



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년03월17일
(11) 등록번호 10-1375406
(24) 등록일자 2014년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/32 (2006.01) C07F 9/40 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7002414
(22) 출원일자(국제) 2009년07월03일
심사청구일자 2012년03월14일
(85) 번역문제출일자 2009년02월05일
(65) 공개번호 10-2009-0027762
(43) 공개일자 2009년03월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/072708
(87) 국제공개번호 WO 2008/005964
국제공개일자 2008년01월10일
(30) 우선권주장
11/769,964 2007년06월28일 미국(US)
60/818,912 2006년07월06일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02004013139 A1
EP1074556 A
전체 청구항 수 : 총 16 항

(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
료노, 데니스 이.
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 매리온 로드 웨스
트 28
첵, 피터 티.더블유.
미국 08534 뉴저지주 펜닝톤 펜닝톤-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이귀동, 양영준

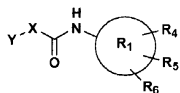
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 글루코키나제 활성화제로서 포스포네이트 및 포스피네이트 화합물

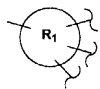
(57) 요약

포스포네이트 및 포스피네이트 활성화제이고, 따라서 당뇨병 및 관련 질환을 치료하는 데 유용한, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 제공된다;

<화학식 I>



<화학식 II>



(식 중, 화학식 II는 헤테로아릴 고리이고; R₄는 -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-PO(OR₇)(OR₈), -(CH₂)_nZ-(CH₂)_m-PO(OR₇)R₉, -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-OPO(OR₇)R₉, -(CH₂)_nZ-(CH₂)_m-OPO(R₉)(R₁₀) 또는 -(CH₂)_nZ-(CH₂)_m-PO(R₉)(R₁₀)이고; R₅ 및 R₆은 H, 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고; Y는 R₇(CH₂)_s이거나 또는 존재하지 않고; X, n, Z, m, R₄, R₅, R₆, R₇ 및 s는 본원에서 정의된 바와 같음).

상기 화합물을 사용하여 당뇨병 및 관련 질환을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

(72) 발명자

볼턴, 스콧 에이.

미국 08534 뉴저지주 펜닝톤 펜닝톤-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

첸, 셴 에스.

미국 08534 뉴저지주 펜닝톤 펜닝톤-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

시, 안

미국 08534 뉴저지주 펜닝톤 펜닝톤-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

멍, 웨이

미국 08534 뉴저지주 펜닝톤 펜닝톤-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

티노, 요셉 에이.

미국 08534 뉴저지주 펜닝톤 펜닝톤-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

장, 하오

미국 08534 뉴저지주 펜닝톤 펜닝톤-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

술스키, 리차드 비.

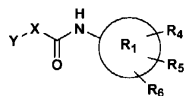
미국 08534 뉴저지주 펜닝톤 펜닝톤-로키 힐 로드
311 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 그의 모든 입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

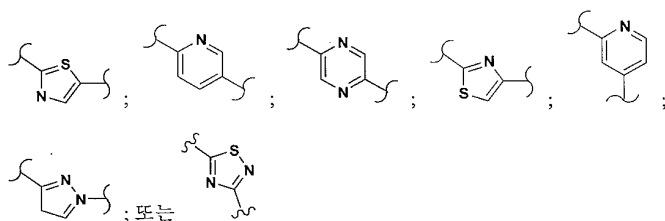
<화학식 I>



식 중,

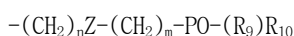
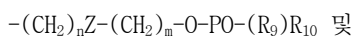
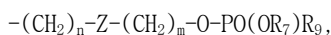
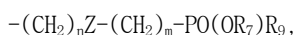
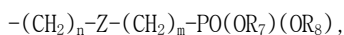
R₁은 R₄로 치환되고 1 또는 2개의 치환기 R₅ 및 R₆으로 임의 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴은

헤테로아릴기를 —C(=O)—NH— 에 연결하는 원자와 인접한 질소 원자를 갖고, 여기서 상기 헤테로아릴은



이고;

R₄는



으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₇ 및 R₈은 동일하거나 상이하고, 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₇ 및 R₈은 고리로 고리화될 수 있고;



여기서 q = 1-3

R₉ 및 R₁₀은 동일하거나 상이하고, 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

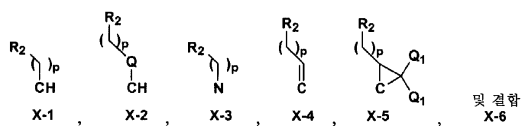
Z는 결합, 알킬렌, 알케닐렌, S 및 SO₂로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬렌 또는 알케닐렌은 히드록실 또는 알콕시로 임의 치환될 수 있고;

m은 0, 1 또는 2이되, 단, Z가 S 또는 SO₂인 경우, m은 1 또는 2이고;

n은 1 또는 2이고;

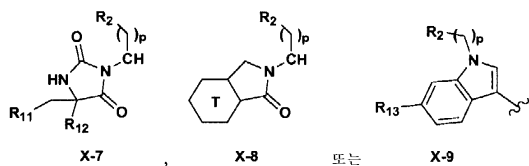
R₅ 및 R₆은 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 할로젠 및 카르복시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 존재하지 않고;

X는



으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y가 존재하지 않는 경우, X는



이고;

R₂는 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 알킬닐 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

p는 0 또는 1이고;

Q는 0, S(O)_q 및 CO로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 q는 0, 1 또는 2이고;

Q₁은 수소 및 불소로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁₁은 수소, 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁₂는 수소 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 탄소 원자 5 내지 7개의 시클로알킬 고리를 형성하고;

R₁₃은 할로, 니트로, 아미노, 시아노, 메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸티오, 메틸술피닐 및 메틸술포닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

T는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

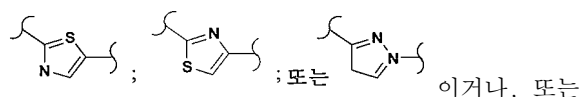
Y는 R₃-(CH₂)_s-이거나 또는 존재하지 않고;

R₃은 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

s는 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 잔기  이



Z가 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 이들 각각이 히드록실로 임의 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R₄가 (CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-PO(OR₇)(OR₈)이고, 여기서 Z가 알킬렌 또는 알케닐렌이거나, 또는

R₄가 -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-PO-(OR₇)(OR₈)이고, 여기서 Z가 결합이고, n이 1 또는 2이거나; 또는

R₄가 -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-PO-(OR₇)R₉이고, 여기서 Z가 결합이고, n이 1 또는 2이거나; 또는

R_4 가 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-OPO-(OR_7)R_9$ 이거나; 또는 R_4 가 $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-O-PO-(R_9)R_{10}$ 이고,

여기서 Z 가 0이고; m 이 1 또는 2인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

m이 0이고, Z가 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ 이고;

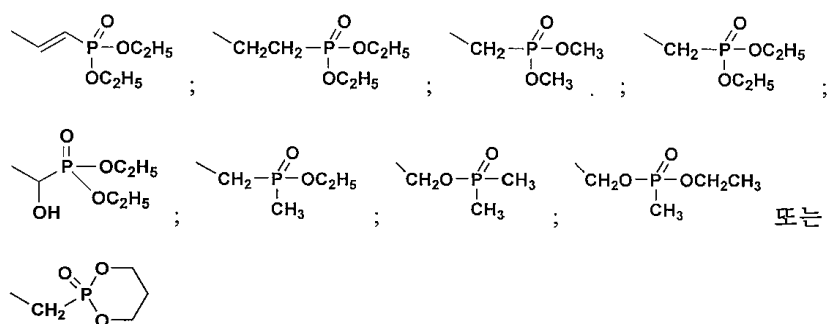
R_5 및 R_6 이 각각 H이고;

R₇이 알킬이고;

R₈이 알킬인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R_4 가



인 화합물.

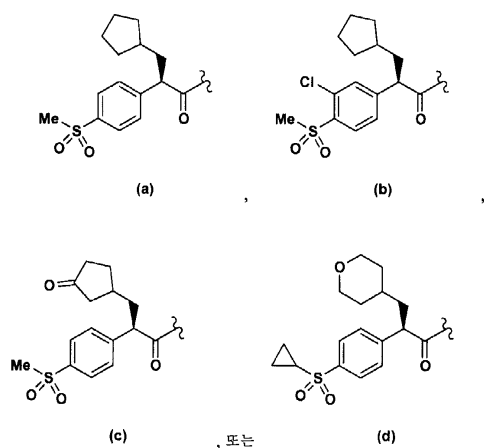
청구항 6

제1항에 있어서, Y가 아릴 또는 헤테로아릴이고, R₅ 및 R₆이 각각 H인 화합물.

청구항 7

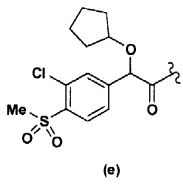
제1항에 있어서,

Y-X-CO-가

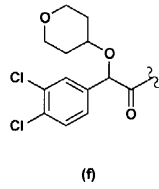


이거나; 또는

Y-X-CO-가

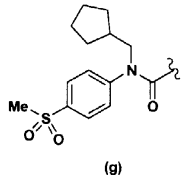


또는

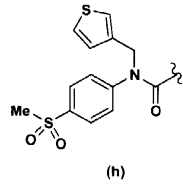


이거나; 또는

Y-X-CO-가

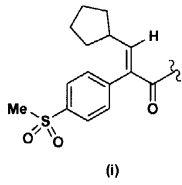


또는

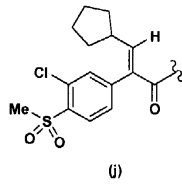


이거나; 또는

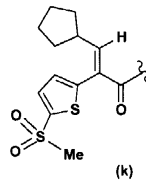
Y-X-CO-가



,

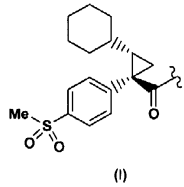


, 또는

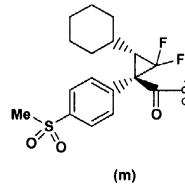


이거나; 또는

Y-X-CO-가

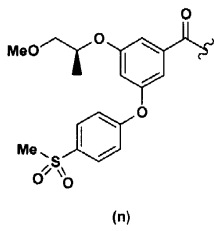


또는

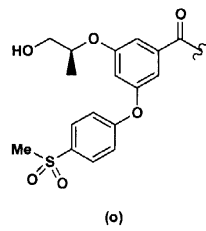


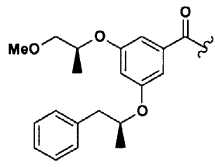
이거나; 또는

Y-X-CO-가

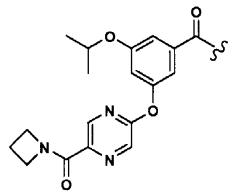


,

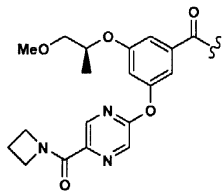




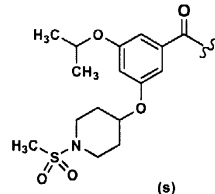
(p)



