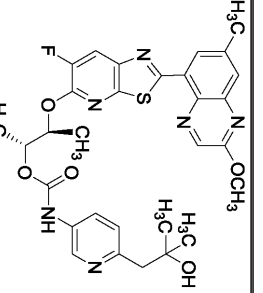
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.09 (br. s., 1H), 6.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.64 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.54-3.38 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.40-1.35 (m, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 591.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

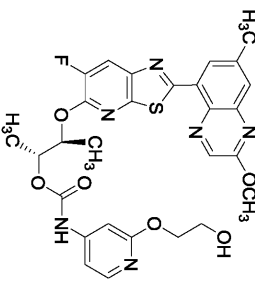
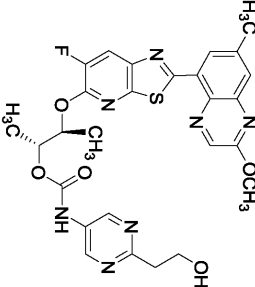
실시예 709 내지 731

하기 추가의 실시예를 실시예 708 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특징화하였다. 필요한 경우, 실릴 보호기의 제거는 보호된 화합물을 90% MeOH, 9.9% 물, 및 0.1% TFA의 용액 또는 MeOH/HCl (20/1) 용액으로 처리함으로써 달성하여 목적 화합물을 수득하였다.

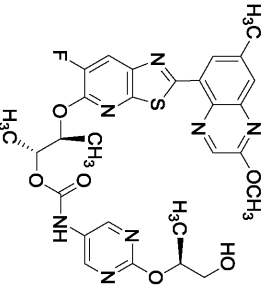
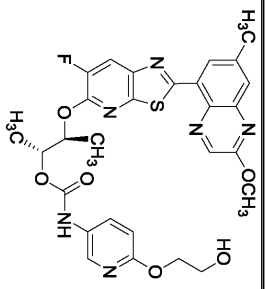
실시예 번호	구조	아민	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT (분) 방법 H	NMR
709			535.2	1.01	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (br. s., 1H), 8.61-8.50 (m, 2H), 8.39 (br. s., 1H), 8.31 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 5.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.56 (br. s., 3H), 1.45 (d, J=5.8 Hz, 3H), 1.39 (d, J=5.8 Hz, 3H).
710			549.1	1.11	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (br. s., 2H), 8.38 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.21 (br. s., 1H), 5.66 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H).

714			553.2	1.25	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (br. s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (br. s, 1H), 8.32 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.13 (br. s, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.67 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 3H), 1.44 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H).
715			593.2	1.21	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.54 (br. s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.00 (br. s, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.81 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (br. s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H).

716			536.3	1.23	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12-9.93 (m, 1H), 8.83 (br. s., 2H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.70 (dd, J=6.7, 2.6 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=6.6, 2.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.6 Hz, 3H).
717			579.3	1.00	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (br. s., 2H), 5.67 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.64 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H).
718			607.2	1.06	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.29 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 5.65 (dd, J=6.7, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=6.7, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.71-3.70 (m, 1H), 2.67 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.97 (d, J=8.9 Hz, 6H).

719		I-110	595.1	1.07	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.68 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> =6.7, 2.1 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 2.60 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).
720		I-109	579.1	1.04	MS (ESI) <i>m/z</i> : 579.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.67 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 5.62 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.65 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 3.48 (br. s., 1H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).

721		I-97	596.1	1.21	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 5.17 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.96 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.72 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).
722		I-106	610.1	1.24	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78-9.71 (m, 1H), 8.70-8.60 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.3 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.65-3.38 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).
723		I-94	565.1	1.05	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82-9.74 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 5.64 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 5.16 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).

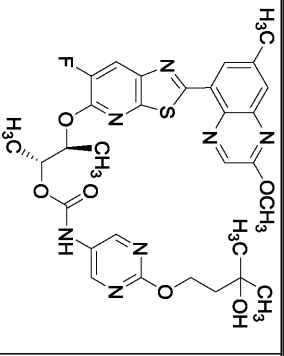
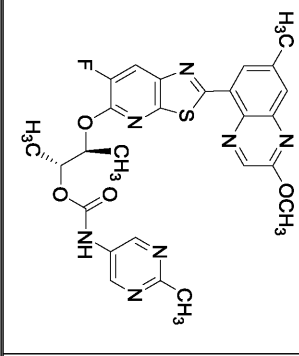
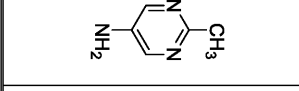
724		I-105	610.1	1.23	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68-9.57 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.65 (dd, J=6.7, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.80 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.54-3.38 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.1 Hz, 3H).
725		I-93	595.2	1.22	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.42 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.40 (br. s., 1H), 8.34-8.24 (m, 1H), 8.14-8.01 (m, 1H), 7.73 (br. s., 2H), 6.80-6.59 (m, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 5.09 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.72-3.57 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 3H), 1.42 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[7242]

726		I-99	645.2	1.30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J=10.4 Hz, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 5.79 (t, J=6.1 Hz, 1H), 5.71 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.60-4.39 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.77 (br. s., 2H), 2.61 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H).
727		I-108	637.2	1.13	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.99 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.70 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.13 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (br. s., 6H), 1.72 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H).

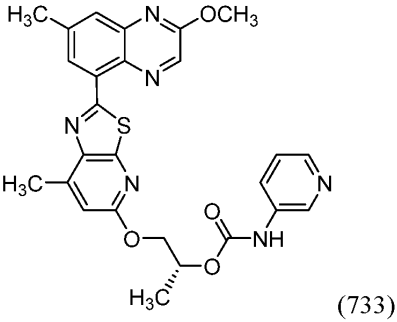
728		I-103	610.2	1.29	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72-9.62 (m, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 2H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.71 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=6.4, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.84 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.10 (t, J=5.8 Hz, 3H).
729		I-104	610.2	1.29	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72-9.65 (m, 1H), 8.64 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 2H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.71 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 4.84 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H).

[7244]

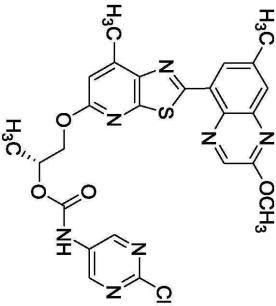
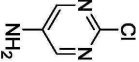
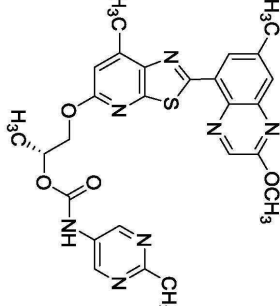
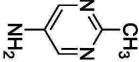
730		I-100	638.2	1.32	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (br. s., 2H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.73 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=6.4, 1.8 Hz, 1H), 4.34-4.16 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.78 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.13 (d, J=2.7 Hz, 6H).
731			550.2	1.23	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (br. s., 2H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.69 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 3H).

실시예 733

(R)-1-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 피리딘-3-일카르바메이트



DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 I-138 (10 mg, 0.022 mmol)의 용액에 피리딘-3-아민 (7.18 mg, 0.076 mmol)에 이어서 DIEA (0.038 mL, 0.218 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반

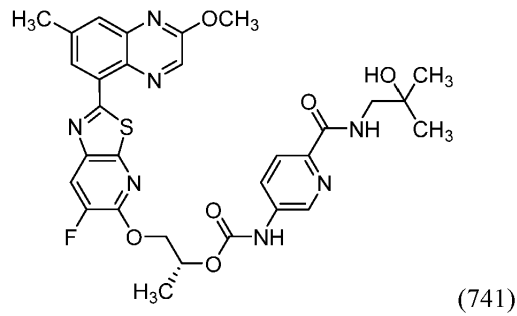
736			553.1	1.35	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (br. s., 2H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.22 (br. s., 1H), 4.68 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=11.9, 6.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.7 Hz, 3H).
737			532.2	1.25	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (br. s., 2H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.22 (dd, J=6.4, 3.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=11.7, 2.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=11.7, 6.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (br. s., 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[7254]

738			548.2	1.30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (br. s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.19 (br. s, 1H), 4.66 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 3H).
740			530.2	1.12	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (br. s, 1H), 7.88 (br. s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38-7.22 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.56-5.46 (m, 1H), 5.10 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.37 (dd, J=11.6, 6.4 Hz, 6H).

실시예 741

(R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 프로판-2-일 (6-((2-히드록시-2-메틸프로필)카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트



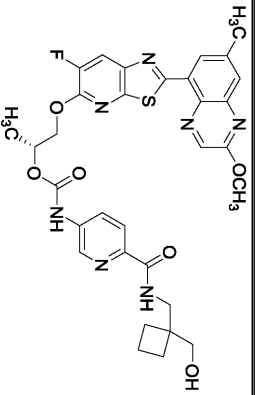
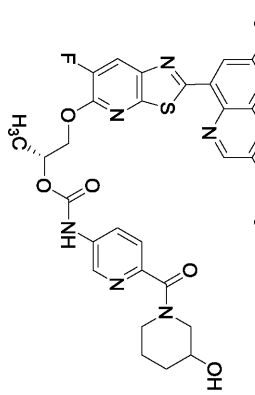
THF (0.207 ml) 중 실시예 689 (0.012 g, 0.021 mmol)의 현탁액에 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (0.029 ml, 0.622 mmol)에 이어서 염화마그네슘 (0.020 g, 0.207 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 65℃로

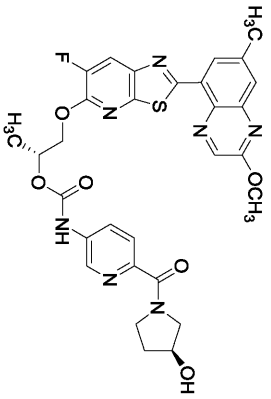
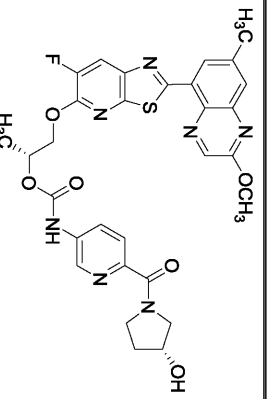
밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 21분에 50에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 741 (0.0011 g, 1.713 μ mol, 8.26% 수율)을 수득하였다:

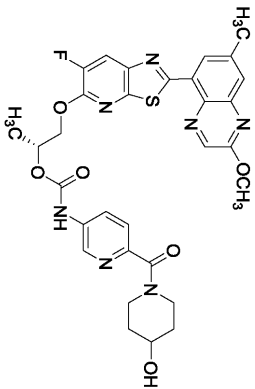
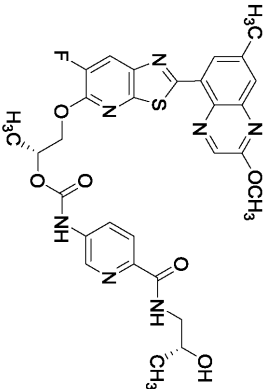
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (br. s., 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.26 (br. s., 1H), 8.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.89 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=11.7, 5.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.23 (dd, J=11.1, 6.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.08 (d, J=5.8 Hz, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 636.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

실시예 742 내지 749

하기 추가의 실시예를 실시예 741 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특징화하였다.

실시예 번호	구조	에스 테르	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT (분)/ 방법	NMR
742		689	632.2	2.17/B	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (br. s., 2H), 8.61 (br. s., 2H), 8.50 (br. s., 1H), 8.41 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 5.83-5.67 (m, 1H), 5.29 (br. s., 2H), 4.95-4.83 (m, 3H), 4.53 (br. s., 2H), 4.08 (br. s., 3H), 3.38 (br. s., 3H), 2.62 (br. s., 3H), 1.85-1.66 (m, 6H).
743		689	648.2	2.25/B	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (d, J=12.2 Hz, 1H), 8.58 (br. s., 2H), 8.42 (br. s., 1H), 8.33 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.51 (t, J=10.2 Hz, 1H), 5.31 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.78 (d, J=10.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.14 (br. s., 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H).

744		689	634.2	2.20/B	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15-10.04 (m, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =10.1 Hz, 2H), 8.42 (br. s., 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 2H), 5.30 (br. s., 1H), 5.09-4.97 (m, 1H), 4.92-4.74 (m, 1H), 4.52 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.58 (br. s., 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.77 (br. s., 2H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).
745		689	634.2	2.20/B	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15-10.04 (m, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =10.1 Hz, 2H), 8.42 (br. s., 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 2H), 5.30 (br. s., 1H), 5.09-4.97 (m, 1H), 4.92-4.74 (m, 1H), 4.52 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.58 (br. s., 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.77 (br. s., 2H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H).

746		689	648.2	2.19/B	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (br. s., 1H), 8.63-8.53 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.31 (br. s., 1H), 4.87-4.75 (m, 2H), 4.61-4.48 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (br. s., 1H), 3.72 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.79 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 1H), 1.43 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.40-1.24 (m, 2H).
747		689	622.1	1.17/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41-8.34 (m, 2H), 8.03 (br. s., 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 4.89 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=11.7, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.75 (br. s., 1H), 3.53 (s, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.10-0.99 (m, 3H).

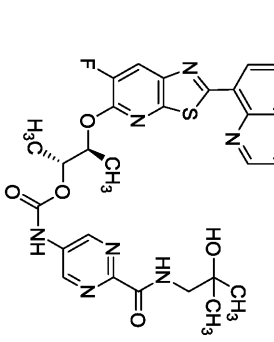
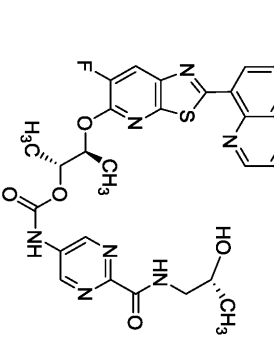
열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 35에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 750 (0.0129 g, 0.020 mmol, 40.1% 수율)를 수득하였다.

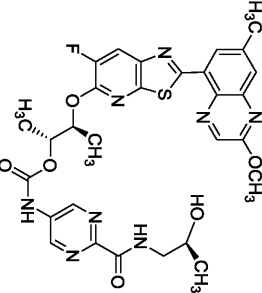
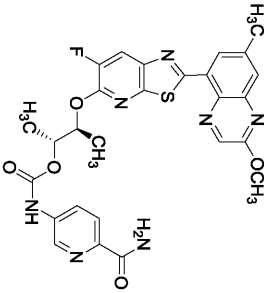
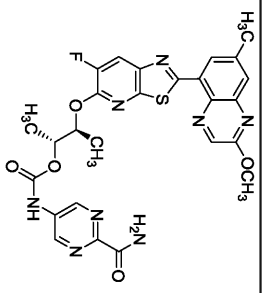
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.31 (d, J=10.7 Hz, 2H), 7.99 (br. s., 1H), 7.89 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.77 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.38-2.96 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.08-0.98 (m, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분,):

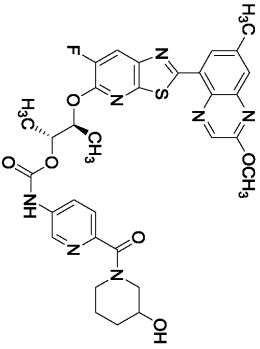
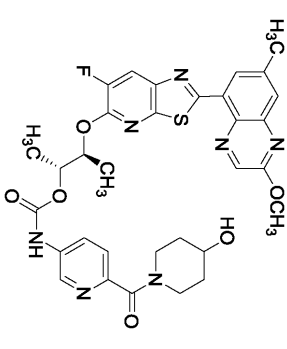
MS (ESI) m/z: 636.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

실시예 751 내지 761

하기 추가의 실시예를 실시예 741 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특징화하였다.