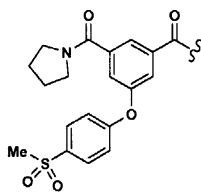
(q)



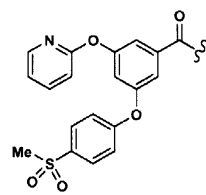
(r)



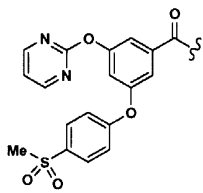
(s)



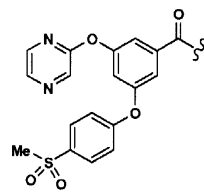
(t)



(u)



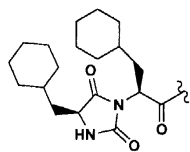
(v)



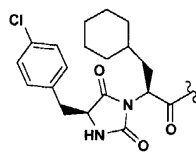
(w)

이거나; 또는

Y-X-CO-가

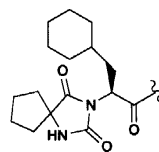


(x)



(y)

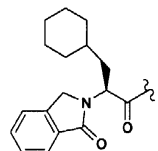
, 또는



(z)

이거나; 또는

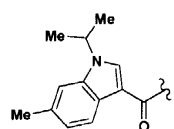
Y-X-CO-가



(aa)

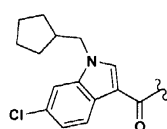
이거나; 또는

Y-X-CO-가



(ab)

또는

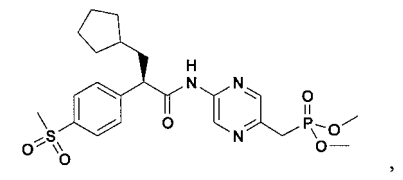
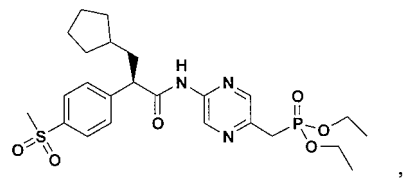
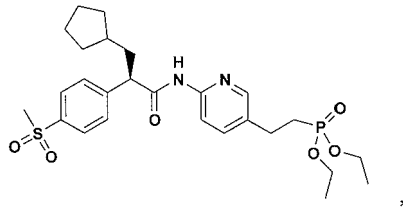
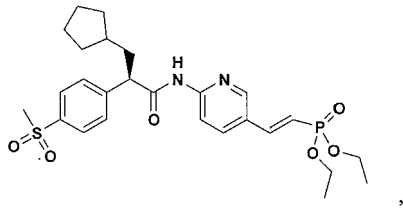


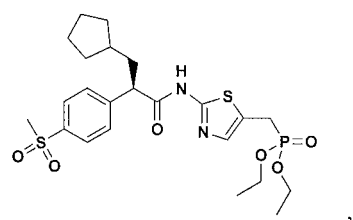
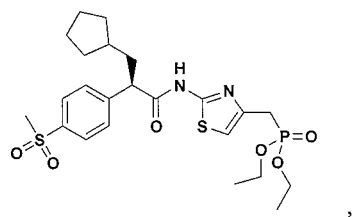
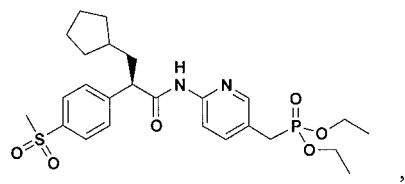
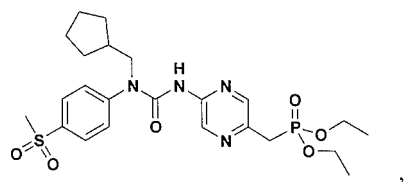
(ac)

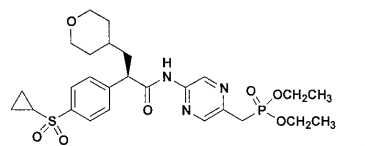
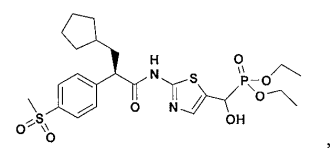
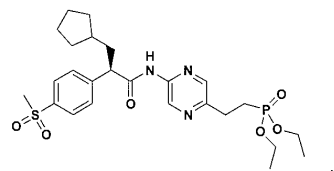
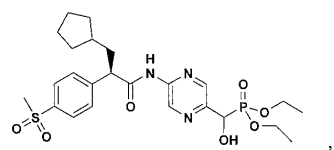
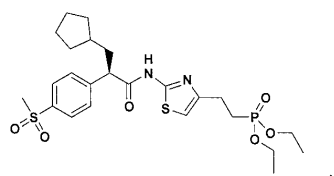
인 화합물.

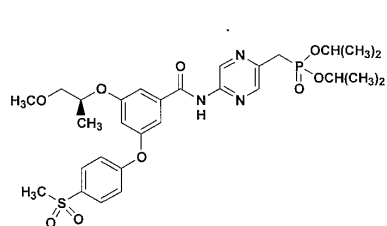
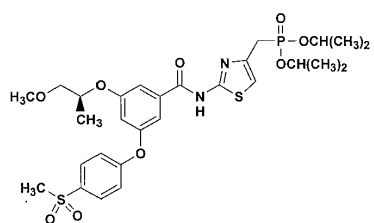
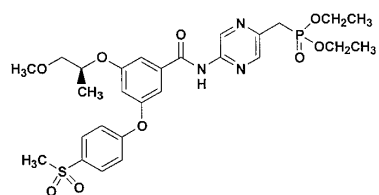
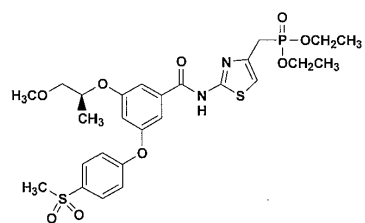
청구항 8

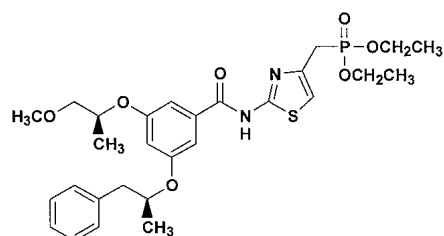
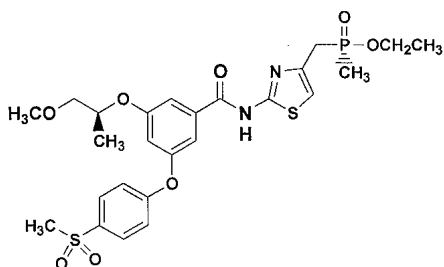
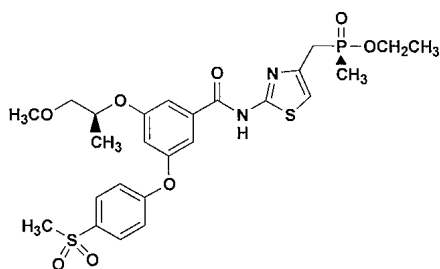
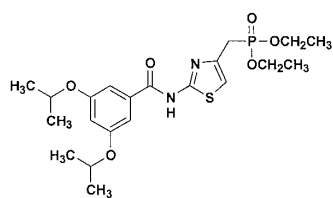
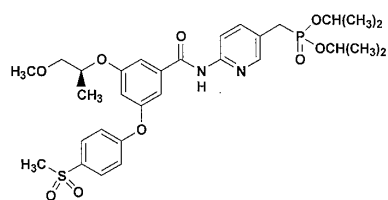
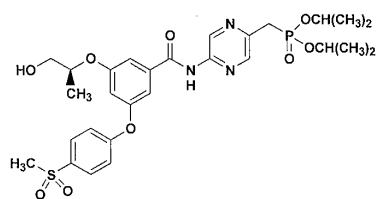
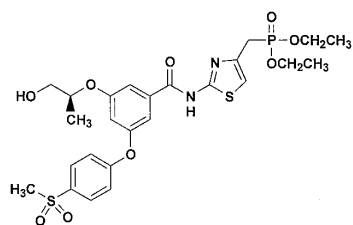
제1항에 있어서,

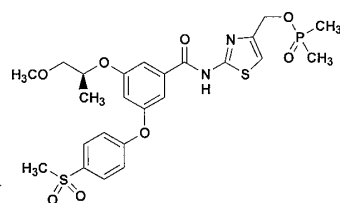
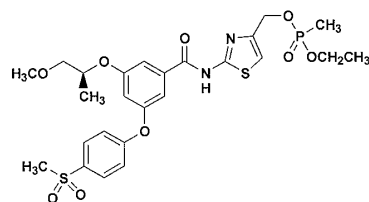
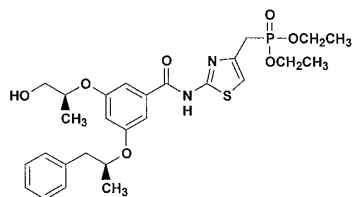
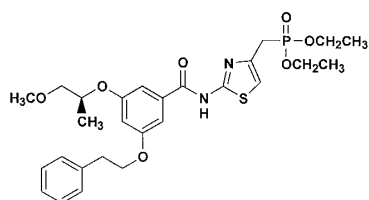