실시예 번호	구조	에스테르	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT (분)/ 방법	NMR
751		712	650.2	2.37/B	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23-10.17 (m, 1H), 8.90 (br. s., 2H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 5.78 (dd, J=6.6, 2.3 Hz, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.08 (d, J=10.4 Hz, 6H).
752		712	637.2	1.14/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.87 (br. s., 2H), 8.47 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.78 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.86 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.03 (d, J=6.1 Hz, 3H).

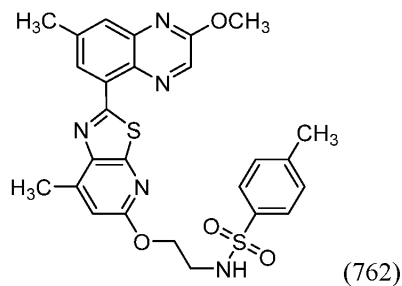
753		712	637.2	1.14/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.87 (br. s., 2H), 8.47 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.78 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.86 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.03 (d, J=6.1 Hz, 3H).
754		715	578.2	1.23/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 5.69 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H).
755		712	579.0	1.14/H	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 2H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 5.73 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.7 Hz, 3H).

758		715	662.2	2.47/B	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (d, <i>J</i> =18.9 Hz, 1H), 8.54 (br. s., 2H), 8.41 (br. s., 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 5.67 (br. s., 2H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.90 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (br. s., 1H), 3.47 (br. s., 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.90 (s, 1H), 2.82-2.64 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
759		715	662.0	2.97/B	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.53 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 5.67 (br. s., 1H), 5.15 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.74-3.55 (m, 4H), 3.24-2.95 (m, 2H), 2.57 (br. s., 3H), 1.78 (br. s., 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H), 1.27 (br. s., 1H).

	760	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.99-9.88 (m, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.42 (br. s, 1H), 8.38-8.28 (m, 2H), 8.12-7.87 (m, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 5.81-5.65 (m, 1H), 5.14 (br. s, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.24 (br. s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.58 (d, <i>J</i>=5.8 Hz, 3H), 3.51-3.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.93-1.65 (m, 2H), 1.45 (br. s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 3H).
	761	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (br. s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i>=7.0 Hz, 2H), 8.45 (d, <i>J</i>=11.6 Hz, 2H), 8.33 (d, <i>J</i>=10.7 Hz, 1H), 7.99 (br. s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.76 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 1H), 5.14 (br. s, 1H), 4.83 (br. s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.36 (d, <i>J</i>=4.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.83-1.62 (m, 8H), 1.45 (d, <i>J</i>=6.1 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 3H).

실시예 762

N-(2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드



DMF (1 mL) 중 중간체 662D (15 mg, 0.039 mmol)의 용액에 DIEA (0.069 mL, 0.393 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (9.00 mg, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0.2 mL의 MeOH로 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방

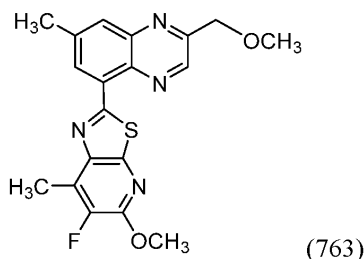
법 D, 22분에 65에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 762 (7.52 mg, 0.014 mmol, 35.7% 수율)를 수득하였다:

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.31 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.21 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분,):

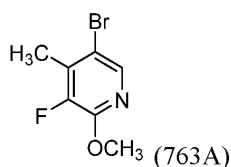
MS (ESI) m/z: 536.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

실시예 763

6-플루오로-5-메톡시-2-(2-(메톡시메틸)-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘



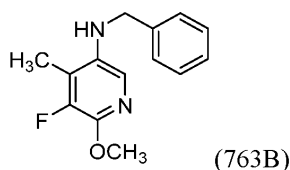
중간체 763A: 5-브로모-3-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘



3-플루오로-2-메톡시-4-메틸피리딘 (0.500 g, 3.54 mmol)을 AcOH (17.71 ml) 중에 용해시켰다. 다음에, 브로민 (0.219 ml, 4.25 mmol) 및 아세트산나트륨 (0.581 g, 7.09 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃으로 조심스럽게 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 1 N NaOH, 물, 이어서 염수로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 763A (0.450 g, 2.045 mmol, 57.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS: 방법 H, RT = 1.02분, MS (ESI) m/z: 220.1 (M+H)⁺.

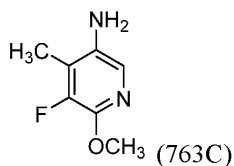
중간체 763B: N-벤질-5-플루오로-6-메톡시-4-메틸피리딘-3-아민



중간체 763A (0.450 g, 2.045 mmol), 아이오딘화구리 (I) (0.078 g, 0.409 mmol), 탄산칼륨 (0.424 g, 3.07 mmol), 및 L-프롤린 (0.094 g, 0.818 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 두고, 아르곤으로 재충전 하였다. 고체를 DMSO (20.45 ml) 중에 용해시키고, 5분 동안 교반하였다. 반응물에 벤질아민 (0.268 ml, 2.454 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 구배를 포함하는 감압 하에 농축시켰다. 이스코 상에서 헥산 중 0-100% EtOAc에 의해 40 g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 763B (0.123 g, 0.499 mmol, 24.42% 수율)를 수득하였다:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 6H), 4.33 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (br. s., 1H), 2.12 (d, J=2.2 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.99분, MS (ESI) m/z: 247.2 (M+H)⁺.

[7297] 중간체 763C: 5-플루오로-6-메톡시-4-메틸피리딘-3-아민



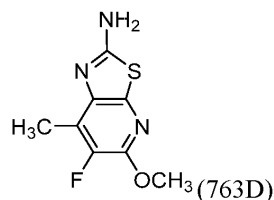
[7298]

[7299] 중간체 763B (0.150 g, 0.609 mmol)를 MeOH (6.09 ml) 중에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐 (0.130 g, 0.122 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 두고, 아르곤으로 3회 재충전하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 두고, 수소 (1.228 mg, 0.609 mmol)로 3회 재충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 중간체 763C (0.074 g, 0.474 mmol, 78% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7300] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33 (br. s., 1H), 2.13 (d, J=2.0 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.55분, MS (ESI) m/z:

[7301] MS (ESI) m/z: 157.0 (M+H)⁺.

[7302] 중간체 763D: 6-플루오로-5-메톡시-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민



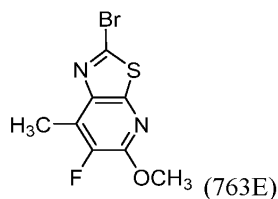
[7303]

[7304] 티오시안산칼륨 (0.046 g, 0.474 mmol)을 아세트산 (1.137 ml) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 중간체 763C (0.074 g, 0.474 mmol)를 아세트산 (0.379 ml) 중에 용해시키고 적가하였다. 브로민 (0.049 ml, 0.948 mmol)을 아세트산 (0.379 ml) 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물로 희석하고, 1 N NaOH로 중화시켰다. 수용액을 EtOAc x3으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 763D (0.099 g, 0.464 mmol, 98% 수율)를 수득하였다.

[7305] LC-MS: 방법 H, RT = 0.71분, MS (ESI) m/z:

[7306] MS (ESI) m/z: 214.1 (M+H)⁺.

[7307] 중간체 763E: 2-브로모-6-플루오로-5-메톡시-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘



[7308]

[7309] 구리(II)브로마이드 (0.178 g, 0.797 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.095 ml, 0.797 mmol)를 MeCN (1.876 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 763D (0.100 g, 0.469 mmol)를 MeCN (2.81 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl, 포화 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, hexan 중 EtOAc의 진공 하에 농축시켰다. 이스코 상에서 hexan 중 EtOAc의 0-100% 구배에 의해 12 g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 763E (0.098 g, 0.354 mmol, 75% 수율)를 수득하였다.

[7310] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.06 (s, 1H), 2.60 (d, J=2.2 Hz, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.13분, MS (ESI)

m/z:

[7311] MS (ESI) m/z: 277.1 (M+H)⁺.

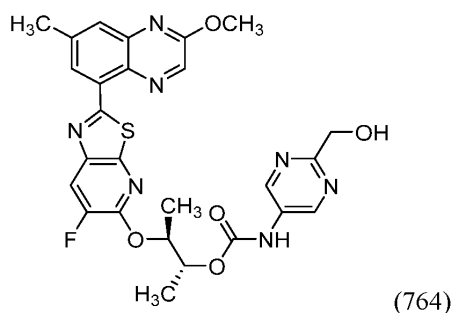
[7312] 실시예 763:

[7313] 중간체 I-2 (0.017 g, 0.054 mmol) 및 중간체 763E (0.015 g, 0.054 mmol)를 DMF (1 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.65 mg, 3.25 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. 다음에, Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한다. 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 60에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 763 (0.0008 g, 1.831 μmol, 3.38% 수율)을 수득하였다:

[7314] LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 385.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 88% 순도.

[7315] 실시예 764

[7316] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[7317]

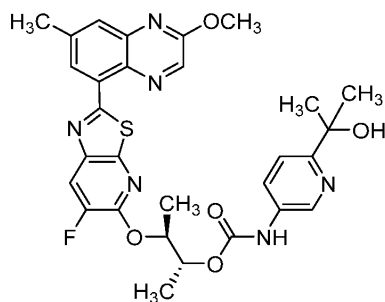
[7318] 실시예 712 (50 mg, 0.084 mmol)를 THF (1 mL) 중에 용매화시키고, -78℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (톨루엔 중 1 M) (0.253 mL, 0.253 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 -78℃에서 1 M HCl 용액 1 mL로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 실온으로 해동되도록 하고, 총 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, SiO₂ 겔의 패드 상에서 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 동일한 반응 조건에 재적용하였다. 반응 혼합물을 포화 로셀 염으로 희석하고, 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 x3 역추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 실시예 764 (24.2 mg, 0.042 mmol, 49.8% 수율)를 수득하였다:

[7319] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.91-8.84 (m, 2H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 6.69-6.53 (m, 1H), 5.75 (dd, J=6.5, 2.5 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.50 (t, J=6.9 Hz, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분,):

[7320] MS (ESI) m/z: 566.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 95% 순도.

[7321] 실시예 765

[7322] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트



(765)

[7323]

[7324]

THF (1 mL) 중 실시예 715 (0.045 g, 0.076 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (0.101 mL, 0.304 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이스코 상에서 24 g 칼럼을 사용하여 DCM 중 0-70% EtOAc으로 용리시켜 정제하여 실시예 765 (0.015 g, 0.025 mmol, 33.3% 수율)를 수득하였다.

[7325]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.59 (br. s., 1H), 5.66 (br. s., 1H), 5.23 (dd, $J=6.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.25 (s, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z : 593.2 (M+H) $^{+}$.

[7326]

메틸 케톤 (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-아세틸피리딘-3-일)카르바메이트를 또한 반응물로부터 중간체 765A (0.020 g, 0.035 mmol 35% 수율)로서 단리시키고, 이를 하기에 사용하였다.

[7327]

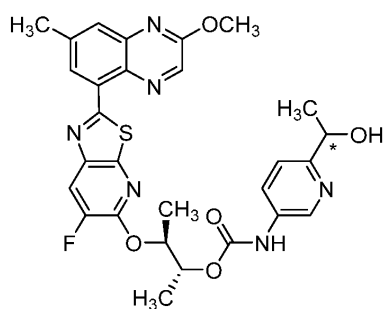
LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z : 577.2 (M+H) $^{+}$. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

[7328]

실시예 766

[7329]

(2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(1-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트



(766)

[7330]

[7331]

중간체 765A (0.020 g, 0.035 mmol)를 THF (0.347 ml) 중에 용해시키고, -78°C 로 냉각시켰다. 냉각된 반응 혼합물에 톨루엔 중 DIBAL-H (0.087 ml, 0.087 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 로셀 염의 포화 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 60에서 100% B에서 15분에 이어서 6분 유지 시간)에 의해 정제하여 라세미 생성물을 수득하였다. 반응물을 추가로 15분 실행, 룩스 5u 셀룰로스-4, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터 칼럼, 유량 45 mL/분, 150 Bar, 40°C 에서 35% EtOH/65% CO_2 로 정제하고, UV 검출을 220 nm로 설정하여 실시예 766 (3.3 mg, 5.48 μmol , 15.78% 수율)을 제1 용리 이성질체로서 수득하였다:

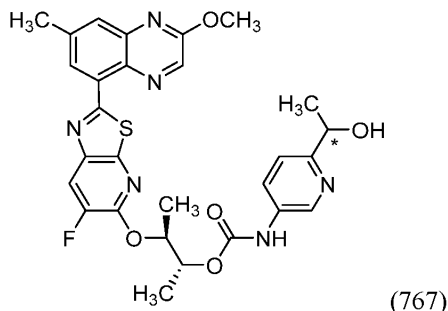
[7332]

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.79 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.48 (s, 2H), 8.37 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 5.64 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 3H),

2.61 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 579.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

[7333] 실시예 767

[7334] (2R,3S)-3-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (6-(1-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트



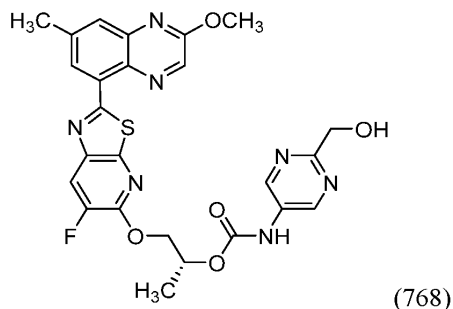
[7335]

[7336] 중간체 765A (0.020 g, 0.035 mmol)를 THF (0.347 ml) 중에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. 냉각된 반응에 톨루엔 중 DIBAL-H (0.087 ml, 0.087 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 로셀 염의 포화 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 60에서 100% B에서 15분에 이어서 6분 유지 시간)에 의해 정제하여 라세미 생성물을 수득하였다. 반응물을 15분 실행, 룩스 5u 셀룰로스-4, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터 칼럼, 유량 45 mL/분, 150 Bar, 40℃에서 상기 35% EtOH/65% CO₂로 추가로 정제하고, UV 검출을 220 nm로 설정하여 실시예 767 (2.9 mg, 4.66 μmol, 13.4% 수율)을 제2 용리 이성질체로서 수득하였다.