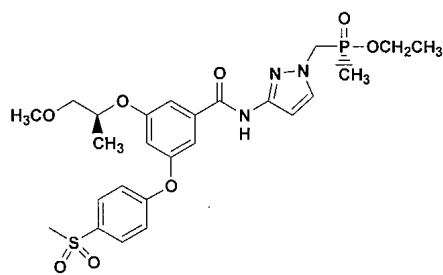
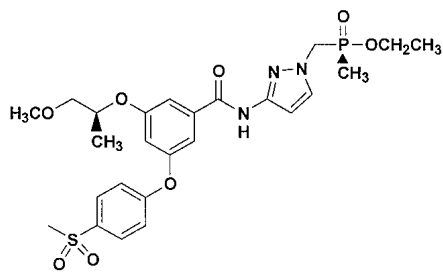
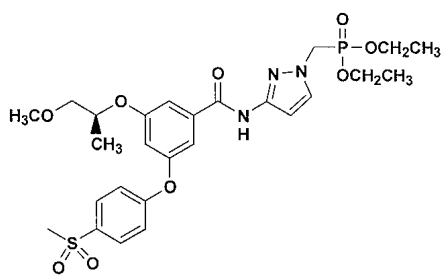


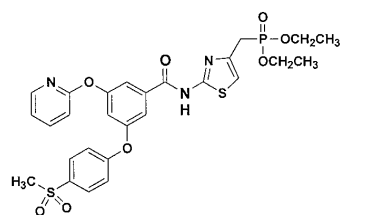
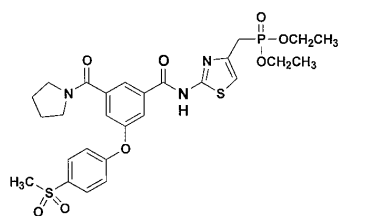
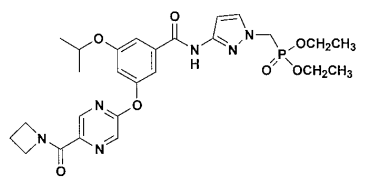
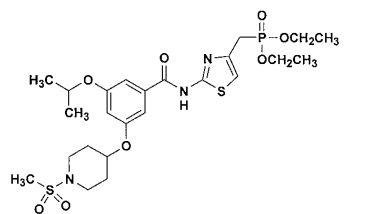


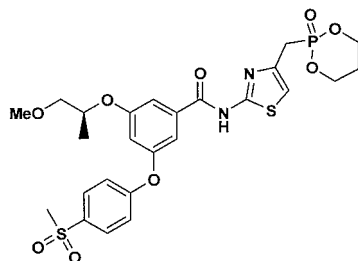
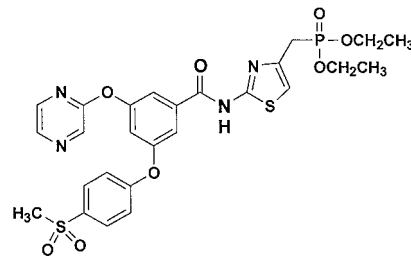
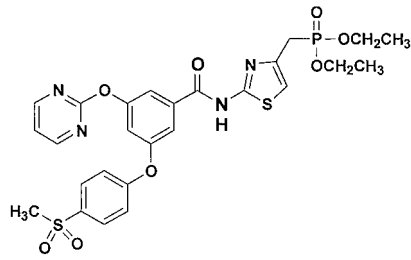












인 화합물.

청구항 9

제1항에서 정의된 화합물을 단독으로, 또는 항당뇨제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신장병증제, 항죽상동맥경화증제, 항감염제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항이상지혈증제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항암제, 항세포독성제, 항재협착제, 항체장염제, 지질 강하제, 식욕 억제제, 기억 강화제 또는 인지 촉진제인 또다른 치료제와 조합하여 포함하고, 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

치료 유효량의 제1항에서 정의된 화학식 I의 화합물을 포함하는, 글루코키나제 활성화제 요법이 요구되는 질환의 치료, 예방 또는 진행 지연을 위한 제약 조성물.

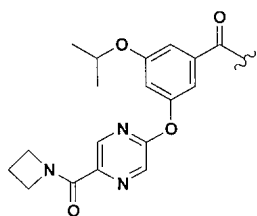
청구항 11

제10항에 있어서, 상기 질환이 당뇨병, 고혈당증, 내당력 손상, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신장병증, 지연된 상처 치유, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증, 이상 심장 기능, 심근 허혈, 뇌졸중, 대사성 증후군, 고혈압, 비만증, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 비-심장 허혈, 감염, 암, 혈관 재협착, 체장염, 신경변성 질환, 지질 장애, 인지 손상 및 치매, 골 질환, HIV 프로테아제 관련 지방이영양증, 및 녹내장인 제약 조성물.

청구항 12

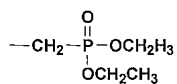
제1항에서 정의된 화합물을 포함하는, II형 당뇨병의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 13



제1항에 있어서, Y-X-CO가

이고/거나

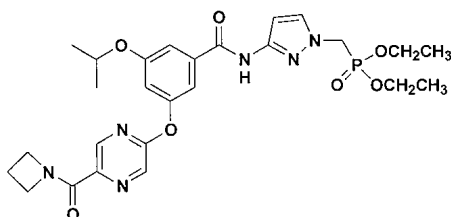


R₄가

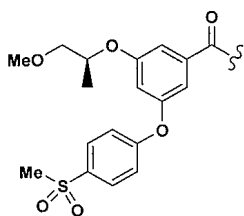
인 화합물.

청구항 14

하기 화학식의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

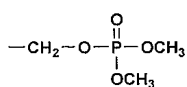


청구항 15



제1항에 있어서, Y-X-CO가

이고/거나

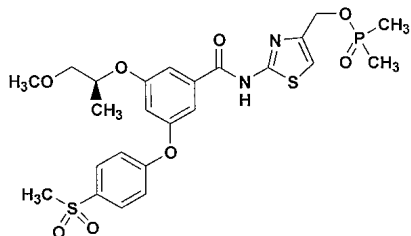


R₄가

인 화합물.

청구항 16

하기 화학식의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.



청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

명세서

[0001] 본 출원은, 그의 전체 개시내용이 인용을 통해 본원에 포함된, 2006년 7월 6일에 출원한 미국 가출원 번호 제 60/818,912호로부터 우선권의 이점을 청구한다.

기술분야

[0002] 본 발명은, 효소 글루코키나제의 활성화제이고, 따라서 당뇨병을 치료하는 데 유용한 신규 포스포네이트 및 포스피네이트 화합물, 및 이러한 화합물을 사용하여 당뇨병, 특히 II형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 췌장 β -세포 및 간신택세포에서 주로 발견되는 효소 글루코키나제 (GK)는 글루코스 대사에서 제1 단계인 글루코스의 글루코스-6-포스포에이트로의 전환을 촉매한다. 글루코키나제는 또한 췌장 β -세포 및 간신택세포에서 글루코스 대사에 대한 속도-제한 효소이며, 이는 전신 글루코스 항상성에 중요한 역할을 한다.

[0004] 리아그, 와이. 등(Liag, Y. et al., 문헌 [Biochem. J., 1995, 309:167-173])은, 청년기 II형 (성인기-발병) 당뇨병 (MODY-2)이 글루코키나제 유전자의 기능 상실 돌연변이에 의해 유발된다는 연구 결과를 보고하며, 이는 글루코키나제가 또한 인간에서 글루코스 센서로 기능한다는 것을 제시한다. 따라서, 글루코키나제를 활성화하여 글루코키나제 센서 시스템의 민감도를 증가시킴으로써 인슐린 분비 증가를 유발하는 화합물이 고혈당증 및 II형 당뇨병의 치료에 유용할 것이다.

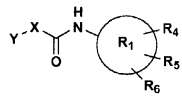
[0005] 글루코키나제 활성화제는, 1) 단리된 래트 및 인간 췌장섬으로부터의 인슐린 방출에 대한 글루코스의 영향 및 2) 단리된 배양 래트 섬에서 췌장섬 글루코키나제의 글루코스 유도를 향상시키는 데 효과적인 것으로 입증된 바 있다 (예를 들어, 문헌 [Matschinsky, F.M. et al., Diabetes, 2006, 55:1] 및 ["Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", published by Karger, 2004; F.M. Matschinsky and M.A. Magnuson, eds., Ch. 6, pp. 360-378]). 당뇨병성 동물 모델 연구에서, 글루코키나제 활성화제는 인슐린 방출을 자극하고, 글리코젠 합성을 향상시키며, 췌장 클램프 연구에서 간성 글루코스 생성을 감소시키는 것으로 입증된 바 있다. 중요하게는, 글루코키나제 활성화제는 급성 단일-투여량 연구에서 2형 당뇨병의 다양한 표준 동물 모델, 예컨대 ob/ob 마우스, db/db 마우스 및 주커(Zucker)에서 혈액 글루코스 수준을 투여량-의존적으로 감소시키고, 또한 경구 글루코스 내성 시험에서 정상 C57/BL6J 및 ob/ob 마우스 둘 모두의 글루코스 편위를 효과적으로 개선시키는 것으로 입증된 바 있다 (예를 들어, 문헌 ["Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", published by Karger, 2004; F.M. Matschinsky and M.A. Magnuson, eds., Ch. 6, pp. 360-378] 및 [Fyfe, M.C. et al., Diabetologia, 2007, 50:1277]).

[0006] 글루코키나제 활성화제는 또한 II형 당뇨병의 만성 동물 모델에서 항당뇨병성 효능을 입증한 바 있다. 예를 들어, ob/ob 마우스의 9-일 연구에서, 글루코키나제 활성화제는 연구의 개시 및 종료시에 경구 글루코스 내성 시험에서 동등한 항고혈당 효과를 나타내면서 전체 글루코스 프로파일을 개선시켰다 (문헌 [Fyfe, M.C. et al., Diabetologia, 2007, 50:1277]). 또다른 예로 40-주의 장기 연구에서, 글루코키나제 활성화제는 글루코스 불내성인 식이-유도 비만 마우스에서 고혈당증의 발병을 예방하였다. 글루코키나제 활성화제로 처리된 식이-유도 비만 마우스는 대조군과 비교하여 연구 종료시 경구 글루코스 내성 시험에서 글루코스 편이의 현저한 개선을 나타내었다 (문헌 ["Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", published by Karger, 2004; F.M. Matschinsky and M.A. Magnuson, eds., Ch. 6, pp. 360-378]).

[0007] <본 발명의 개요>

[0008] 본 발명의 일 측면에 따라, 하기 구조 I을 갖는 화합물, 그의 모든 입체이성질체, 그의 전구약물 에스테르 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 제공된다.

화학식 I



[0009]

[0010] 식 중,

[0011] R_1 은 R_4 로 치환되고 1 또는 2개의 치환기 R_5 및/또는 R_6 으로 임의의 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 상기 헤테로아릴기를 $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---}\text{NH---}$ 에 연결하는 원자와 인접한 질소 원자를 갖고;

[0012] R_4 는

[0013] $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---Z---}(\text{CH}_2)_m\text{---PO}(\text{OR}_7)(\text{OR}_8)$,

[0014] $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{Z---}(\text{CH}_2)_m\text{---PO}(\text{OR}_7)\text{R}_9$,

[0015] $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{Z---}(\text{CH}_2)_m\text{---O---PO}(\text{OR}_7)\text{R}_9$,

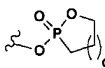
[0016] $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{Z---}(\text{CH}_2)_m\text{---O---PO---}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ 또는

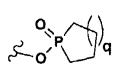
[0017] $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{Z---}(\text{CH}_2)_m\text{---PO}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ 이고;

[0018] R_7 및 R_8 은 동일하거나 상이하고, 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0019] R_9 및 R_{10} 은 동일하거나 상이하고, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의의 치환될 수 있고;

[0020] 또한, R_7 및 R_8 은 고리  여기서 $q = 1-3$ 로 고리화될 수 있고;

[0021] 유사하게, R_7 및 R_9 는 고리  여기서 $q = 1-3$, 또는  여기서 $q = 1-3$ 로 고리화될 수 있고;

[0022] 유사하게, R_9 및 R_{10} 은 고리  여기서 $q = 1-3$, 또는  여기서 $q = 1-3$ 로 고리화될 수 있고;

[0023] Z는 결합, 알킬렌 및 알케닐렌으로부터 선택되고, 이들 각각은 (예를 들어, 히드록시, 알콕시, 아미노알킬, 아미노아르알킬, 아미노헤테로아르알킬, 아미노아릴, 아미노헤테로아릴 또는 카르복시) 임의의 치환될 수 있고;

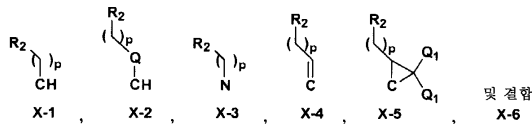
[0024] m은 0, 1 또는 2이고;

[0025] n은 0, 1 또는 2이고;

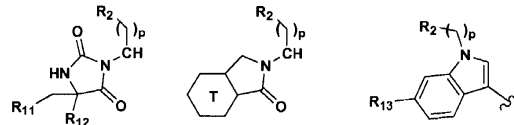
[0026] m이 1 또는 2이고, n이 0, 1 또는 2인 경우, Z는 O, S, SO_2 일 수 있고;

[0027] R_5 및 R_6 은 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 할로젠 또는 카르복실로부터 독립적으로 선택되거나 또는 존재하지 않고;

[0028] X는



[0029] Y가 존재하지 않는 경우, X는



[0030] R₂는 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 알킬닐 및 알케닐 (이들 모두는 임의 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0031] p는 0 또는 1이고;

[0032] Q는 0, S(O)_q 및 CO로부터 선택되고, 여기서 q는 0, 1 또는 2이고;

[0033] Q₁은 수소 및 불소로부터 선택되고;

[0034] R₁₁은 수소, 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0035] R₁₂는 수소 및 저급 알킬로부터 선택되거나, 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 탄소 원자 5 내지 7개의 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0036] R₁₃은 할로, 니트로, 아미노, 시아노, 메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸티오, 메틸술피닐 및 메틸술포닐로부터 선택되고;

[0037] T는 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 임의 치환될 수 있고;

[0038] Y는 R₃-(CH₂)_s-이거나 또는 존재하지 않고;

[0039] R₃이 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 이들 각각은 임의 치환될 수 있고;

[0040] s는 0 또는 1이다.

[0041] 바람직하게는, 화학식 I의 화합물에서

[0042] X는 이고, 여기서 보다 바람직하게는 p는 1이고, R₂는 시클로알킬, 바람직하게는 시클로펜틸 또는 시클로헥실이거나, 또는 R₂는 내포된 헤테로원자, 예컨대 산소 원자 또는 황 원자를 갖는 헤테로시클릴기, 예컨대 시클

로알킬, 예를 들어 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, , , 또는 , 바람직하게는 테트라히드로피란이고;

[0043] Y는 아릴 또는 헤테로아릴이거나 또는 존재하지 않고, 바람직하게는 아릴, 보다 바람직하게는 페닐, 보다 더 바람직하게는 이거나; 또는

[0044] X는 결합이고, Y는 이고;

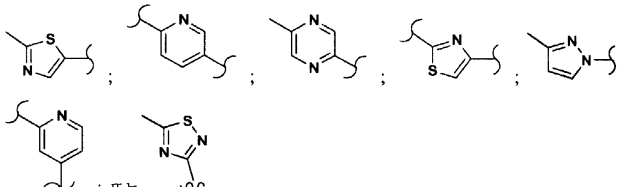
[0045] R₄는 (CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-PO(OR₇)(OR₈)이고, 여기서 Z는 알킬렌 또는 알케닐렌이고, n은 0이고, m은 0이며, Z는 결합, 또는 이고;

[0046] R_5 및 R_6 은 각각 H이고;

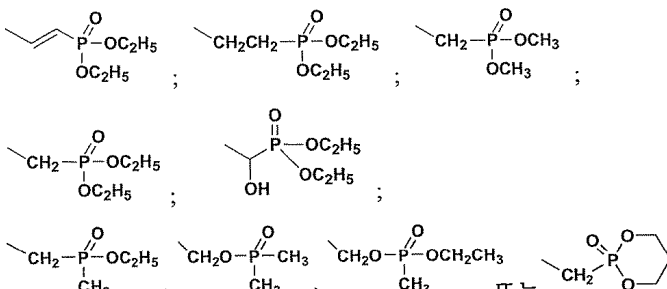
[0047] R_7 은 H 또는 알킬이고;

[0048] R_8 은 H 또는 알킬이다.

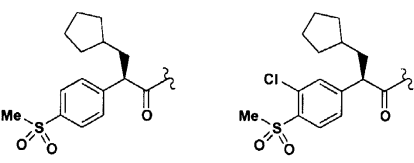
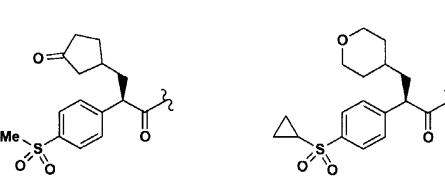
[0049]  는 바람직하게는

[0050]  ; 또는 이다.

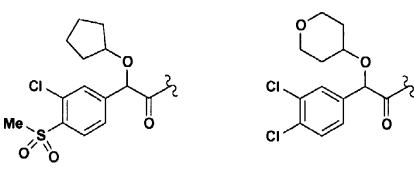
[0051] R_4 는 보다 바람직하게는

[0052]  ; 또는 이다.

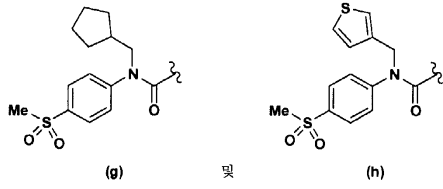
[0053] $Y-X-CO-$ (여기서, X는 X-1임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,

[0054]  ,
 [0055]  , 및 를 들 수 있다.

[0056] $Y-X-CO-$ (여기서, X는 X-2임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,

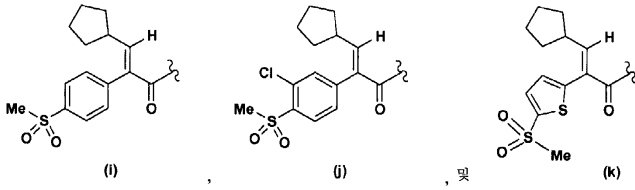
[0057]  및 를 들 수 있다.

[0058] $Y-X-CO-$ (여기서, X는 X-3임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,



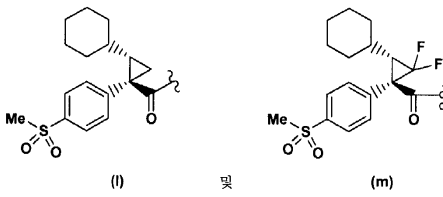
[0059] 를 들 수 있다.

[0060] Y-X-CO- (여기서, X는 X-4임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,



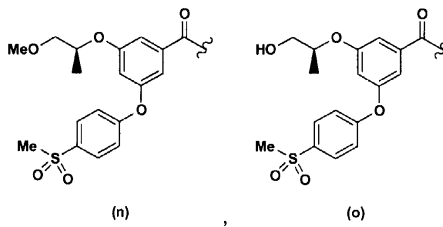
[0061] 를 들 수 있다.

[0062] Y-X-CO- (여기서, X는 X-5임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,

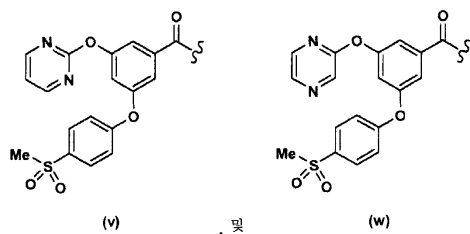
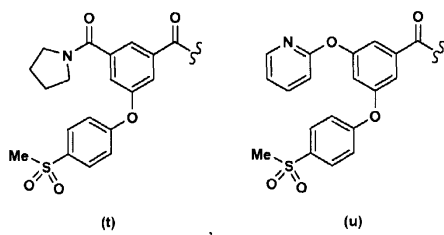
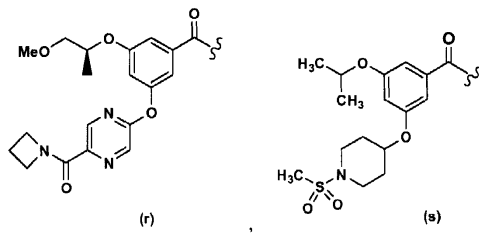
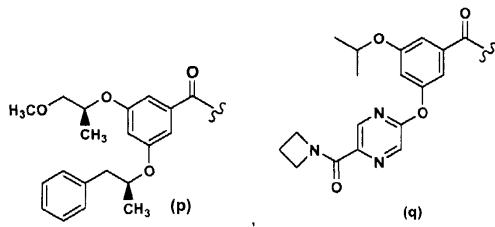


[0063] 를 들 수 있다.