[7337] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.80-9.64 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.37 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.64 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.55 (br. s., 4H), 2.61 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.7 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z: 579.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

[7338] 실시예 768

[7339] (R)-1-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[7340]

[7341] 실시예 689 (50 mg, 0.086 mmol)를 THF (1 mL)로 용매화시키고, -78℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (톨루엔 중 1 M) (0.259 mL, 0.259 mmol)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응물을 -78℃에서 1 M HCl 용액 1 mL로 토크하였다. 반응 혼합물을 실온으로 해동되도록 하고, 총 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, SiO₂ 겔의 패드 상에서 여과하여 알루미늄에이트를 제거하였다. 여과물을 농축시키고, 동일한 반응 조건에 재적용하였다. 반응 혼합물을 포화 로셀 염으로 희석하고, 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수

성 층을 EtOAc로 x3 역추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응물을 이스코에 의해 12 g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 실시예 768 (19.60 mg, 0.034 mmol, 39.1% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

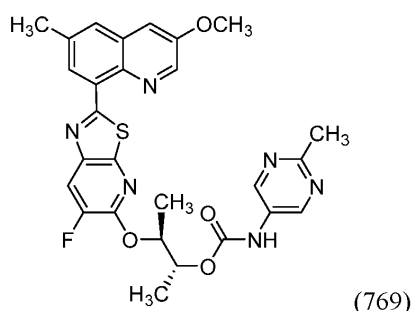
[7342] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.88 (br. s., 2H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 5.44 (dt, $J=6.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.89-4.78 (m, 3H), 4.57 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.50 (br. s., 1H), 2.68 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

[7343] MS (ESI) m/z : 552.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7344] LC-MS: 방법 H, RT = 1.12분, MS (ESI) m/z : 552.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 95% 순도.

[7345] 실시예 769

[7346] (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[7347]

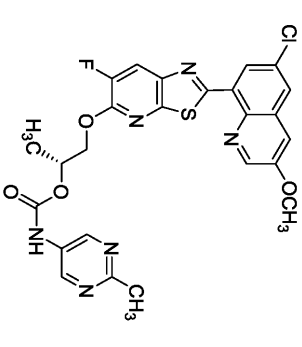
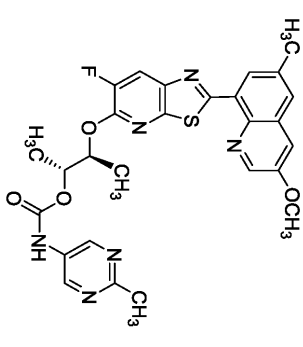
[7348] 중간체 I-121 (15 mg, 0.047 mmol), 중간체 I-135 (21.26 mg, 0.052 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.061 mg, 2.82 μmol)을 디옥산 (469 μl) 및 Na_2CO_3 (211 μl , 0.422 mmol) 중에 용해시키고, 오일 조에서 100°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 25에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 769 (7.2, 12.65 mmol, 2.70E+04% 수율)를 수득하였다:

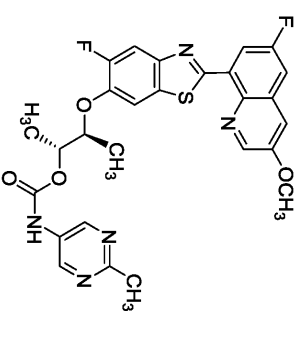
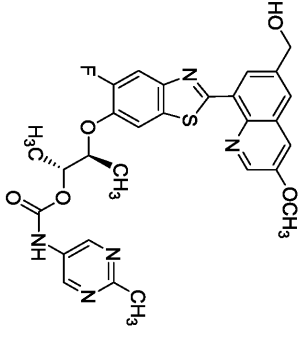
[7349] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.81 (br. s., 1H), 8.77 (br. s., 1H), 8.68 (br. s., 2H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 5.73 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.42,

[7350] MS (ESI) m/z : 569.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 분석용 HPLC 방법 B: 100%

[7351] 실시예 770 내지 775

[7352] 하기 추가의 실시예를 실시예 769 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특징화하였다. 필요한 경우, 실릴 보호기의 제거는 보호된 화합물을 90% MeOH, 9.9% 물, 및 0.1% TFA의 용액 또는 MeOH/HCl (20/1) 용액으로 처리함으로써 달성하여 목적 화합물을 수득하였다.

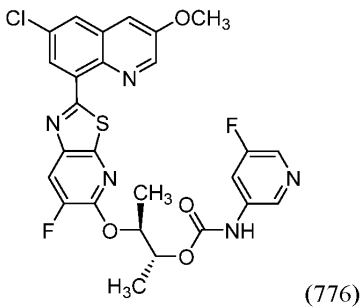
실시예 번호	구조	보통산	염화물	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS RT (분) 방법 H	NMR
770		I-121	I-139	555.1	1.40	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03-9.92 (m, 1H), 8.82 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 5.28 (br. s., 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> =11.7, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.50-2.50 (m, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
771		I-124	I-139	535.2	1.03	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (br. s., 2H), 8.58 (br. s., 1H), 8.47-8.38 (m, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 7.21-6.97 (m, 2H), 5.28 (br. s., 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.48-1.40 (m, 3H).

772		I-136	I-130	552.2	1.09	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 2H), 8.41 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.93-7.82 (m, 3H), 5.04 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.48 (br. s., 3H), 1.33 (br. s., 6H).
773		I-140	I-130	564.3	0.92	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.75 (br. s., 2H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.81 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 3H), 2.55 (br. s., 5H), 1.40 (br. s., 6H).

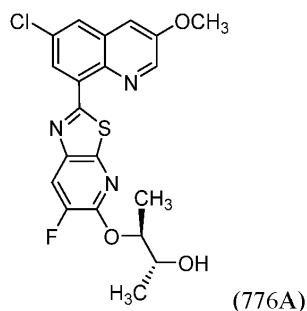
774		I-121	I-137	615.1	1.18	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (br. s., 1H), 8.76 (br. s., 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).
775		I-124	I-137	595.0	1.08	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71-9.54 (m, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.56-8.46 (m, 3H), 8.33 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 5.63 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.3 Hz, 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).

실시예 776

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일) 옥시)부탄-2-일 (5-플루오로피리딘-3-일)카르바메이트



중간체 776A: (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-올



[7360]

[7361]

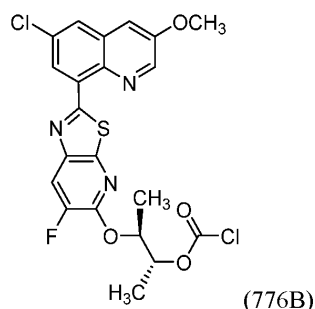
중간체 I-121 (75 mg, 0.235 mmol), 중간체 I-133 (64.7 mg, 0.235 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10.30 mg, 0.014 mmol)을 디옥산 (2347 μl) 및 Na_2CO_3 (1056 μl , 2.112 mmol) 중에 용해시키고, 오일 조에서 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 이스코 상에서 DCM 중 0-100% EtOAc를 사용하여 24 g 칼럼 상에서 정제하여 중간체 776A (0.054 g, 0.124 mmol, 53.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7362]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.80 (dd, $J=16.2, 2.5$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.56-2.47 (m, 1H), 1.46 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z : 433.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7363]

중간체 776B: (2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 카르보노클로리데이트



[7364]

[7365]

실온에서 톨루엔 (0.439 mL, 0.622 mmol) 중 THF (5 mL) 중 중간체 776A (0.054 g, 0.124 mmol)에 15% 포스겐의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거하여 중간체 776B (0.062 g, 0.112 mmol, 90% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7366]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.39분

[7367]

MS (ESI) m/z : 495.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7368]

실시예 776:

[7369]

5-플루오로피리딘-3-아민 (3.39 mg, 0.030 mmol) 및 피리딘 (0.016 mL, 0.201 mmol)을 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 DCM (1 mL) 중 용액으로서 중간체 776B (0.010 g, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 25에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 776 (0.0072 g, 0.013 mmol, 62.5% 수율)을 수득하였다:

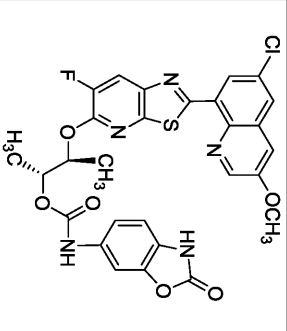
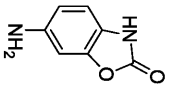
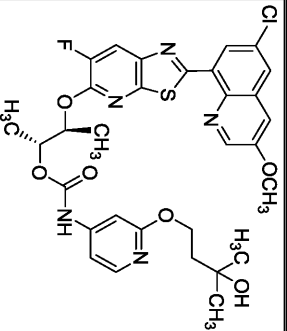
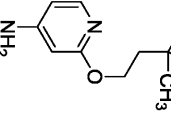
[7370]

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.07 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44-8.37 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 5.71 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.46 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS

(ESI) m/z: 572.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

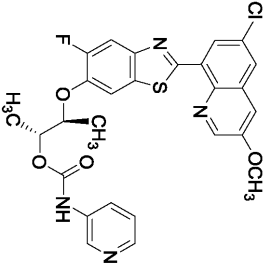
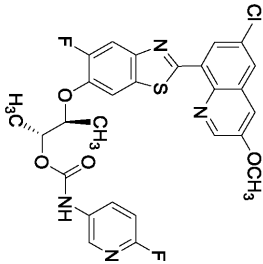
실시예 777 내지 791

하기 추가의 실시예를 실시예 776 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특징화하였다. 필요한 경우, 실릴 보호기의 제거는 보호된 화합물을 90% MeOH, 9.9% 물, 및 0.1% TFA의 용액 또는 MeOH/HCl (20/1) 용액으로 처리함으로써 달성하여 목적 화합물을 수득하였다.

실시예 번호	구조	아민	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT (분) 평균 H	NMR
777			610.0	1.50	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.39 (s, 1H), 9.53 (br. s., 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.09 (br. s., 1H), 6.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.66 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H).
778			656.0	1.08	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.76 (br. s., 1H), 5.77-5.64 (m, 1H), 5.23-5.09 (m, 1H), 4.19 (dt, J=19.8, 7.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H).

783			622.9	1.31	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.3 Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.42 (dd, <i>J</i> =6.0, 3.8 Hz, 6H).
784			582.9	1.26	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65-9.57 (m, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.39 (dd, <i>J</i> =9.9, 6.6 Hz, 6H).

785		583.0	1.05	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 9.91 (br. s., 1H), 8.85 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 3H), 7.55 (br. s., 1H), 5.12 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H).
786		577.9	1.25	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 10.28 (br. s., 1H), 8.87-8.81 (m, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.25 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 6H).
787		582.8	1.02	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 9.71 (br. s., 1H), 8.86 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 1H), 5.10 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.40 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 6H).

788			552.9	1.02	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (br. s., 1H), 8.86 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.6 Hz, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H).
789			571.0	1.27	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01-9.90 (m, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H).

790			552.9	1.02	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.86 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.62 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.5 Hz, 2H), 8.19 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.48-1.36 (m, 6H).
791			549.2	1.06	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (br. s, 1H), 8.65 (br. s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.8 Hz, 2H), 7.61-7.33 (m, 1H), 7.18-6.88 (m, 1H), 5.65 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.4 Hz, 3H).

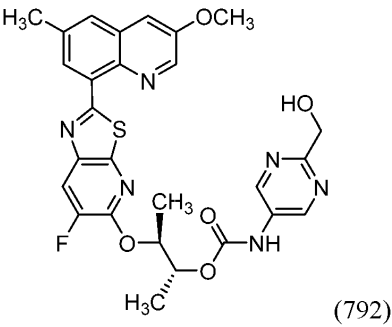
[7379]

[7380]

실시예 792

[7381]

(2R,3S)-3-(((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트



[7382]

[7383]

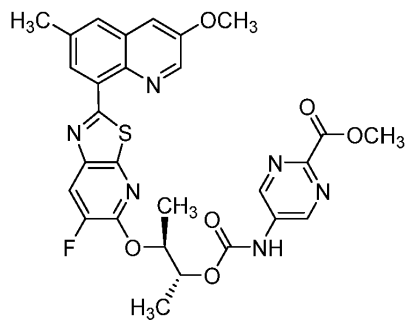
중간체

792A:

메틸

5-((((2R,3S)-3-(((6-플루오로-2-(3-메톡시-6-메틸퀴놀린-8-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일

일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



(792A)

[7384]

[7385]

중간체 I-124 (6.56 mg, 0.022 mmol), 중간체 I-141 (10 mg, 0.022 mmol), 및 PdCl₂(dppf) (0.963 mg, 1.316 μmol)을 디옥산 (219 μl) 중에 용해시키고, 3 M 수성 Na₂CO₃ (99 μl, 0.197 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 조에서 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 물질을 DCM 중에 용해시키고, 여과하였다. 이스코 상에서 DCM 중 0-100% EtOAc를 사용하여 4 g 칼럼 상에서 정제하여 중간체 792A (7.5 mg, 0.013 mmol, 57.7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7386]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 593.1 (M+H)⁺.

[7387]

실시예 792:

[7388]

중간체 792A (7.5 mg, 0.013 mmol)를 THF (127 μl) 중에 용해시키고, 수소화붕소리튬 (0.276 mg, 0.013 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 잔류물을 THF 중에 용해시키고, 용매가 증발할 때까지 공기를 반응물을 통해 버블링하였다. 반응 물질을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 45에서 90% B)에 의해 정제하여 실시예 792 (1.7 mg, 2.95 μmol, 23.32% 수율)를 수득하였다:

[7389]

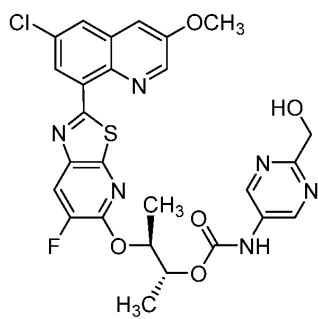
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.80 (br. s., 2H), 8.74 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.41 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=10.4 Hz, 2H), 5.70 (br. s., 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 3H), 3.84-3.34 (m, 1H), 2.61 (br. s., 3H), 1.54-1.34 (m, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 565.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

[7390]

실시예 793

[7391]

(2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트

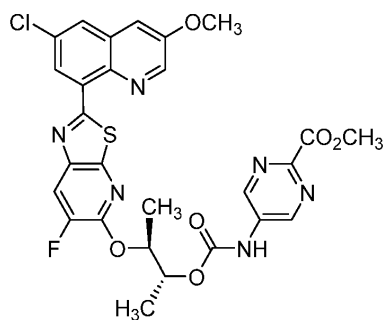


(793)

[7392]

[7393]

중간체 793A: 메틸 5-((((2R,3S)-3-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



(793A)

[7394]

[7395]

중간체 I-121 (7.01 mg, 0.022 mmol), 중간체 I-141 (10 mg, 0.022 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.963 mg, 1.316 μmol)을 디옥산 (219 μl) 중에 용해시키고, 3 M 수성 Na_2CO_3 (99 μl , 0.197 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 조에서 100°C 로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 물질을 DCM 중에 용해시키고, 여과하였다. 이스코 상에서 DCM 중 0-100% EtOAc를 사용하여 4 g 칼럼 상에서 정제하여 중간체 793A (5.9 mg, 0.0096 mmol, 44% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7396]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 613.1 (M+H)⁺.

[7397]

실시예 793:

[7398]

중간체 793A (5.9 mg, 0.009 mmol)를 THF (127 μl) 중에 용해시키고, 수소화붕소리튬 (0.276 mg, 0.013 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 잔류물을 THF 중에 용해시키고, 용매가 증발할 때까지 공기를 반응물에 버블링하였다. 반응 물질을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 45에서 90% B)에 의해 정제하여 실시예 793 (1.1 mg, 1.79 μmol , 19% 수율)을 수득하였다:

[7399]

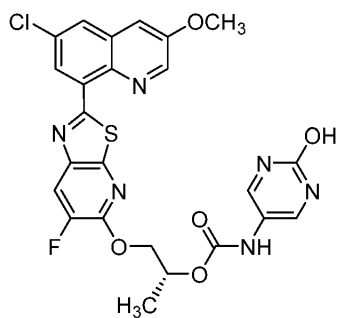
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.91-8.71 (m, 2H), 8.58 (br. s., 1H), 8.45 (d, J=10.1 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=14.3 Hz, 1H), 5.71 (br. s., 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 3H), 3.43-3.28 (m, 1H), 1.52-1.36 (m, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.95분, MS (ESI) m/z: 585.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 95% 순도.

[7400]

실시예 794

[7401]

(R)-1-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(히드록시메틸)피리미딘-5-일)카르바메이트

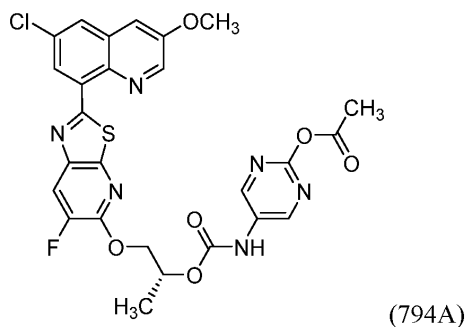


(794)

[7402]

[7403]

중간체 794A: (R)-메틸 5-(((1-((2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



[7404]

[7405]

중간체 I-121 (7.23 mg, 0.022 mmol), 중간체 I-142 (10 mg, 0.022 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.963 mg, 1.316 μmol)을 디옥산 (219 μl) 중에 용해시키고, 3M 수성 Na_2CO_3 (99 μl , 0.197 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 조에서 100°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 DCM 중에 용해시키고, 여과하였다. 이스코 상에서 DCM 중 0-100% EtOAc를 사용하여 4 g 칼럼 상에서 정제하여 중간체 792A (4.5 mg, 0.0075 mmol, 33% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7406]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 599.1 (M+H)⁺.

[7407]

실시예 794:

[7408]

중간체 794A (4.5 mg, 0.008 mmol)를 THF (127 μl) 중에 용해시키고, 수소화붕소리튬 (0.276 mg, 0.013 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 잔류물을 THF 중에 용해시키고, 용매가 증발할 때까지 반응 혼합물에 공기를 버블링하였다. 혼합물을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 15분에 45에서 90% B)에 의해 정제하여 실시예 794 (0.8 mg, 1.33 μmol , 18% 수율)를 수득하였다.

[7409]

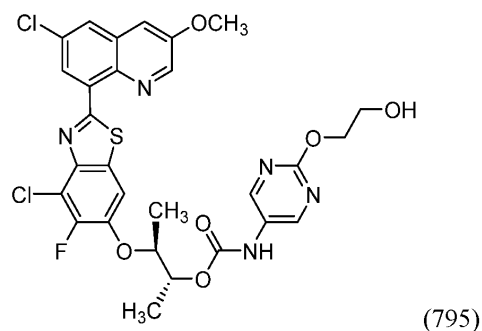
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (br. s., 1H), 8.84 (d, J=18.0 Hz, 3H), 8.59 (br. s., 1H), 8.48 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.96 (br. s., 1H), 5.30 (br. s., 1H), 4.84 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 4.01 (br. s., 3H), 3.41-3.23 (m, 1H), 1.43 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.96분, MS (ESI) m/z: 571.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 95% 순도.

[7410]

실시예 795

[7411]

(2R,3S)-3-((4-클로로-2-(6-클로로-3-메톡시퀴놀린-8-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트



[7412]

[7413]

중간체 I-97 (10.83 mg, 0.035 mmol) 및 피리딘 (0.019 mL, 0.236 mmol)을 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 DCM (1 mL) 중 용액으로서 중간체 I-143 (0.0125 g, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 1:1 THF:MeOH 용액 2 mL 중에 용해시키고, CSA (5.48 mg, 0.024 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. TEA (0.033 mL, 0.236 mmol)를 켄칭 CSA에 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 2 mL 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 795 (0.0075 g, 0.012 mmol, 49.0% 수율)를 수득하였다.

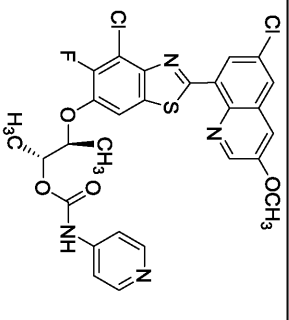
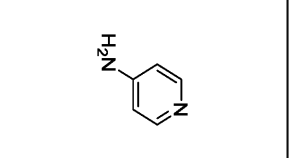
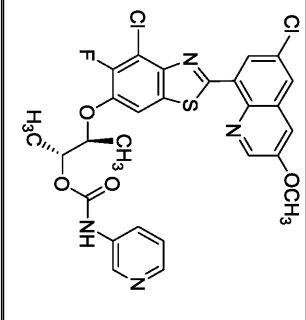
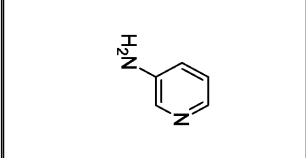
수득하였다:

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (br. s., 1H), 8.82 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.59 (br. s., 3H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 5.11 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.23 (br. s., 2H), 3.99 (s, 3H), 3.68 (d, J=4.9 Hz, 2H), 3.34 (br. s., 1H), 1.41 (dd, J=15.3, 6.1 Hz, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 647.9 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

실시예 796 내지 804

하기 추가의 실시예를 실시예 795 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 제조하고, 단리하고, 특징화하였다.

실시예 번호	구조	이면	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT (분) 방법 H	NMR
796			663.9	1.26	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (br. s., 1H), 8.80 (br. s., 1H), 8.63-8.54 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 5.11 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.36 (d, J=4.6 Hz, 1H), 1.41 (dd, J=15.6, 6.1 Hz, 6H), 1.11 (d, J=6.1 Hz, 3H).
797			605.1	1.33	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.78 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.42 (dd, J=16.2, 6.4 Hz, 6H).

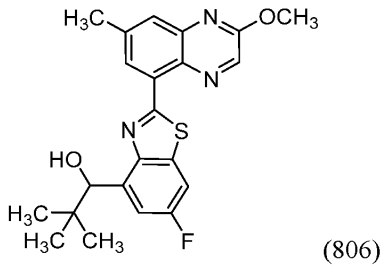
798			588.8	1.10	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 3H), 8.18 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 5.22 (dd, <i>J</i> =6.7, 2.4 Hz, 1H), 4.95-4.77 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.44 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 6H).
799			588.8	1.11	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (br. s., 1H), 8.83 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.7 Hz, 1H), 4.92-4.77 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.42 (dd, <i>J</i> =15.3, 6.4 Hz, 6H).

800		616.8	1.12	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (br. s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.50 (br. s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 2H), 5.14 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (dd, <i>J</i> =14.2, 6.6 Hz, 6H).
801		618.8	1.33	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (br. s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.76 (br. s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.83 (dd, <i>J</i> =6.4, 2.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H).
802		613.8	1.32	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (br. s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H), 8.62-8.56 (m, 2H), 8.25 (br. s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.3 Hz, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.43 (dd, <i>J</i> =12.2, 6.4 Hz, 6H).

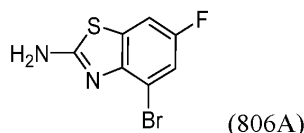
803			618.9	1.13	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (br. s., 1H), 8.76 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.89-4.68 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).
804			605.1	1.32	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.18 (br. s., 1H), 8.79 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.42 (dd, <i>J</i> =14.2, 6.6 Hz, 6H).

실시예 806

1-(6-플루오로-2-(2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[7424] 중간체 806A: 4-브로모-6-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민

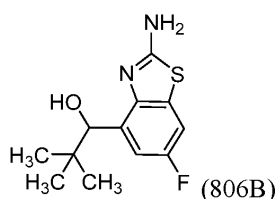


[7425]

[7426] 2-브로모-4-플루오로아닐린 (0.54 g, 2.84 mmol)을 MeCN (14.21 ml) 중에 용해시켰다. 티오시아산암모늄 (0.324 g, 4.26 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 (1.108 g, 2.84 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃으로 희석하고, 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 중간체 806A (0.700 g, 2.84 mmol, 100%)를 수득하였다.

[7427] ¹H NMR (400MHz, MeOH₄) δ 7.41 (dd, J=8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.81분, MS (ESI) m/z: 247/249 (M+H)⁺.

[7428] 중간체 806B: 1-(2-아미노-6-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올

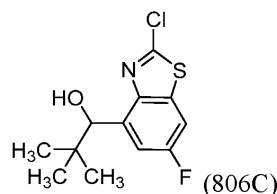


[7429]

[7430] 중간체 806A (50 mg, 0.202 mmol)를 THF (2024 μl) 중에 용해시켰다. NaH (8.90 mg, 0.223 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, BuLi (106 μl, 0.243 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 피발알데히드 (17.43 mg, 0.202 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 806B (0.064 g, 0.151 mmol, 75% 수율)를 수득하였다. 추가 정제 없이 60% 순도 혼합물로서 사용하였다.

[7431] LC-MS: 방법 H, RT = 0.56분, MS (ESI) m/z: 255.2 (M+H)⁺.

[7432] 중간체 806C: 1-(2-클로로-6-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[7433]

[7434] 염화구리 (II) (0.058 g, 0.434 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.052 ml, 0.434 mmol)를 MeCN (1.022 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 806B (0.065 g, 0.256 mmol)를 MeCN (1.533 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 1 N HCl로 세척하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 이스코에 의해 헥산 중 EtOAc의 0-100% 구배를 포함하는 12 g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 806C (0.008 g, 0.029 mmol, 11.43% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[7435] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 274.1 (M+H)⁺.

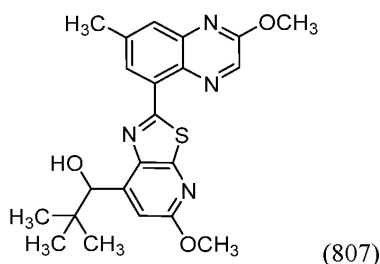
[7436] 실시예 806:

[7437] 중간체 I-9 (8.77 mg, 0.029 mmol) 및 중간체 806C (0.008 g, 0.029 mmol)를 DMF (0.292 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.432 mg, 1.753 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링 하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 20에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 806 (0.0032 g, 0.007 mmol, 24% 수율)을 수득하였다:

[7438] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.32 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 0.95 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.39 분, MS (ESI) m/z: 412.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 92% 순도.

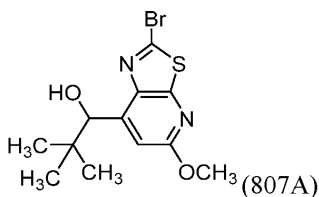
[7439] 실시예 807

[7440] 1-(5-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-7-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[7441]

[7442] 중간체 807A: 2-브로모-7-(디브로모메틸)-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘

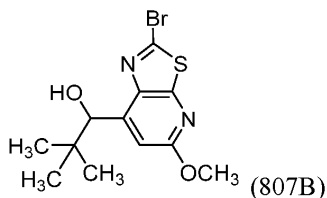


[7443]

[7444] 중간체 I-16 (0.250 g, 0.965 mmol)을 CCl₄ (3 mL) 중에 용해시키고, NBS (0.859 g, 4.82 mmol)를 첨가하고, 이어서 AIBN (0.048 g, 0.289 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 12시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 1 N HCl로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 807A (0.125 g, 0.300 mmol, 31%)를 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[7445] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 416.9 (M+H)⁺.

[7446] 중간체 807B: 1-(2-브로모-5-메톡시티아졸로[5,4-b]피리딘-7-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[7447]

[7448] 중간체 807A (0.125 g, 0.458 mmol)를 THF (4.58 ml) 중에 용해시키고, t-부틸 염화마그네슘 (0.267 g, 2.288 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 807B (0.034 g, 0.103 mmol, 22.43% 수율)를 수득하였다:

[7449] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1H), 4.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (d, J=8.4 Hz, 1H),

0.96 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.18분, MS (ESI) m/z: 331.0 (M+H)⁺.

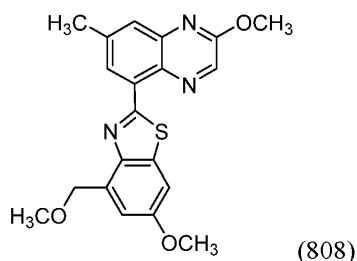
[7450] 실시예 807:

[7451] 중간체 I-9 (0.034 g, 0.115 mmol) 및 중간체 806B (0.038 g, 0.115 mmol)를 DMF (1.147 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (5.62 mg, 6.88 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 17분에 60에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 807 (13.7 mg, 0.032 mmol, 27.8% 수율)을 수득하였다:

[7452] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.53 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 425.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 99% 순도.

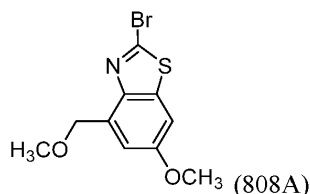
[7453] 실시예 808

[7454] 6-메톡시-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-4-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸



[7455]

[7456] 중간체 808A: 2-브로모-6-메톡시-4-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸



[7457]

[7458] 중간체 I-20D (0.100 g, 0.365 mmol)를 THF (3.65 ml) 중에 용해시키고, 수소화나트륨 (0.022 g, 0.547 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반되도록 하고, MeI (0.034 ml, 0.547 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 이스코에 의해 12 g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 808A (0.037 g, 0.129 mmol, 35.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[7459] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 287.9(M+H)⁺.