[0064] Y-X-CO- (여기서, X는 X-6임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,

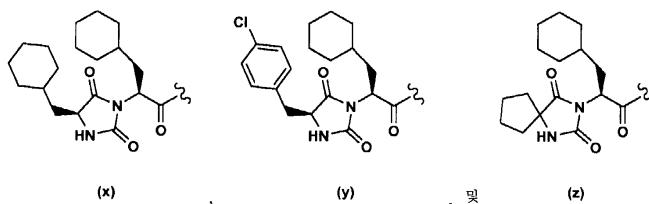


[0065]



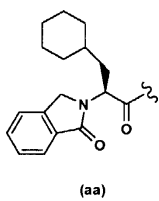
[0066] 를 들 수 있다.

[0067] Y-X-CO- (여기서, X는 X-7임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,



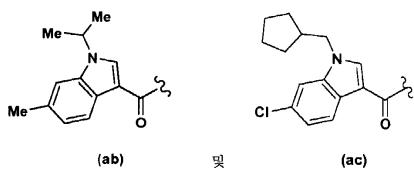
[0068] 를 들 수 있다.

[0069] Y-X-CO- (여기서, X는 X-8임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,



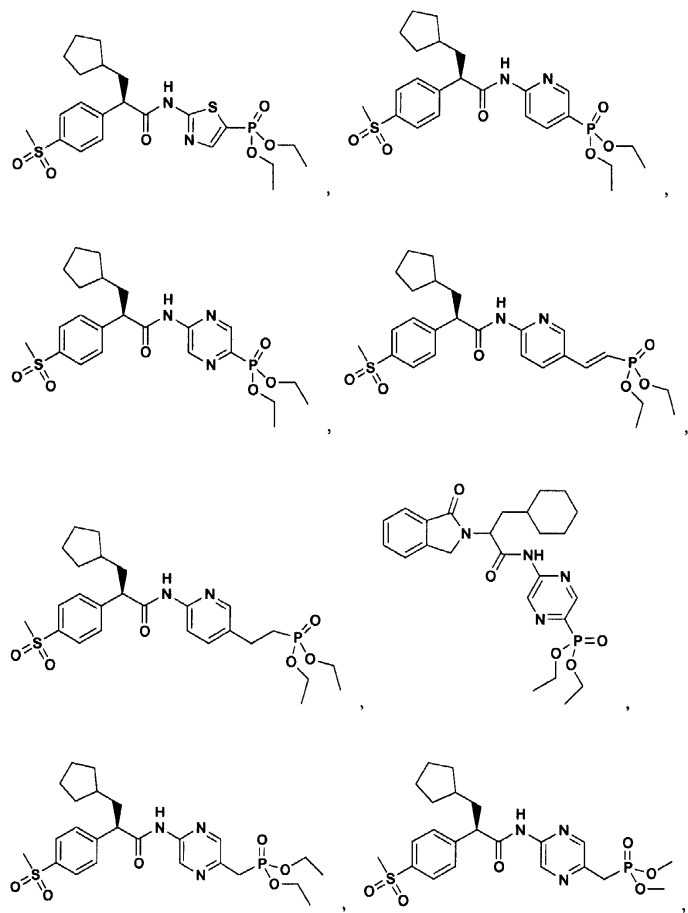
[0070] 를 들 수 있다.

[0071] Y-X-CO- (여기서, X는 X-9임)의 바람직한 실시양태로는, 이들로 한정되지는 않지만,

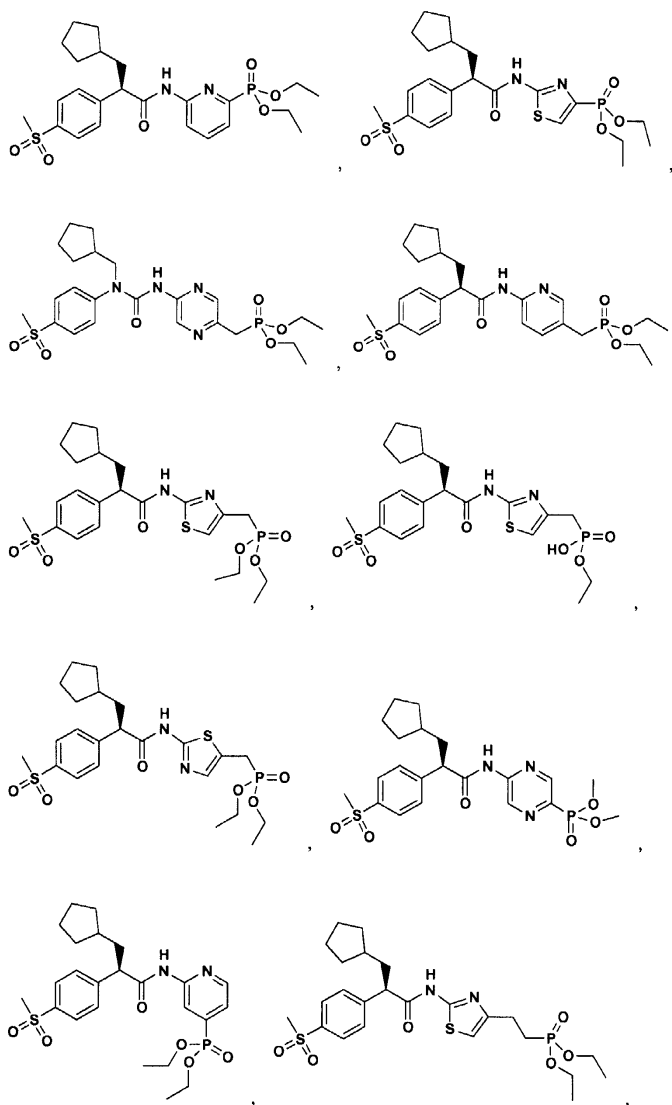


[0072] 를 들 수 있다.

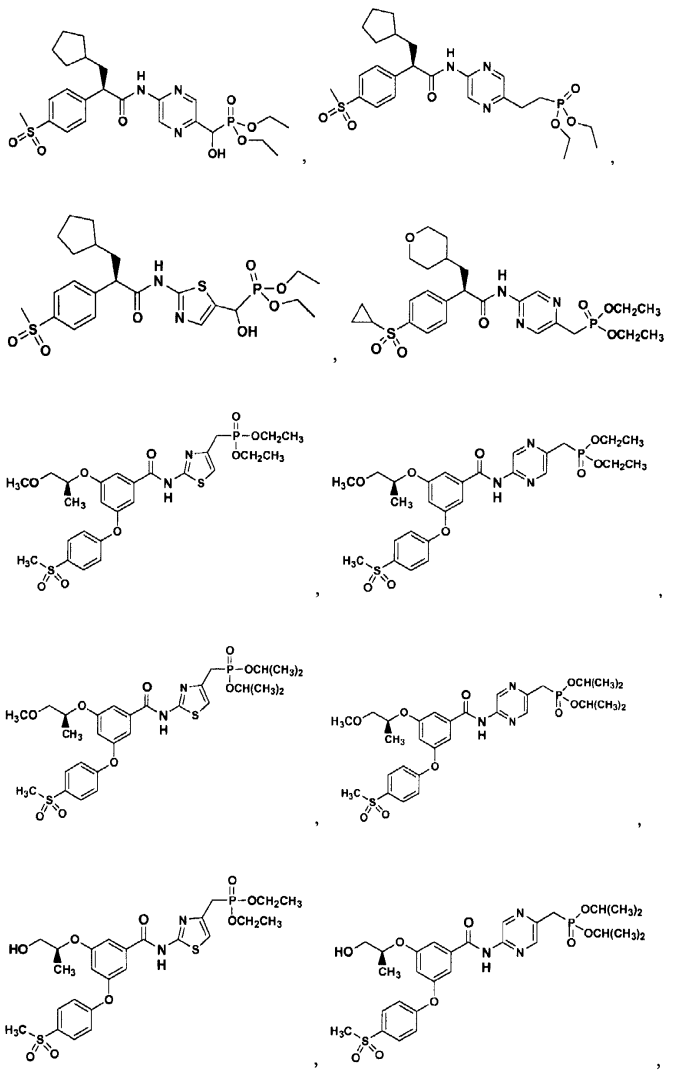
[0073] 본 발명에 따른 바람직한 화합물의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만,



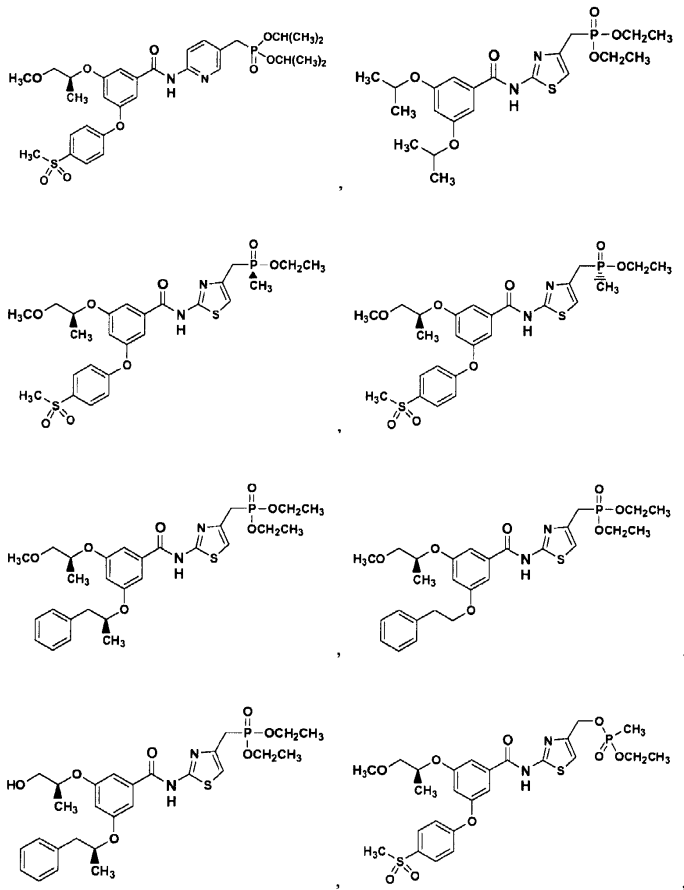
[0074]