[7460] 실시예 808:

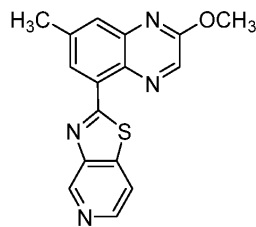
[7461] 중간체 I-9 (10 mg, 0.033 mmol) 및 중간체 808A (8.12 mg, 0.033 mmol)를 DMF (0.333 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.632 mg, 1.999 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 70에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 808 (0.0046 g, 0.012 mmol, 36% 수율)을 수득하였다:

[7462] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.14 (s,

1H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.31분, MS (ESI) m/z: 382.12 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

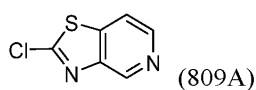
[7463] 실시예 809

[7464] 2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[4,5-c]피리딘



(809)

[7466] 중간체 809A: 2-클로로티아졸로[4,5-c]피리딘



(809A)

[7468] 염화구리 (II) (0.445 g, 3.31 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.669 ml, 5.62 mmol)를 MeCN (13.23 ml) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 티아졸로[4,5-c]피리딘-2-아민 (0.500 g, 3.31 mmol)을 MeCN (19.84 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이스코 상에서 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배에 의해 40 g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 809A (0.125 g, 0.733 mmol, 22.15% 수율)를 수득하였다.

[7469] LC-MS: 방법 H, RT = 0.51분, MS (ESI) m/z: 170.9 (M+H)⁺.

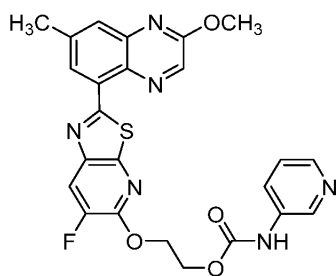
[7470] 실시예 809:

[7471] 중간체 I-9 (17.59 mg, 0.059 mmol) 및 중간체 809A (10 mg, 0.059 mmol)를 DMF (0.586 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (2.87 mg, 3.52 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 20에서 25% B)에 의해 정제하여 실시예 809 (1.3 mg, 4.22 μmol, 7.19% 수율)를 수득하였다:

[7472] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.41 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.86분, MS (ESI) m/z: 309.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

[7473] 실시예 810

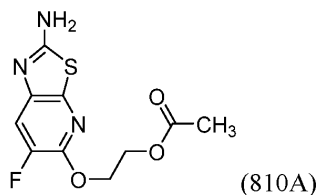
[7474] 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 피리딘-3-일카르바메이트



(810)

[7475]

[7476] 중간체 810A: 2-((2-아미노-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

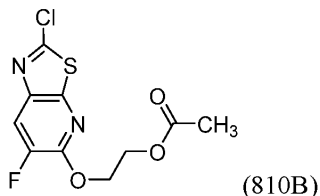


[7477]

[7478] 중간체 I-131A (1.394 g, 4.02 mmol)를 DMF (40.2 ml) 중에 용해시키고, Cs₂CO₃ (7.85 g, 24.10 mmol)을 첨가하고, 이어서 2-브로모에틸 아세테이트 (0.805 g, 4.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 12시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 810A (0.540 g, 1.991 mmol, 49.6% 수율)를 수득하였다.

[7479] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J=10.6 Hz, 1H), 5.16 (br. s., 2H), 4.64-4.57 (m, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.69분, MS (ESI) m/z: 272.1 (M+H)⁺.

[7480] 중간체 810B: 2-((2-클로로-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트



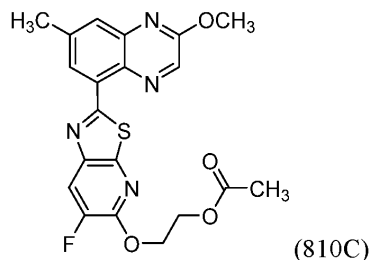
[7481]

[7482] 염화구리 (II) (0.455 g, 3.38 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.403 ml, 3.38 mmol)를 MeCN (7.96 ml) 중에 용해시키고, 혼합물을 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 810A (0.540 g, 1.991 mmol)를 MeCN (11.94 ml) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 1 N HCl로 세척하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이스코 상에서 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배에 의해 12 g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 810B (0.306 g, 1.053 mmol, 52.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7483] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

LC-MS: 방법 H, RT = 1.01분, MS (ESI) m/z: 291.0 (M+H)⁺.

[7484] 중간체 810C: 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트



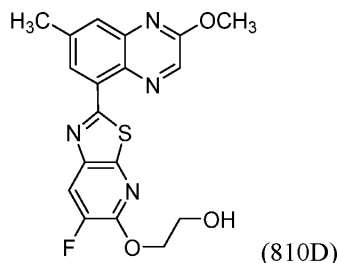
[7485]

[7486] 중간체 I-9 (20.65 mg, 0.069 mmol) 및 중간체 810B (20 mg, 0.069 mmol)를 DMF (0.688 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (3.37 mg, 4.13 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음,

밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 이스코 상에서 12 g 칼럼을 사용하여 DCM 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 810C (0.039 g, 0.055 mmol, 79% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7487] LC-MS: 방법 H, RT = 1.28분, MS (ESI) m/z: 428.9 (M+H)⁺.

[7488] 중간체 810D: 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에탄올

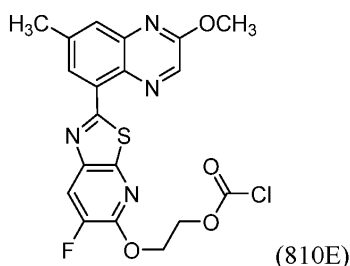


[7489]

[7490] THF (1mL) 및 MeOH 중 중간체 810C (0.039 g, 0.091 mmol)의 현탁액 (0.333 mL)에 실온에서 NaOH (0.273 mL, 0.273 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 810D (0.050 g, 0.129 mmol, 100% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[7491] LC-MS: 방법 H, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 386.9 (M+H)⁺.

[7492] 중간체 810E: 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[7493]

[7494] 실온에서 톨루엔 (0.456 mL, 0.647 mmol) 중 THF (5 mL) 중 중간체 810D (0.050 g, 0.129 mmol)에 15% 포스젠의 용액을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 제거하여 중간체 810E (0.058 g, 0.129 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 물질을 즉시 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[7495] LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z: 448.8 (M+H)⁺.

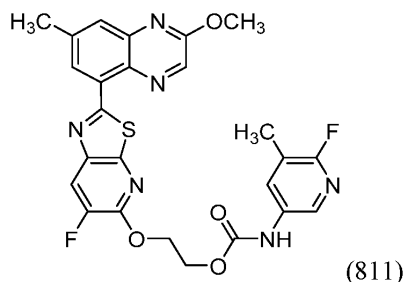
[7496] 실시예 810:

[7497] 피리딘-3-아민 (0.012 g, 0.129 mmol) 및 피리딘 (0.105 mL, 1.292 mmol)을 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 중간체 810E (0.058 g, 0.129 mmol)를 DCM 중 용액 (1 mL)로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이스코 상에서 헥산 중 0-100% EtOAc을 사용하여 12 g 칼럼 상에서 정제하였다. 반응 혼합물을 추가로 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 35에서 75% B, 75%에서 4분 유지시간)에 의해 정제하여 실시예 810 (0.0052 g, 10.06 μmol, 7.79% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[7498] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 2H), 7.33 (br. s., 1H), 4.79 (br. s., 2H), 4.57 (br. s., 2H), 4.10 (s, 3H), 2.64 (br. s., 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 507.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 98% 순도.

[7499] 실시예 811

[7500] 2-((6-플루오로-2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 (6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트



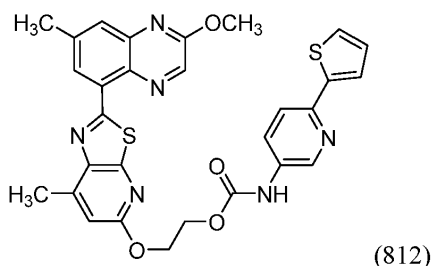
[7501]

[7502] DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 810E (7.5 mg, 0.017 mmol)의 용액에 6-플루오로-5-메틸피리딘-3-아민 (7.38 mg, 0.058 mmol)에 이어서 DIPEA (0.029 mL, 0.167 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH 0.2 mL로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 용해시키고, 여과하였다. 반응물을 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50에서 100% B, 100%에서 5분 유지 시간)에 의해 정제하여 실시예 811 (0.0052 g, 9.37 μ mol, 56.1% 수율)을 수득하였다:

[7503] LC-MS: 방법 H, RT = 1.22분, MS (ESI) m/z: 539.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도.

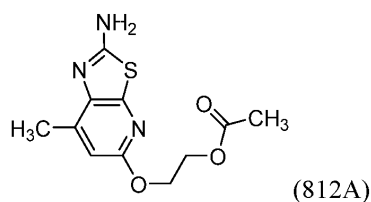
[7504] 실시예 812

[7505] 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 (6-(티오펜-2-일)피리딘-3-일)카르바메이트



[7506]

[7507] 중간체 812A: 2-((2-아미노-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

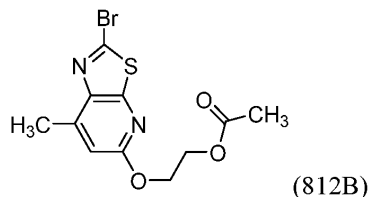


[7508]

[7509] 2-((2-아미노-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트 (0.050 g, 0.146 mmol)를 DMF 중에 용해시켰다. 2-브로모에틸 아세테이트 (0.058 g, 0.350 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.237 g, 0.729 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 이스코에 의해 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배를 갖는 24g 칼럼을 사용하여 정제하여 중간체 812A (0.044 g, 0.165 mmol, 56.5% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[7510] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.53-6.53 (m, 1H), 5.01 (br. s., 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 2.49 (d, J=0.7 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.72분, MS (ESI) m/z: 268.2 (M+H)⁺.

[7511] 중간체 812B: 2-((2-(2-브로모-7-메틸티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

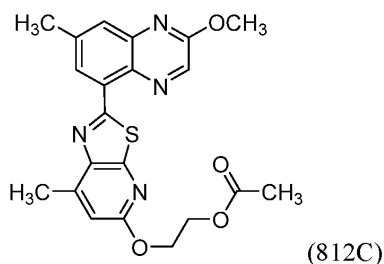


[7512]

[7513] 브로민화구리 (II) (0.063 g, 0.280 mmol) 및 t-부틸 니트라이트 (0.033 mL, 0.280 mmol)를 MeCN (0.658 mL) 중에 용해시키고, 10분 동안 교반되도록 하였다. 중간체 812A (0.044 g, 0.165 mmol)를 MeCN (0.988 mL) 중에 용해시키고, 구리 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 1 N HCl로 세척하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 중간체 812B (0.046 g, 0.139 mmol, 84% 수율)를 수득하였다:

[7514] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.69 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 2.63 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.07분, MS (ESI) m/z: 331.0 (M+H)⁺.

[7515] 중간체 812C: 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에틸 아세테이트

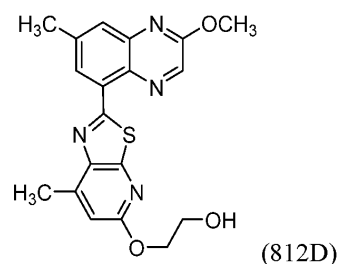


[7516]

[7517] 중간체 I-9 (0.042 g, 0.140 mmol) 및 중간체 812B (0.046 g, 0.140 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (6.86 mg, 8.40 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 mL, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응물을 이스코 상에서 24 g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배에 의해 정제하여 중간체 812C (0.021 g, 0.049 mmol, 35.4% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[7518] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.63 (dd, J=5.8, 3.6 Hz, 2H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 425.1 (M+H)⁺.

[7519] 중간체 812D: 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에탄올



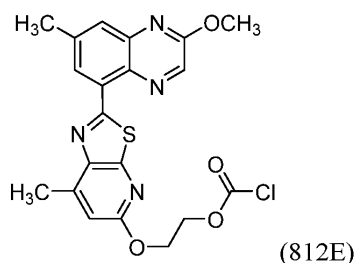
[7520]

[7521] THF (3mL) 및 MeOH 중 중간체 812C (0.143 g, 0.337 mmol)의 현탁액 (1mL)에 실온에서 NaOH (1.011 mL, 1.011 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 1N HCl로 희석하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 812D (0.120 g,

0.314 mmol, 93% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[7522] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.94-3.90 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.15분, MS (ESI) m/z: 383.9 (M+H)⁺.

[7523] 중간체 812E: 2-((2-(2-메톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-7-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-5-일)옥시)에틸 카르보노클로리데이트



[7524]

[7525] THF (3 mL) 중 중간체 812D (0.025 g, 0.065 mmol)의 용액에, 톨루엔 중 15% 포스겐 (0.231 mL, 0.327 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 중간체 812E (0.030 g, 0.067 mmol, 100% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[7526] LC-MS: 방법 H, RT = 1.35분, MS (ESI) m/z: 444.7 (M+H)⁺.

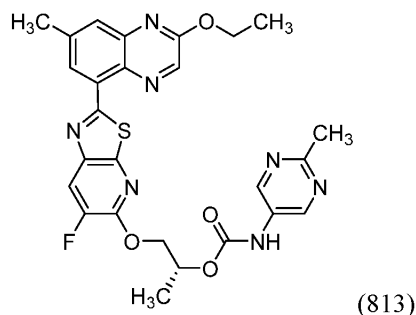
[7527] 실시예 812:

[7528] DCM (1 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 중간체 812E (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 6-(티오펜-2-일)피리딘-3-아민 (14.81 mg, 0.157 mmol)에 이어서 DIEA (0.079 mL, 0.450 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 55%에서 100% B)에 의해 정제하여 실시예 812 (0.0057 g, 5.61 μmol , 12.48% 수율)를 수득하였다:

[7529] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J=3.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.66 (br. s., 2H), 4.52 (br. s., 2H), 4.06 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.21분, MS (ESI) m/z: 585.5 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 97% 순도.

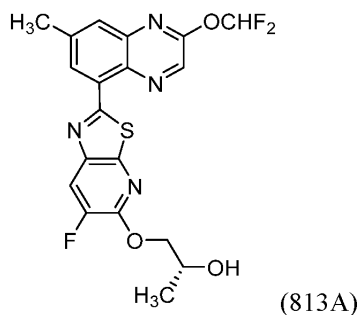
[7530] 실시예 813

[7531] (R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[7532]

[7533] 중간체 813A: (R)-1-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-올



[7534]

[7535]

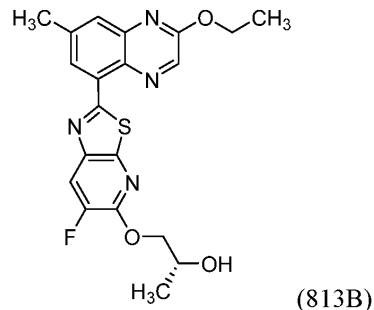
중간체 I-1(0.483 g, 1.903 mmol) 및 중간체 I-131 (0.500 g, 1.903 mmol)을 DMF (19.03 ml) 중에 용해시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.093 g, 0.114 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na_2CO_3 , 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이스코에 의해 헥산 중 0-70% EtOAc의 구배를 사용하여 120 g 칼럼 상에서 15분 동안 정제하여 중간체 813A (0.591 g, 1.354 mmol, 71.1% 수율)를 수득하였다:

[7536]

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.04 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.83-7.53 (m, 1H), 4.58 (dd, $J=10.7, 2.8$ Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 2.71 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.3$ Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.24분, MS (ESI) m/z : 437.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7537]

중간체 813B: (R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-올



[7538]

[7539]

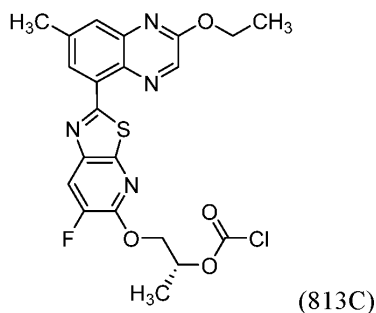
중간체 813A (0.035 g, 0.080 mmol)를 THF (2 ml) 중에 용해시키고, 소듐 에톡사이드 (0.040 ml, 0.080 mmol, EtOH 중 2 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 813B (0.030 g, 0.058 mmol, 80% 수율)를 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[7540]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.30분, MS (ESI) m/z : 415.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7541]

중간체 813C: (R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 카르보노클로리데이트



[7542]

[7543]

THF (3 mL) 중 중간체 813B (0.030 g, 0.058 mmol)의 용액에, 톨루엔 중 15% 포스겐 (0.511 mL, 0.724 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 제거하고, 샘플을 밤새 진공 하에 저장하여 중간체 813C (0.035 g, 0.066 mmol, 91% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7544]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.42분, MS (ESI) m/z: 477.1 (M+H)⁺.

[7545]

실시예 813:

[7546]

2-메틸피리미딘-5-아민 (13.73 mg, 0.126 mmol) 및 피리딘 (0.068 mL, 0.839 mmol)을 DCM (3 mL) 중에 용해시켰다. 중간체 813C (40 mg, 0.084 mmol)를 DCM 중 용액 (1 mL)로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이스코 상에서 12 g 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% EtOAc의 구배에 의해 정제하여 실시예 813 (0.0203 g, 0.035 mmol, 41.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[7547]

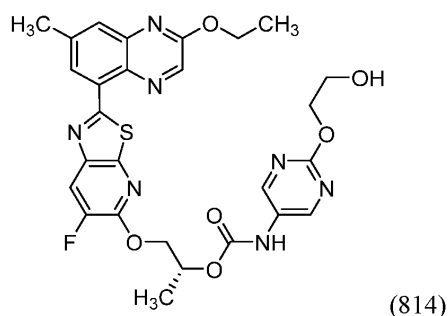
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.74 (br. s., 2H), 8.55 (t, J=2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.55 (br. s., 1H), 5.75 (dd, J=6.5, 3.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J=7.0 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.52 (d, J=1.5 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (d, J=1.5 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 550.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 95% 순도.

[7548]

실시예 814

[7549]

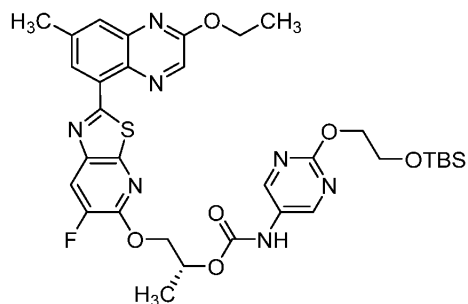
(R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트



[7550]

[7551]

중간체 814A: (R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-(2-히드록시에톡시)피리미딘-5-일)카르바메이트



(814A)

중간체 I-97 (16.95 mg, 0.063 mmol) 및 피리딘 (0.034 mL, 0.419 mmol)을 DCM (3 mL) 중에 용해시켰다. 중간체 813C (20 mg, 0.042 mmol)를 DCM 중 용액 (1 mL)로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

LC-MS: 방법 H, RT = 1.56분, MS (ESI) m/z: 710.3 (M+H)⁺.

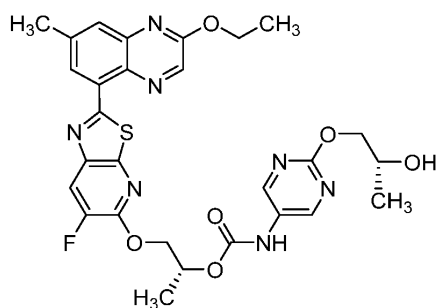
실시예 814:

중간체 814A (0.009 g, 0.013 mmol)를 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 90% MeOH, 10% 물, 0.1% TFA 2 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 19분에 50%에서 100% B, 6분 유지 시간)에 의해 정제하여 실시예 814 (7.7mg, 0.013 mmol, 100% 수율)를 수득하였다:

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.81-9.74 (m, 1H), 8.61-8.52 (m, 3H), 8.41 (br. s., 1H), 8.33 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.67 (br. s., 1H), 5.24 (br. s., 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.80 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.48 (q, J=6.8 Hz, 5H), 4.20 (d, J=5.2 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.45-1.38 (m, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.20분, MS (ESI) m/z: 596.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

실시예 815

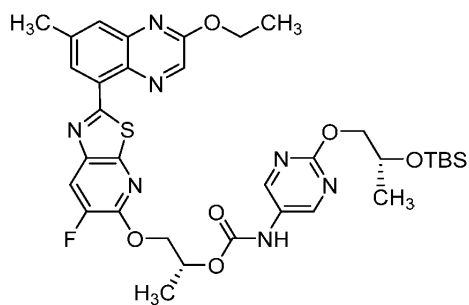
(R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시) 프로판-2-일 (2-((R)-2-히드록시프로폭시)피리미딘-5-일)카르바메이트



(815)

중간체 815A: (R)-1-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-플루오로티아졸로

[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)프로판-2-일 (2-((R)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시) 피리미딘-5-일)카르바메이트



(815A)

[7563]

[7564]

중간체 I-103 (0.020 g, 0.069 mmol) 및 피리딘 (0.051 mL, 0.629 mmol)을 DCM (2 mL) 중간체 813C (0.030 g 중에 용해시키고, 0.063 mmol)를 DCM 중 용액 (1 mL)로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이스코에 의해 24 g 칼럼을 사용하고, 헥산 over 15분 중 0-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 중간체 815A (28.3 mg, 0.039 mmol, 62.1% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[7565]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.08-9.05 (m, 2H), 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.87-5.73 (m, 1H), 5.28 (dd, J=6.6, 2.9 Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.54-1.48 (m, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.58분, MS (ESI) m/z: 724.0 (M+H)⁺.

[7566]

실시예 815:

[7567]

중간체 815A (0.0283 g, 0.039 mmol)를 THF (1 mL) 및 EtOH (1 mL) 중에 용해시켰다. 용액에 디옥산 중 4 M HCl (1 mL, 110 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 20분에 50%에서 100% B, 10분 유지 시간)에 의해 정제하여 실시예 815 (0.0145 g, 0.024 mmol, 60.8% 수율)를 수득하였다:

[7568]

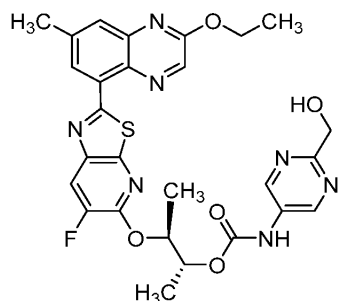
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.86-9.73 (m, 1H), 8.62-8.53 (m, 3H), 8.44 (br. s., 1H), 8.36 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.69 (br. s., 1H), 5.26 (br. s., 2H), 4.83 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 4H), 4.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.52-3.46 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.47-1.40 (m, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.23분, MS (ESI) m/z: 610.1 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

[7569]

실시예 816

[7570]

(2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 (2-(히드록시메틸)피리딘-5-일)카르바메이트

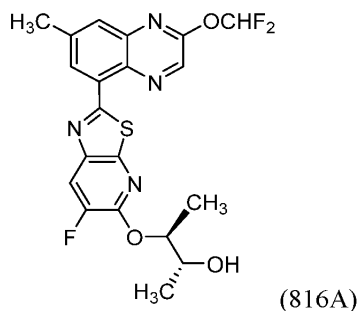


(816)

[7571]

[7572]

중간체 816A: (2R,3S)-3-((2-(2-(디플루오로메톡시)-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-올



[7573]

[7574]

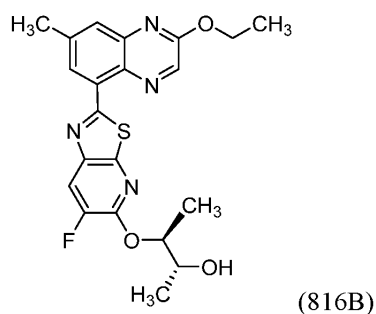
중간체 I-1(0.075 g, 0.285 mmol) 및 중간체 I-133 (0.082 g, 0.285 mmol)을 DMF (2.95 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.012 g, 0.018 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 이스코에 의해 헥산 중 EtOAc 0-100%의 구배를 사용하여 24 g 칼럼 상에서 15분 동안 정제하여 중간체 816A (0.050 g, 0.111 mmol, 37.6% 수율)를 수득하였다:

[7575]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.03 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.89-7.49 (m, 2H), 5.41 (dd, J=6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 2.49 (d, J=4.6 Hz, 1H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 451.1 (M+H)⁺.

[7576]

중간체 816B: (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-올



[7577]

[7578]

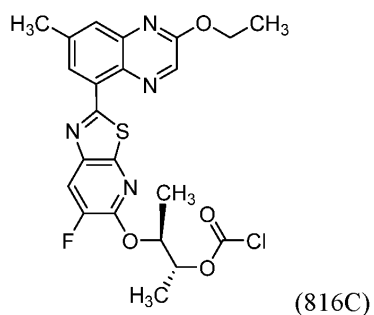
중간체 816A (0.100 g, 0.222 mmol)를 THF (2 ml) 중에 용해시키고, 소듐 에톡사이드 (0.111 ml, 0.222 mmol, EtOH 중 2 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 중간체 816B (0.090 g, 0.210 mmol, 95% 수율)를 수득하였다. 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[7579]

LC-MS: 방법 H, RT = 1.25분, MS (ESI) m/z: 429.1 (M+H)⁺.

[7580]

중간체 816C: (2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일 카르보노클로리데이트

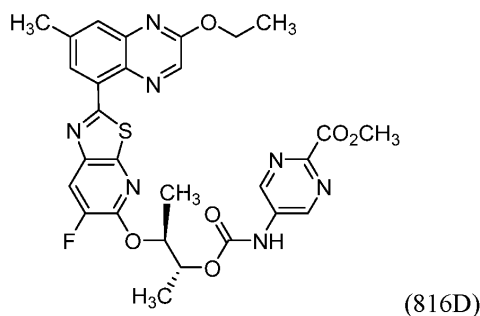


[7581]

[7582] 실온에서 톨루엔 (0.206 mL, 0.292 mmol) 중 THF (5 mL) 중 중간체 816B (0.025 g, 0.058 mmol)에 15% 포스겐의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 제거하고, 샘플을 진공 하에 밤새 저장하여, 중간체 816C (0.029 g, 0.053 mmol, 90% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7583] LC-MS: 방법 H, RT = 1.43분, MS (ESI) m/z: 490.0 (M+H)⁺.

[7584] 중간체 816D: 메틸 5-((((2R,3S)-3-((2-(2-에톡시-7-메틸퀴놀살린-5-일)-6-플루오로티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)옥시)부탄-2-일)옥시)카르보닐)아미노)피리미딘-2-카르복실레이트



[7585]

[7586] 메틸 5-아미노피리미딘-2-카르복실레이트 (10.29 mg, 0.067 mmol) 및 피리딘 (0.049 mL, 0.611 mmol)을 DCM (2 mL) 중간체 816C (0.030 g 중에 용해시키고, 0.061 mmol)를 DCM 중 용액 (1 mL)로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이스코에 의해 24 g 칼럼을 사용하고, 0-100% EtOAc over 15분으로 용리시키면서 정제하여 중간체 816D (24.6 mg, 0.040 mmol, 66.3% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[7587] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J=1.8 Hz, 3H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 5.31 (br. s., 1H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 5H), 1.17 (s, 3H), 0.07-0.11 (m, 6H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.27분, MS (ESI) m/z: 608.0 (M+H)⁺.

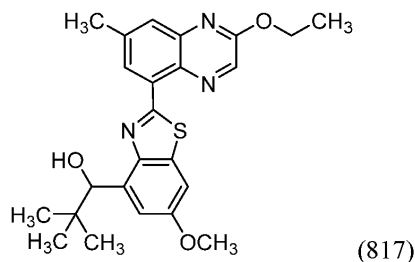
[7588] 실시예 816:

[7589] 중간체 816D (39 mg, 0.064 mmol)를 THF (1 mL)에 용매화시키고 -78°C로 냉각시켰다. 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (톨루엔 중 1 M) (0.193 mL, 0.193 mmol)를 냉각된 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1 M HCl 용액 1 mL로 킨칭하였다. 생성된 농후한 오렌지색 슬러지를 실온으로 해동되도록 하고, 용액이 유체 및 맑은 황색이 될 때까지 총 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, SiO₂ 겔의 패드를 통해 여과하여 알루미늄에이트를 제거하였다. 여과물을 농축시키고, 상기 기재된 것과 동일한 반응 조건에 재적용하였다. 이 제2 반응 혼합물을 포화 로셀 염으로 킨칭하고, 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc 3x로 역추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 22분에 50%에서 100% B, 5분 유지 시간)에 의해 정제하여 실시예 816 (0.0078 g, 0.013 mmol, 20.97% 수율)를 수득하였다:

[7590] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 2H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.68 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 6H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.98분, MS (ESI) m/z: 580.0 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 100% 순도.

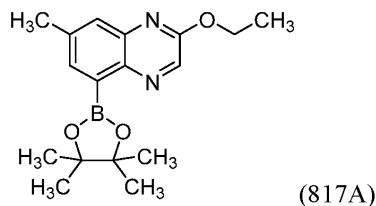
[7591] 실시예 817

[7592] 1-(2-(2-에톡시-7-메틸퀴녹살린-5-일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-4-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[7593]

[7594] 중간체 817A: 2-에톡시-7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 퀴녹살린



[7595]

[7596] 밀봉된 튜브에서, 중간체 661F (290 mg, 1.086 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (551 mg, 2.171 mmol), 및 아세트산칼륨 (213 mg, 2.171 mmol)를 1,4-디옥산 (5 mL) 중에서 혼합하였다. 버블링 아르곤으로 10분 동안 탈기한 후, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (44.3 mg, 0.054 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 120℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 상에 로딩하고, 이스코 (40g 칼럼, 18분)에 의해 정제하여 중간체 817A (0.311 g, 0.990 mmol, 91% 수율 중 0-50% EtOAc/헥산)를 수득하였다:

[7597] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.47 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.26 (br. s., 3H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H). LC-MS: 방법 H, RT = 0.94분,

[7598] MS (ESI) m/z: 233.0 (M+H)⁺ (보론산의 질량).