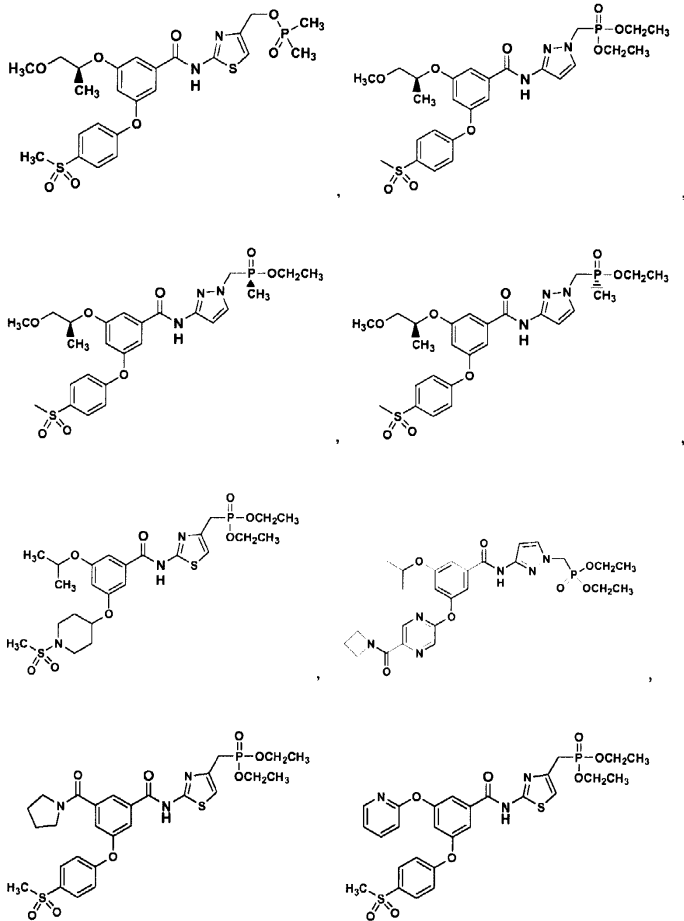
[0075]



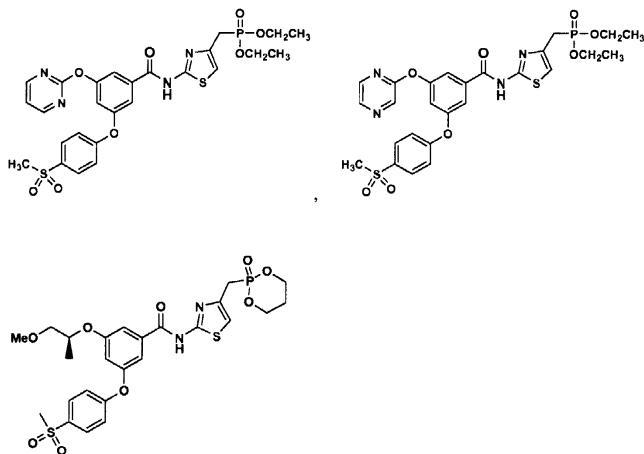
[0076]



[0077]



[0078]



[0079]

를 들 수 있다.

[0080]

본 발명의 화합물은 효소 글루코키나제의 활성을 활성화시키거나 향상시킨다. 따라서, 본 발명의 화합물은 글루코키나제의 결핍과 관련된 여러 질환 또는 장애, 예컨대 당뇨병 및 관련 상태, 당뇨병 관련 미세혈관 합병증, 당뇨병 관련 대혈관 합병증, 심혈관 질환, 대사성 증후군 및 그의 구성 상태, 및 기타 질병의 치료에서 사용될 수 있다. 본 발명에 따라 예방, 억제 또는 치료될 수 있는 효소 글루코키나제의 활성 결핍과 관련된 질환 또는 장애의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 당뇨병, 고혈당증, 내당력 손상, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신장병증, 지연된 상처 치유, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증, 이상 심장 기능, 심근 허혈, 뇌졸중, 대사성 증후군, 고혈압, 비만증, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 비-심장 허혈, 감염, 암, 혈관 재협착, 췌장염, 신경변성 질환, 지질 장애, 인지 손상 및 치매, 골 질환, HIV 프로테아제 관련 지방이영양증, 및 녹내장을 들 수 있다.

[0081]

본 발명은 화학식 I의 화합물, 이러한 화합물을 사용한 제약 조성물, 및 이러한 화합물의 사용 방법을

제공한다. 특히, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 제약상 허용가능한 담체와 조합하여 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

[0082] 또한, 본 발명에 따라, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 치료를 필요로 하는 포유동물 (즉, 인간) 환자에게 투여하여 상기 및 하기에서 정의된 바와 같은 효소 글루코키나제의 활성 결핍과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법이 제공된다.

[0083] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합하여, 또는 1종 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0084] 또한, 본 발명은, 치료 유효량의, 화학식 I의 화합물과 또다른 화학식 I의 화합물 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와의 조합물을 치료를 필요로 하는 포유동물 (즉, 인간) 환자에게 투여하여 상기 및 하기에서 정의된 질환을 예방, 억제 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0085] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 실시예에 예시된 화합물로부터 선택된다.

[0086] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 제약상 허용가능한 담체 및/또는 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0087] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합하여 이를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 효소 글루코키나제의 활성을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

[0088] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합하여 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 효소 글루코키나제의 활성 결핍과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0089] 본 발명에 따라 예방, 억제 또는 치료될 수 있는 효소 글루코키나제의 활성 결핍과 관련된 질환 또는 장애의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 상기에 나타낸 질환 또는 장애를 들 수 있다.

[0090] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합하여 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병, 고혈당증, 비만증, 이상지혈증, 고혈압 및 인지 손상의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0091] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합하여 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0092] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합하여 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 고혈당증의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0093] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합하여 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만증의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0094] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 임의로 본 발명의 또다른 화합물 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합하여 예방, 억제 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 환자, 예를 들어 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이상지혈증의 진행 또는 발병을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

[0095] 본원에서 기재된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은

광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 예컨대, 라세미 형태의 분리 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의한 광학 활성 형태의 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 올레핀 및 C=N 이중 결합 등의 많은 기하이성질체가 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 이러한 안정한 이성질체가 모두 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하이성질체가 기재되어 있으며, 이는 이성질체의 혼합물 또는 분리된 이성질체 형태로 분리될 수 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태를 구체적으로 명시하지 않는 한, 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태 및 모든 기하이성질체 형태가 고려된다.

[0096] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 고리 상의 임의의 1개 이상의 수소가 나타난 군으로부터의 선택물로 대체되되, 단, 지정된 원자의 정상 원자기를 초과하지 않으며, 치환으로 안정한 화합물이 얻어지는 것을 의미한다. 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우, 원자에서의 2개 수소가 치환된다.

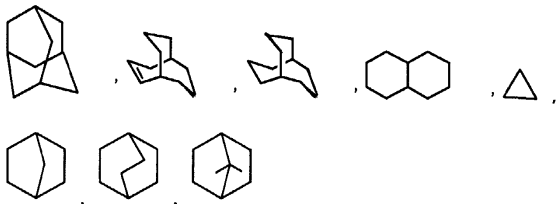
[0097] 임의의 변수 (예를 들어, R^a)가 화합물에 대한 임의의 구성요소 또는 화학식에서 1회 이상 존재하는 경우, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어 기를 0 내지 2개의 R^a 로 치환된 것으로 나타난 경우, 상기 기는 2개 이하의 R^a 기로 임의 치환될 수 있으며, 각 경우에서의 R^a 는 R^a 의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합으로 안정한 화합물이 얻어지는 경우에만 허용될 수 있다.

[0098] 치환기에 대한 결합을 고리 내 2개의 원자를 연결하는 결합과 교차하여 나타난 경우, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자와 결합할 수 있다. 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합하게 하는 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기를 열거하는 경우, 상기 치환기는 치환기 내 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합으로 안정한 화합물이 얻어지는 경우에만 허용될 수 있다.

[0099] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "저급 알킬", "알킬" 또는 "alk"는 정상 채 내에 1 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소, 보다 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 둘 모두, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸-펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 및 이들의 다양한 분지쇄 이성질체 등을 포함할 뿐만 아니라, 이러한 기는 임의로 1 내지 4개의 치환기, 예컨대 할로, 예를 들어 F, Br, Cl 또는 I, 또는 CF_3 , 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴(아릴) 또는 디아릴, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬옥시, 아미노, 히드록시, 히드록시알킬, 아실, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 알킬티오, 아릴알킬티오, 아릴옥시아릴, 알킬아미도, 알카노일아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 할로알킬, 트리할로알킬 및/또는 알킬티오, 및 (=O), OR_a , SR_a , (=S), $-NR_aR_b$, $-N(알킬)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}알킬렌)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}알킬렌)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-알킬$ 을 포함할 수 있고, 여기서 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 알케닐, CO_2H , $CO_2(알킬)$, C_{3-7} 시클로알킬, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 나프틸, 4원 내지 7원 헤테로시클로, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자에 부착된 경우 결합하여 헤테로시클로 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고, R_c 는 R_a 및 R_b 와 동일한 군으로부터 선택되지만, 수소는 아니다. 수소를 제외한 R_a 기 및 R_b 기, 및 R_c 기 각각은 R_a , R_b 및/또는 R_c 의 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자에 부착된 3개 이하의 추가 치환기를 임의로 가지며, 상기 치환기는 동일하거나 상이하고, $(C_{1-6})알킬$, $(C_{2-6})알케닐$, 히드록시, 할로젠, 시아노, 니트로, CF_3 , $O(C_{1-6}알킬)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-6}알킬)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}알킬)$, $NHCO_2(C_{1-6}알킬)$, $-S(C_{1-6}알킬)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-6}알킬)$, $N(C_{1-6}알킬)_2$, $N(CH_3)_3^+$, $SO_2(C_{1-6}알킬)$, $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NH(알킬)$, $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)N(C_{1-4}알킬)_2$, C_{3-7} 시클로알킬, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 페닐옥시, 벤질옥시, 나프틸, 4원 내지 7원 헤테로시클로, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 치환된 알킬이 아릴, 헤테로시클로, 시클로알킬 또는 헤테로아릴 기로 치환된 경우, 상기 고리계는 하기에 정의된 바와 같고, 따라서 또한 하기에 정의된 바와 같은 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 가질 수 있다.

[0100] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 알킬, 바이시클릭 알킬 (또는 바이시클로알킬) 및 트리시클릭 알킬을 비롯한 1 내지 3개의 고리를 함유하며, 고

리를 형성하는 총 3 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 고리를 형성하는 3 내지 10개의 탄소를 함유하는 포화 또는 부분적으로 불포화된 (1 또는 2개의 이중 결합을 함유함) 시클릭 탄화수소기를 포함하며, 이는 아릴에 대해 기재된 바와 같이 1 또는 2개의 방향족 고리와 융합될 수 있으며, 그 예로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐,



[0101] 을 들 수 있고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 4개의 치환기, 예컨대 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미노, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 아미노, 니트로, 시아노, 티올 및/또는 알킬티오, 및/또는 알킬에 대한 치환기 중 임의의 것으로 임의 치환될 수 있다.

[0102] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "저급 알케닐" 또는 "알케닐"은 정상쇄 내에 1 내지 6개 이중 결합을 포함하는, 정상쇄 내 2 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소, 보다 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼, 예컨대 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 3-옥테닐, 3-노네닐, 4-데세닐, 3-운데세닐, 4-도데세닐 및 4,8,12-테트라데카트리에닐 등을 지칭하며, 이는 1 내지 4개 치환기, 즉, 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아미노, 히드록시, 헤테로아릴, 시클로헤테로알킬, 알카노일아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐-아미노, 니트로, 시아노, 티올, 알킬티오, 및/또는 본원에 나타난 임의의 알킬 치환기로 임의 치환될 수 있다.

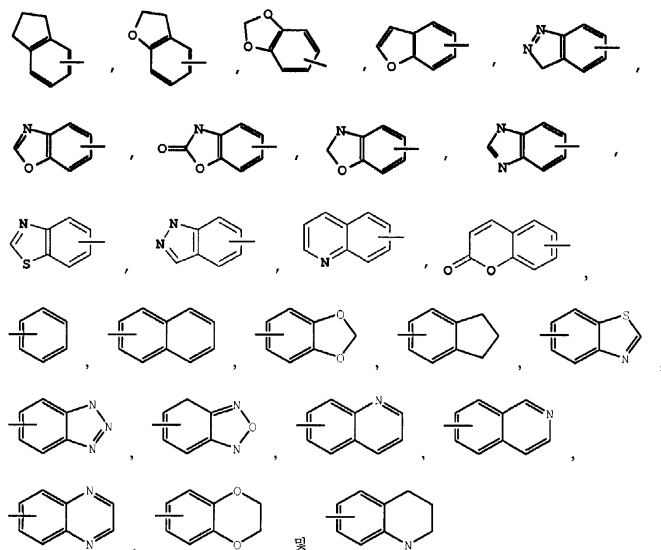
[0103] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "저급 알키닐" 또는 "알키닐"은 정상쇄 내에 1개의 삼중 결합을 포함하는, 정상쇄 내 2 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소, 보다 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼, 예컨대 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐, 4-펜티닐, 3-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 2-헵티닐, 3-헵티닐, 4-헵티닐, 3-옥티닐, 3-노니닐, 4-데시닐, 3-운데시닐 및 4-도데시닐 등을 지칭하며, 이는 1 내지 4개 치환기, 즉, 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아미노, 헤테로아릴, 시클로헤테로알킬, 히드록시, 알카노일아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올 및/또는 알킬티오, 및/또는 본원에 나타난 임의의 알킬 치환기로 임의 치환될 수 있다.

[0104] 상기 정의된 바와 같은 알킬기가 2개 상이한 탄소 원자에서 다른 기에 부착하기 위한 단일 결합을 갖는 경우, 이들은 "알킬렌"기로 지칭되며, "알킬"에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있다.

[0105] 상기 정의된 바와 같은 알케닐기 및 상기 정의된 바와 같은 알키닐기가 각각 2개의 상이한 탄소 원자에서 부착을 위한 단일 결합을 갖는 경우, 이들은 각각 "알케닐렌기" 및 "알키닐렌기"로 지칭되며, "알케닐" 및 "알키닐"에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있다.

[0106] 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 및 요오드, 및 CF₃을 지칭하며, 염소 또는 불소가 바람직하다.

[0107] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노시클릭 및 바이시클릭 방향족기 (예컨대, 페닐, 바이페닐, 또는 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함한 나프틸)를 지칭하며, 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 1 내지 3개의 추가 고리 (예컨대, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리)를 임의로 포함할 수 있고, 예를 들어



[0108]

이 있다.

[0109]

아릴기는 이용가능한 탄소 원자를 통해 1, 2 또는 3개의 치환기, 예를 들어 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬닐, 시클로알킬-알킬, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 아릴티오, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헥테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 1 또는 2개의 치환기 (알킬, 아릴 또는 정의에서 언급된 임의의 다른 아릴 화합물)로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬-아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술피닐아미노, 또는 아릴술폰-아미노카르보닐, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(알킬)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}알킬렌)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$ 또는 $-NR_a(C_{1-4}알킬렌)CO_2R_b$ 로 임의 치환될 수 있고, 여기서 R_a , R_b 및 R_c 는 치환된 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같고, 이는 또한 상기 언급된 바와 같이 임의 치환된다. 또한, 아릴, 특히 페닐기에 부착된 2개의 치환기가 결합하여 추가의 고리, 예컨대 융합된 또는 스피로-고리, 예를 들어 시클로펜틸 또는 시클로헥실, 또는 융합된 헤테로시클로 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 아릴이 추가의 고리로 치환된 경우 (또는 이들에 융합된 제2 고리를 갖는 경우), 상기 고리는 1 내지 2개의 (C_{1-4}) 알킬, (C_{2-4}) 알케닐, 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, CF_3 , $O(C_{1-4}알킬)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}알킬)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}알킬)$, $NHCO_2(C_{1-4}알킬)$, $-S(C_{1-4}알킬)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}알킬)$, $N(C_{1-4}알킬)_2$, $N(C_{1-4}알킬)_3^+$, $SO_2(C_{1-4}알킬)$, $C(=O)(C_{1-4}알킬)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}알킬)NH(알킬)$ 및/또는 $C(=O)(C_{1-4}알킬)N(C_{1-4}알킬)_2$, 및/또는 본원에 나타난 임의의 알킬 치환기로 임의 치환된다.

[0110]

달리 명시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "저급 알콕시", "알콕시", "아릴옥시" 또는 "아르알콕시"는 산소 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴기를 포함한다.

[0111]

달리 명시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "아미노"는 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환기, 예컨대 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 티오알킬로 치환될 수 있는 아미노를 지칭한다. 이들 치환기는 카르복실산 및/또는 R_3 기 또는 상기에 나타난 바와 같은 R_3 에 대한 치환기 중 임의의 것으로 추가 치환될 수 있다. 또한, 아미노 치환기는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 1-아제피닐, 4-모르폴리닐, 4-티아모르폴리닐, 1-피페라지닐, 4-알킬-1-피페라지닐, 4-아릴알킬-1-피페라지닐, 4-디아릴알킬-1-피페라지닐, 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐 또는 1-아제피닐을 형성할 수 있고, 이는 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로, 트리플루오로메틸 또는 히드록시로 임의 치환된다.

[0112]

달리 명시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "저급 알킬티오", "알킬티

오", "아릴티오", 또는 "아르알킬티오"는 황 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴기를 포함한다.

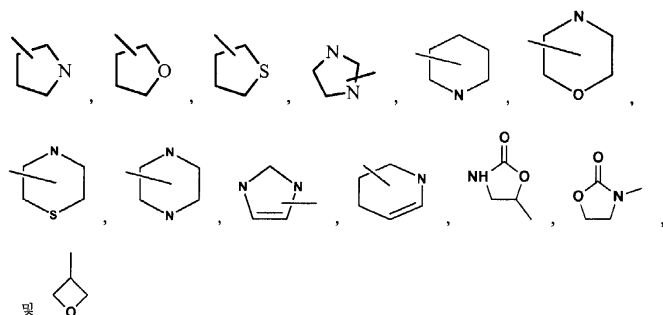
[0113] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 사용되는 용어 "저급 알킬아미노", "알킬아미노", "아릴아미노" 또는 "아릴알킬아미노"는 질소 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아릴 또는 아릴알킬기를 포함한다.

[0114] 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 용어 "아실"은 유기 라디칼에 연결된 카르보닐기, 보다 특히 $C(=O)R_e$ 기, 및 유기 라디칼에 연결된 2가 기 $-C(=O)-$ 또는 $-C(=O)R_e-$ 기를 지칭한다. R_e 기는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노알킬, 치환된 알킬, 치환된 알케닐 또는 치환된 알키닐, 또는 적절한 경우, 상응하는 2가 기, 예를 들어 알킬렌, 알케닐렌 등으로부터 선택될 수 있다.