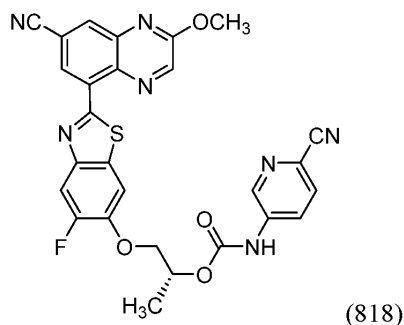
[7599] 실시예 817:

[7600] 중간체 817A (10 mg, 0.032 mmol) 및 중간체 628A (9.10 mg, 0.032 mmol)를 DMF (1 ml) 중에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ 부가물 (1.560 mg, 1.910 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 버블링 하여 탈기하였다. Na₂CO₃, 3 M 수용액 (0.100 ml, 0.300 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 90℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC (방법 D, 25분에 45%에서 80% B, 7분 유지 시간)에 의해 정제하여 실시예 817 (4.5 mg, 9.87 μmol, 31.0% 수율)을 수득하였다:

[7601] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.41 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 4.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H). LC-MS: 방법 H, RT = 1.39분, MS (ESI) m/z: 438.2 (M+H)⁺. 분석용 HPLC 방법 B: 96% 순도.

[7602] 실시예 818

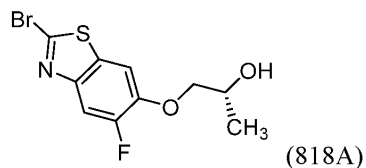
[7603] (R)-1-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트



[7604]

[7605]

중간체 818A (R)-1-((2-브로모-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-올



[7606]

[7607]

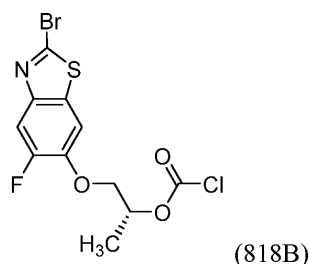
교반용 막대가 충전된 플라스크에, 중간체 I-60 (215 mg, 0.867 mmol)을 (R)-2-메틸옥시란 (1 mL, 0.867 mmol) 중에 현탁시켰다. 탄산칼륨 (144 mg, 1.040 mmol)을 첨가하고, 이어서 테트라부틸암모늄 브로마이드 (335 mg, 1.040 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 다음 날에, 반응 혼합물을 DCM 20 mL를 첨가함으로써 희석하고, 실리카 겔을 첨가하였다. 용매를 회전증발기로 제거하고, 샘플을 이스코 (24 g 실리카 겔 칼럼, 0-60% EtOAc/헥산) 상에 건조 로딩하였다. 목적 분획을 수집하고 용매를 제거하여 중간체 818A (245.4 mg, 0.802 mmol, 92% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[7608]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 4.96 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 1.18 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -133.79 (s, 1F); LC-MS: 방법 E, RT = 0.85분, MS (ESI) m/z : 306.0, 308.0 ($M+H$) $^+$.

[7609]

중간체 818B: (R)-1-((2-브로모-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 카르보노클로리데이트



[7610]

[7611]

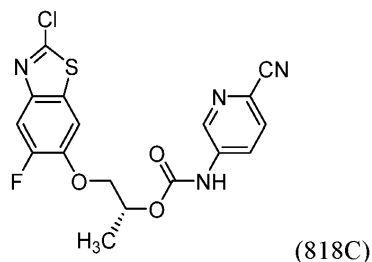
중간체 818A (110 mg, 0.359 mmol)를 THF (5 mL) 중에 N_2 하에 용해시켰다. 톨루엔 용액 중 포스젠 (2.56 mL, 3.59 mmol, 15wt%)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 용매를 회전증발기로 제거하고, 잔류물을 HVAC에서 30분 동안 건조시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[7612]

LC-MS: 방법 E, RT = 1.08분, MS (ESI) m/z : 365.0, 366.9 ($M+H$) $^+$.

[7613]

중간체 818C: (R)-1-((2-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (6-시아노피리딘-3-일)카르바메이트



[7614]

[7615]

중간체 818B (66 mg, 0.179 mmol)를 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 5-아미노피콜리노니트릴 (85 mg, 0.716 mmol)과 혼합하였다. 무수 피리딘 (0.072 mL, 0.895 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반 되도록 하였다. 용매를 회전증발기로 제거하고, 잔류물을 이스코 칼럼 (24g 실리카 겔, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, 용매를 제거하여 중간체 818C (59 mg, 0.145 mmol, 81% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[7616]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.01-7.87 (m, 3H), 5.26 (td, J=6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.23 (dd, J=11.0, 6.2 Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -133.72 (s, 1F); LC-MS: 방법 E, RT = 0.97분, MS (ESI) m/z: 407.0 (M+H) $^+$.

[7617]

실시예 818:

[7618]

교반용 막대가 충전된 바이알에, 중간체 818C (14 mg, 0.034 mmol)를 1,4-디옥산 (1 mL) 중 중간체 I-38 (12.7 mg, 0.041 mmol)과 혼합하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (2.81 mg, 3.44 μmol)을 첨가하고, 이어서 Na_2CO_3 (0.5 mL, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 $^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 mL x2)로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 합하고, 회전증발기로 농축시켰다. 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 정제용 HPLC, 방법 B에 의해 정제하여 실시예 818 (3.8 mg, 0.007 mmol, 20% 수율)을 표제 화합물로서 수득하였다.

[7619]

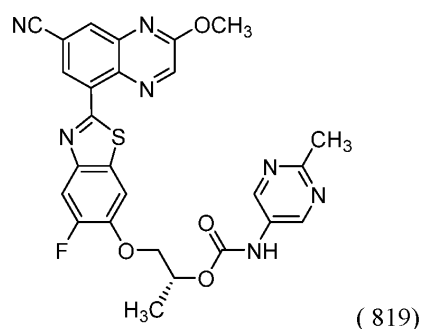
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 5.29 (br. s., 1H), 4.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=10.7, 5.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.26분, MS (ESI) m/z: 556.15 (M+H) $^+$.

[7620]

실시예 819

[7621]

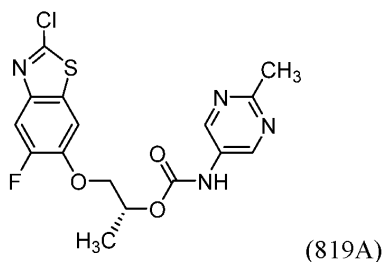
(R)-1-((2-(7-시아노-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[7622]

[7623]

중간체 819A: (R)-1-((2-(7-클로로-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)프로판-2-일 (2-메틸피리미딘-5-일)카르바메이트



[7624]

[7625]

중간체 819A를 5-아미노피콜리노니트릴 대신에 2-메틸피리미딘-5-아민을 사용하여 중간체 818C에 기재된 방법에 의해 합성하였다.

[7626]

LC-MS: 방법 E, RT = 0.86분, MS (ESI) m/z: 397.1 (M+H)⁺.

[7627]

실시예 819:

[7628]

실시예 819 (2.2 mg, 0.004 mmol, 16% 수율)를 실시예 818에 기재된 방법을 사용하여 중간체 819A (9.0 mg, 0.023 mmol)로부터 제조하였다.

[7629]

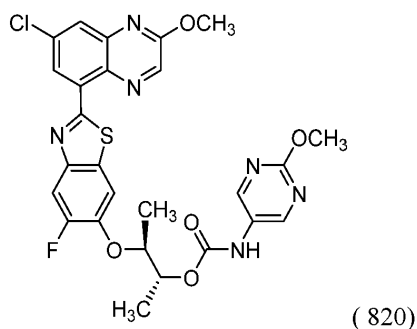
LC-MS: 방법 L, RT = 2.03분, MS (ESI) m/z: 546.10 (M+H)⁺.

[7630]

실시예 820

[7631]

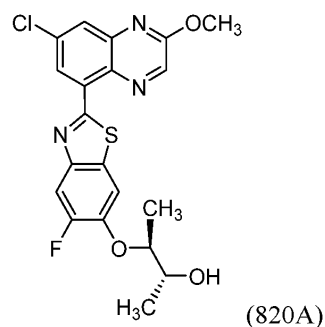
(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (2-메톡시피리미딘-5-일)카르바메이트



[7632]

[7633]

중간체 820A: (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-올



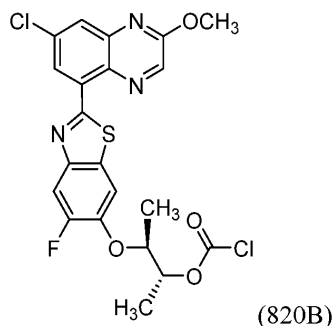
[7634]

[7635]

교반용 막대가 충전된 바이알에서 중간체 I-72A (228 mg, 0.713 mmol)를 1,4-디옥산 (5 mL) 중 중간체 I-28 (170 mg, 0.713 mmol)과 혼합하였다. Na_2CO_3 (2 mL, 4.00 mmol)을 첨가하고, 이어서 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (29.1 mg, 0.036 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 30 mL 및 물 20 mL를 첨가하여 희석하였다. 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (20 mL x2)로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬 (40 g 실리카 겔 칼럼, 0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하였다. 용매를 제거하여 중간체 820A (296 mg, 0.682 mmol, 96% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[7636] LC-MS: 방법 E, RT = 1.09분, MS (ESI) m/z: 434.1 (M+H)⁺.

[7637] 중간체 820B: (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 카르보노클로리데이트



[7638]

[7639] 중간체 820A (0.290 g, 0.668 mmol)를 무수 THF (7 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 포스겐 (4.77 mL, 6.68 mmol, 톨루엔 중 15wt%)로 밤새 처리하였다. 다음 날에, LCMS는 깨끗한 반응을 나타내었다. 이어서, 용매를 회전증발기로 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 1시간 동안 건조시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[7640] LC-MS: 방법 E, RT = 1.34분, MS (ESI) m/z: 496.1 (M+H)⁺.

[7641] 실시예 820:

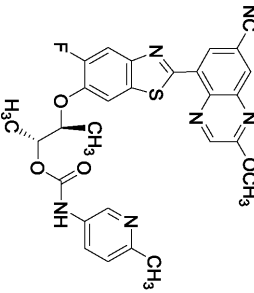
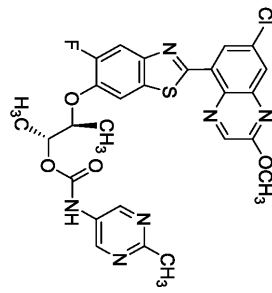
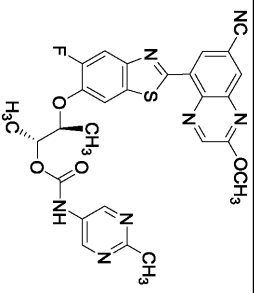
[7642] 교반용 막대가 충전된 둥근 바닥 플라스크에, 중간체 820B (60 mg, 0.121 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 2-메톡시피리미딘-5-아민 (60.5 mg, 0.484 mmol)과 혼합하였다. 피리딘 (0.049 mL, 0.604 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 회전증발기로 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에 로딩하고, CC (40g 실리카 겔, 0-100% EtOAc/헥산 구배)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 제거하고, 동결 건조시켜 실시예 820 (55.8 mg, 0.093 mmol, 77% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

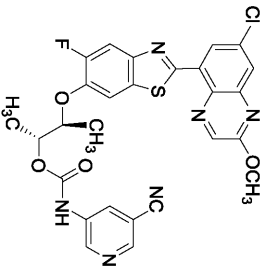
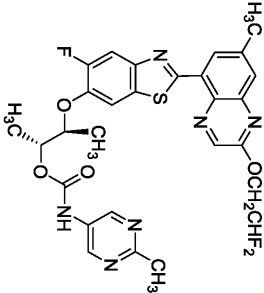
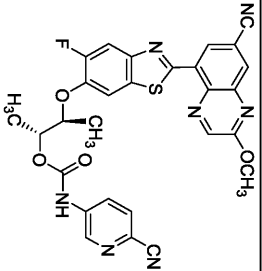
[7643] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.69-9.87 (1 H, m), 8.82 (1 H, s), 8.63 (1 H, d, J=2.42 Hz), 8.61 (1 H, br. s.), 8.08 (1 H, d, J=2.42 Hz), 8.06 (1 H, d, J=8.14 Hz), 8.00 (1 H, d, J=11.44 Hz), 5.09 (1 H, dd, J=6.60, 2.64 Hz), 4.82 (1 H, dd, J=6.38, 2.86 Hz), 4.10 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.57 (1 H, s), 1.36-1.42 (6 H, m);

[7644] ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -132.98 (1 F, s); LC-MS: 방법 G, RT = 1.14분, MS (ESI) m/z: 585.1 (M+H)⁺.

[7645] 실시예 821 내지 830

[7646] 하기 추가의 실시예를 실시예 820 및 상기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 상응한 퀴녹살린 보론산 및 아닐린 중간체로부터 제조하고, 단리하고, 특징화하였다.

823		559.2	1.90/L	¹ H NMR (500 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 9.78 (1 H, br. s.), 8.85 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 8.48 (1 H, br. s.), 8.45 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, <i>J</i> =7.93 Hz), 7.92 (1 H, d, <i>J</i> =11.29 Hz), 7.75 (1 H, br. s.), 7.15 (1 H, d, <i>J</i> =8.24 Hz), 5.10 (1 H, d, <i>J</i> =6.41 Hz), 4.79 (1 H, d, <i>J</i> =3.97 Hz), 4.09 (3 H, s), 2.36 (3 H, s), 1.39 (6 H, dd, <i>J</i> =11.29, 6.41 Hz)
824		569.0	1.26/E	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 9.93 (1 H, br. s.), 8.84 (1 H, s), 8.72 (2 H, br. s.), 8.64 (1 H, d, <i>J</i> =2.42 Hz), 8.09 (1 H, d, <i>J</i> =2.42 Hz), 8.07 (1 H, d, <i>J</i> =8.36 Hz), 8.01 (1 H, d, <i>J</i> =11.44 Hz), 5.11 (1 H, dd, <i>J</i> =6.49, 2.75 Hz), 4.77-4.93 (1 H, m), 4.10 (3 H, s), 2.51-2.52 (3 H, m), 1.39 (6 H, dd, <i>J</i> =6.49, 3.41 Hz). ¹⁹ F NMR (376 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm -132.97 (1 F, s)
825		560.2	2.11/L	¹ H NMR (500 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 9.95 (1 H, br. s.), 8.94 (1 H, s), 8.84 (1 H, s), 8.71 (2 H, br. s.), 8.53 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, <i>J</i> =8.24 Hz), 7.99 (1 H, d, <i>J</i> =11.60 Hz), 5.10 (1 H, d, <i>J</i> =6.41 Hz), 4.83 (1 H, d, <i>J</i> =5.19 Hz), 4.11 (3 H, s), 2.50 (3 H, s), 1.39 (6 H, t, <i>J</i> =6.26 Hz)

826		579.1	1.15/E	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 10.26 (1 H, s), 8.83 (1 H, s), 8.81 (1 H, s), 8.64 (1 H, d, <i>J</i> =2.20 Hz), 8.60 (1 H, s), 8.23 (1 H, br. s.), 8.06-8.12 (2 H, m), 8.01 (1 H, d, <i>J</i> =11.44 Hz), 5.12 (1 H, d, <i>J</i> =6.82 Hz), 4.85 (1 H, s), 4.11 (3 H, s), 1.40 (6 H, d, <i>J</i> =6.60 Hz) ¹⁹ F NMR (376 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm -132.95 (1 F, s)
827		599.1	0.90/J	¹ H NMR (500 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 9.85-10.06 (1 H, m), 8.80 (1 H, s), 8.72 (2 H, br. s.), 8.57 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, <i>J</i> =8.24 Hz), 7.93 (1 H, d, <i>J</i> =11.29 Hz), 7.81 (1 H, s), 6.39-6.65 (1 H, m), 5.10 (1 H, dd, <i>J</i> =6.56, 2.29 Hz), 4.68-4.89 (3 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.54 (3 H, s), 1.38 (6 H, t, <i>J</i> =5.65 Hz)
828		570.20	2.36/L	¹ H NMR (500 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 8.85 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 8.66 (1 H, br. s.), 8.45 (1 H, s), 8.00 (2 H, d, <i>J</i> =7.93 Hz), 7.82-7.95 (2 H, m), 5.09 (1 H, d, <i>J</i> =6.41 Hz), 4.81 (1 H, d, <i>J</i> =4.27 Hz), 4.06 (3 H, s), 1.37 (7 H, t, <i>J</i> =5.34 Hz)

829		579.15	2.69/M	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.40 (1 H, s), 8.66-8.77 (2 H, m), 8.51 (1 H, d, <i>J</i> =2.14 Hz), 7.85-8.12 (5 H, m), 5.13 (1 H, dd, <i>J</i> =6.41, 2.14 Hz), 4.84 (1 H, d, <i>J</i> =3.97 Hz), 4.06 (3 H, s), 1.35-1.45 (6 H, m)
830		612.2	2.69/G	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 8.16-7.83 (m, 5H), 5.12 (dd, <i>J</i> =6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.41 (dd, <i>J</i> =6.5, 2.8 Hz, 6H)

[7650]

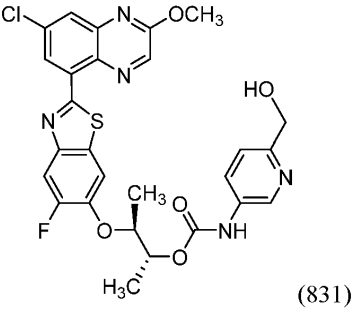
[7651]

[7652]

실시예 831
(2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(히드록시 메틸)피리딘-3-일)카르바메이트

[7653]

[7654]



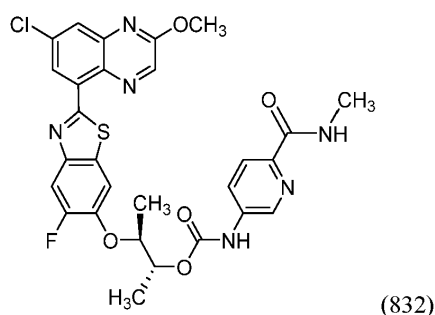
실시예 830 (10 mg, 0.016 mmol)을 무수 THF (1 mL) 중에 용해시키고, N₂의 분위기 하에 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, DIBAL-H (0.082 mL, 0.082 mmol)를 적가하였다. -78℃에서 2분 동안 교반한 후, 적색빛 용액을 실온

으로 해동되도록 하였다. 다음에, 포화 로셀 염 용액 1 mL를 첨가하여 반응을 켜고, 용액이 황색으로 되돌았다. 반응 혼합물을 3시간 동안 격렬하게 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl (수성)로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC, 방법 D에 의해 정제하여 실시예 831 (2.4 mg, 0.004 mmol, 24% 수율)을 표제 화합물로서 수득하였다.

[7655] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.81 (1 H, br. s.), 8.64 (1 H, s), 8.50 (1 H, br. s.), 8.44 (1 H, s), 7.77-8.03 (4 H, m), 7.34 (1 H, d, J=8.54 Hz), 5.36-5.45 (1 H, m), 5.10 (1 H, d, J=5.19 Hz), 4.76 (1 H, br. s.), 4.45 (2 H, d, J=5.19 Hz), 4.03 (3 H, s), 1.38 (6 H, dd, J=12.36, 6.26 Hz); ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -132.94 (1 F, s.); LC-MS: 방법 L, RT = 2.24분, MS (ESI) m/z: 584.25 (M+H)⁺.

[7656] 실시예 832

[7657] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트



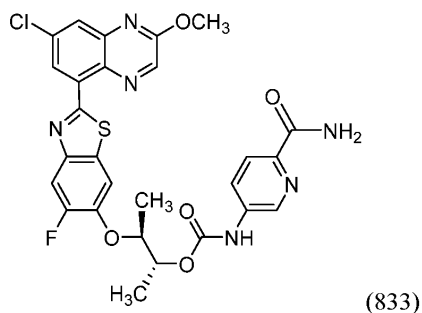
[7658]

[7659] 실시예 830 (8 mg, 0.013 mmol)이 충전된 바이알에 THF (0.4 mL)에 이어서 메틸아민 (0.6 mL, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DMF 중에 재용해시킨 후, 정제용 HPLC, 방법 D에 의해 정제하여 실시예 832 (4.9 mg, 0.008 mmol, 59% 수율)를 표제 화합물로서 수득하였다.

[7660] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.11 (1 H, br. s.), 8.61 (1 H, br. s.), 8.54 (1 H, d, J=4.58 Hz), 8.43 (1 H, s), 7.61-8.11 (6 H, m), 5.11 (1 H, d, J=6.10 Hz), 4.83 (1 H, d, J=6.10 Hz), 4.03 (3 H, s), 2.75 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.40 (6 H, dd, J=8.85, 7.02 Hz); ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -132.95 (1 F, br. s.); LC-MS: 방법 L, RT = 2.57분, MS (ESI) m/z: 611.15 (M+H)⁺.

[7661] 실시예 833

[7662] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-카르바모일피리딘-3-일)카르바메이트



[7663]

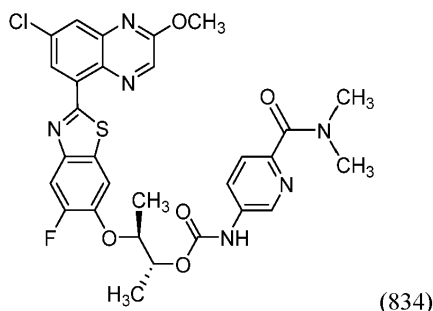
[7664] 실시예 830 (8 mg, 0.013 mmol)을 THF (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 메탄올 중 NH₃ (2 mL, 14.00 mmol) (7N)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 60℃에서 20시간 동안 가열하였다. 다음 날에, 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC, 방법 D에 의해 정제하여 실시예 833 (4.5 mg, 0.007 mmol, 55% 수율)을 표제 화합물로서 수

특하였다.

[7665] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.16 (1 H, br. s.), 8.50-8.70 (2 H, m), 8.39 (1 H, br. s.), 7.75-8.09 (6 H, m), 7.43 (1 H, br. s.), 5.12 (1 H, d, $J=6.10$ Hz), 4.78 (1 H, d, $J=4.58$ Hz), 4.01 (3 H, s), 1.33-1.46 (6 H, m); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -132.98 (1 F, br. s.); LC-MS: 방법 L, RT = 2.50분, MS (ESI) m/z : 597.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7666] 실시예 834

[7667] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(디메틸카르바모일)피리딘-3-일)카르바메이트



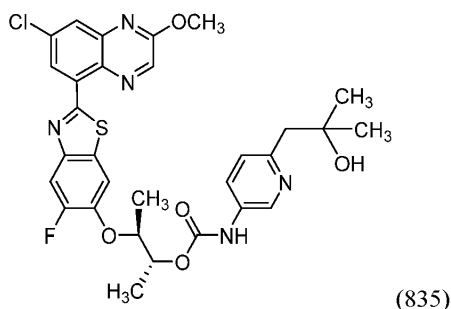
[7668]

[7669] 실시예 830 (8 mg, 0.013 mmol)이 충전된 바이알에 THF (0.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃로 냉각시키고, 염화마그네슘 (6.22 mg, 0.065 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반되도록 한 후, 디메틸아민 (0.196 mL, 0.392 mmol)을 첨가하였다. 빙조를 종료되게 하고, 반응 혼합물 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 DMF 중에 용해시켰다. 나머지 고체를 여과에 의해 제거하고, 생성된 용액을 정제용 HPLC, 방법 D에 의해 정제하여 실시예 834 (0.8 mg, 0.001 mmol, 10% 수율)를 표제 화합물로서 수득하였다.

[7670] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.07 (1 H, br. s.), 8.80 (1 H, s), 8.60 (2 H, d, $J=2.48$ Hz), 8.03-8.10 (2 H, m), 7.92-8.02 (2 H, m), 7.52 (1 H, d, $J=8.53$ Hz), 5.13 (1 H, dd, $J=6.60$, 2.75 Hz), 4.83 (1 H, dd, $J=6.33$, 2.75 Hz), 4.09 (3 H, s), 2.96 (6 H, d, $J=6.33$ Hz), 1.40 (6 H, dd, $J=6.33$, 5.23 Hz); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -138.05 (1 F, br. s.); LC-MS: 방법 L, RT = 2.52분, MS (ESI) m/z : 625.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7671] 실시예 835

[7672] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시-2-메틸프로필)피리딘-3-일)카르바메이트



[7673]

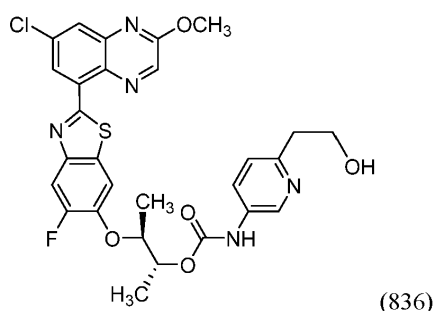
[7674] 1-(5-아미노피리딘-2-일)-2-메틸프로판-2-올 (2.95 mg, 0.018 mmol)을 DCM (0.5 mL) 중에 용해시키고, 피리딘 (1.955 μl , 0.024 mmol)을 첨가하였다. DCM (0.5 mL) 중 중간체 820B (8 mg, 0.016 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날에, 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용

HPLC, 방법 D에 의해 정제하여 실시예 835 (6.8 mg, 0.010 mmol, 63% 수율)를 수득하였다.

[7675] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.76 (1 H, br. s.), 8.65 (1 H, s), 8.49 (1 H, br. s.), 8.46 (1 H, d, $J=2.14$ Hz), 7.94 (1 H, d, $J=8.24$ Hz), 7.92 (1 H, d, $J=2.14$ Hz), 7.87 (1 H, d, $J=11.60$ Hz), 7.75 (1 H, br. s.), 7.19 (1 H, d, $J=8.24$ Hz), 5.09 (1 H, dd, $J=6.41, 2.75$ Hz), 4.77 (1 H, dd, $J=6.26, 2.59$ Hz), 4.04 (3 H, s), 3.53 (1 H, s), 2.72 (2 H, s), 1.38 (6 H, dd, $J=12.66, 6.56$ Hz), 1.02 (6 H, s); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -132.92 (1 F, br. s.); LC-MS: 방법 L, RT = 2.29분, MS (ESI) m/z : 626.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7676] 실시예 836

[7677] (2R,3S)-3-((2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-5-플루오로벤조[d]티아졸-6-일)옥시)부탄-2-일 (6-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일)카르바메이트



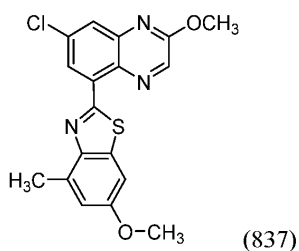
[7678]

[7679] 중간체 I-93 (7.83 mg, 0.031 mmol)을 DCM (0.5 mL) 중에 용해시키고, 피리딘 (3.42 μl , 0.042 mmol)을 첨가하였다. 이어서, DCM (0.5 mL) 중 중간체 820B (14 mg, 0.028 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 다음 날에, TBAF (0.282 mL, 0.282 mmol) 용액을 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, HCl (0.071 mL, 0.282 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 회전증발기로 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC, 방법 D에 의해 정제하여 실시예 836 (4.8 mg, 0.008 mmol, 27% 수율)을 수득하였다.

[7680] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (1 H, br. s.), 8.64 (1 H, s), 8.49 (1 H, br. s.), 8.45 (1 H, s), 7.93 (1 H, d, $J=8.24$ Hz), 7.91 (1 H, s), 7.85 (1 H, d, $J=11.60$ Hz), 7.71-7.79 (1 H, m), 7.18 (1 H, d, $J=8.54$ Hz), 5.09 (1 H, d, $J=6.41$ Hz), 4.76 (1 H, d, $J=5.80$ Hz), 4.03 (3 H, s), 3.66 (1 H, t, $J=6.71$ Hz), 3.56 (1 H, d, $J=2.75$ Hz), 2.77 (2 H, t, $J=6.71$ Hz), 1.37 (7 H, dd, $J=13.43, 6.41$ Hz); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -132.95 (1 F, br. s.); LC-MS: 방법 L, RT = 2.19분, MS (ESI) m/z : 598.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[7681] 실시예 837

[7682] 2-(7-클로로-2-메톡시퀴놀살린-5-일)-6-메톡시-4-메틸벤조[d]티아졸



[7683]

[7684] 교반용 막대가 충전된 바이알에서, 중간체 I-28 (17 mg, 0.053 mmol)을 1,4-디옥산 (1 mL) 중에 용해시키고, 2-브로모-6-메톡시-4-메틸벤조 [d]티아졸 (17.80 mg, 0.069 mmol)과 함께 혼합하였다. Na_2CO_3 (1 mL, 2.0 mmol)을 첨가하고, 이어서 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (4.33 mg, 5.30 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 20 mL 및 물 20 mL를 첨가함으로써 희석하

였다. 진탕 및 분리 후, 유기 상을 Na_2SO_4 에 통과시키고, 회전증발기로 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC, 방법 D에 의해 정제하여 실시예 837 (2.0 mg, 0.005 mmol, 10% 수율)을 수득하였다.

[7685]

^1H NMR (500MHz, CDCl_3 -d) δ 8.80 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); LC-MS: 방법 L, RT = 2.934분, MS (ESI) m/z : 372.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.