[0115] 용어 "헤테로시클로" 또는 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴" 또는 "시클로헤테로알킬"은 고리 중 하나 이상이 1개 이상의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖는, 치환 및 비치환된 비-방향족 3원 내지 7원 모노시클릭기, 7원 내지 11원 바이시클릭기 및 10원 내지 15원 트리시클릭기를 지칭한다 (시클로헤테로알킬 또는 헤테로시클로알킬로도 지칭됨). 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클로기의 각 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있되, 단, 각 고리 내 헤테로원자의 총 갯수가 4개 이하이며, 또한 상기 고리는 1개 이상의 탄소 원자를 함유한다. 바이시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합 고리는 탄소 원자만을 함유할 수 있고, 포화, 부분 포화 또는 불포화될 수 있다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로시클로기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클로 고리는 할로젠, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 니트로, 시아노, 옥소 ($=O$), OR_a , SR_a , ($=S$), $-NR_aR_b$, $-N(알킬)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}알킬렌)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}알킬렌)CO_2R_b$, $=N-OH$, $=N-O-알킬$, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로 및/또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유할 수 있고, 여기서 R_a , R_b 및 R_c 는 치환된 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같고, 또한 상기 언급된 바와 같이 임의 치환된다. 헤테로시클로가 추가 고리로 치환된 경우, 상기 고리는 1 내지 2개의 (C_{1-4})알킬, (C_{2-4})알케닐, 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, CF_3 , $O(C_{1-4}알킬)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}알킬)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}알킬)$, $NHCO_2(C_{1-4}알킬)$, $-S(C_{1-4}알킬)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}알킬)$, $N(C_{1-4}알킬)_2$, $N(C_{1-4}알킬)_3^+$, $SO_2(C_{1-4}알킬)$, $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NH(알킬)$ 및/또는 $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)N(C_{1-4}알킬)_2$ 로 임의 치환된다.

[0116] 예시적인 모노시클릭기로는 아제티딘, 피롤리딘, 옥세타닌, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 이소사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 테트라히드로푸라닐, 피페리딘, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리딘, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술포시드, 티아모르폴리닐 술포, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐 등을 들 수 있다. 예시적인 바이시클릭 헤테로시클로기로는 퀴누클리디닐을 들 수 있다.

[0117] 화학식 I의 화합물에서 바람직한 헤테로시클로기로는



[0118] 을 들 수 있고, 이들은 임의 치환될 수 있다.

[0119] 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 용어 "헤테로아릴"은 고리 중 하나 이상에 1개 이상의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖는 치환 및 비치환된 방향족 5원 또는 6원 모노시클릭기, 9원 또는 10원 바이시클릭기, 및 11원 내지 14원 트리시클릭기를 지칭한다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소

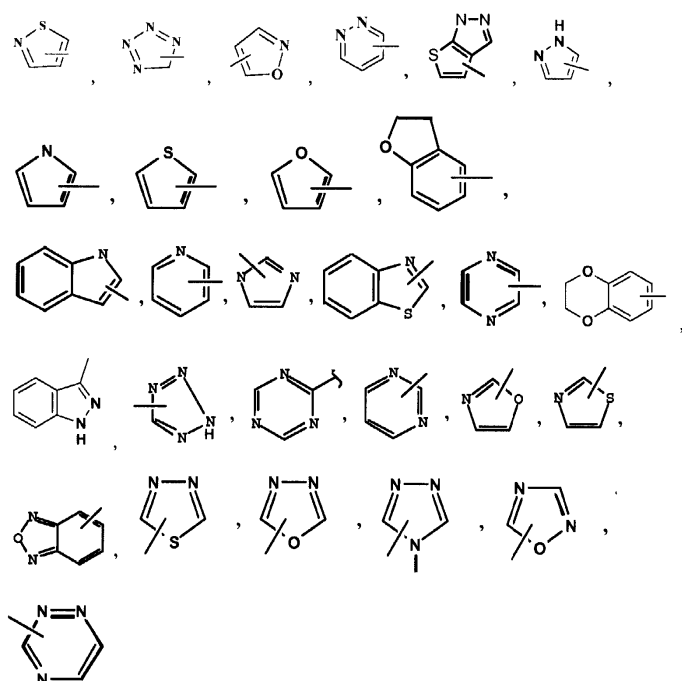
또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있되, 단, 각 고리 내 헤테로원자의 총 갯수는 4개 이하이고, 각 고리는 1개 이상의 탄소 원자를 갖는다. 바이시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합 고리는 탄소 원자만을 함유할 수 있고, 포화, 부분 포화 또는 불포화될 수 있으며, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로아릴을 포함할 수 있다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 바이시클릭 또는 트리시클릭인 헤테로아릴기는 1개 이상의 완전 방향족 고리를 포함해야하지만, 다른 융합 고리(들)은 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 헤테로아릴기는 임의의 고리의 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로아릴 고리계는 알킬에 대해 나타낸 치환기 중 임의의 것일 수 있고, 할로젠, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 니트로, 시아노, OR_a , SR_a , $(=S)$, $-NR_aR_b$, $-N(알킬)_3^+$, $-NR_aSO_2$, $-NR_aSO_2R_c$, $-SO_2R_c$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SO_2NR_aC(=O)R_b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NR_aR_b$, $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$, $-CO_2(C_{1-4}알킬렌)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aCO_2R_b$, $-NR_a(C_{1-4}알킬렌)CO_2R_b$, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로 및/또는 헤테로아릴 (여기서, R_a , R_b 및 R_c 는 치환된 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같고, 또한 상기에서 언급된 바와 같이 임의 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유할 수 있다. 헤테로아릴이 추가의 고리로 치환된 경우, 상기 고리는 1 내지 2개의 (C_{1-4}) 알킬, (C_{2-4}) 알케닐, 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, CF_3 , $O(C_{1-4}알킬)$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(C_{1-4}알킬)$, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}알킬)$, $NHCO_2(C_{1-4}알킬)$, $-S(C_{1-4}알킬)$, $-NH_2$, $NH(C_{1-4}알킬)$, $N(C_{1-4}알킬)_2$, $N(C_{1-4}알킬)_3^+$, $SO_2(C_{1-4}알킬)$, $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NH_2$, $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)NH(알킬)$ 및/또는 $C(=O)(C_{1-4}알킬렌)N(C_{1-4}알킬)_2$ 로 임의 치환된다.

[0120] 예시적인 모노시클릭 헤테로아릴기로는 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등을 들 수 있다.

[0121] 예시적인 바이시클릭 헤테로아릴기로는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐 등을 들 수 있다.

[0122] 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴기로는 카르바졸릴, 벤즈인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 크산테닐 등을 들 수 있다.

[0123] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 헤테로아릴기로는



등을 들 수 있다.

[0124]

- [0125] 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 본원에서 사용되는 용어 "헥테로시클릴알킬" 또는 "헥테로시클로알킬" 또는 "시클로헥테로알킬알킬"은 C 원자 또는 헥테로원자를 통해 알킬쇄에 연결된 상기 정의된 헥테로시클릴기를 지칭한다.
- [0126] 단독으로 또는 또다른 기의 일부로 본원에서 사용되는 용어 "헥테로아릴알킬" 또는 "헥테로아릴알케닐"은 C 원자 또는 헥테로원자를 통해 상기 정의된 알킬쇄, 알킬렌 또는 알케닐렌에 연결된 상기 정의된 헥테로아릴기를 지칭한다.
- [0127] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 -CN기를 지칭한다.
- [0128] 본원에서 사용되는 용어 "니트로"는 -NO₂기를 지칭한다.
- [0129] 본원에서 사용되는 용어 "히드록시"는 -OH기를 지칭한다.
- [0130] 달리 명시되지 않는 한, 구체적으로 명명된 아릴 (예를 들어, 페닐), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로헥실), 헥테로시클로 (예를 들어, 피롤리디닐) 또는 헥테로아릴 (예를 들어, 이미다졸릴)이 언급되는 경우, 달리 구체적으로 명시되지 않는 한 상기 언급은 적절한 바와 같이 아릴, 시클로알킬, 헥테로시클로 및/또는 헥테로아릴 기에 대해 상기 언급된 치환기로부터 선택되는 0 내지 3개, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환기를 갖는 고리를 포함한다.
- [0131] 용어 "헥테로원자"는 산소, 황 및 질소를 포함한다.
- [0132] 용어 "카르보시클릭"은 모든 고리의 모든 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리를 의미한다. 따라서, 상기 용어는 시클로알킬 및 아릴 고리를 포함한다. 카르보시클릭 고리는, 치환기가 시클로알킬 및 아릴 기에 대해 상기 언급된 것으로부터 선택되는 경우 치환될 수 있다.
- [0133] 용어 "불포화"가 본원에서 고리 또는 기를 지칭하는 데 사용되는 경우, 상기 고리 또는 기는 완전 불포화 또는 부분 불포화될 수 있다.
- [0134] 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 치환기는 안정한 잔기 및 화합물, 및 제약상 허용가능한 화합물로서 유용한 화합물 및/또는 제약상 허용가능한 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0135] 본원에서 사용되는 어구 "제약상 허용가능한"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 합리적인 이익/유해 비율에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0136] 본원에서 사용되는 "제약상 허용가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하며, 여기서 모 화합물은 그의 산 또는 염기 염의 제조에 의해 변형된다.
- [0137] 용어 제약상 허용가능한 "염(들)"은 무기 및 유기 염기를 사용하여 형성된 염기성 염을 지칭할 수 있다. 이러한 염으로는 암모늄 염; 알칼리 금속 염, 예컨대 리튬, 나트륨 및 칼륨 염 (바람직함); 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 아민 유사염과 같은 유기 염기와 염 (예를 들어, 디시클로헥실아민 염, 벤자민, N-메틸-D-글루카민 및 히드라바민 염); 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과의 염; 및 쯔비터 이온, 소위 "내부 염"을 들 수 있다. 기타 염이 또한, 예컨대 생성물을 단리 또는 정제하는 데 있어서 유용하지만, 비독성의 제약상 허용가능한 염이 바람직하다.
- [0138] 용어 제약상 허용가능한 "염(들)"은 또한 산 부가염을 포함한다. 이들은, 예를 들어 강한 무기산, 예컨대 황산 (예를 들어, 황산, 인산, 또는 할로젠화수소산, 예컨대 HCl 또는 HBr); 강한 유기 카르복실산, 예컨대, 예를 들어 할로젠으로 치환 또는 비치환된 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알칸카르복실산 (예를 들어, 아세트산), 포화 또는 불포화 디카르복실산 (예를 들어, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 프탈산 또는 테레프탈산), 히드록시카르복실산 (예를 들어, 아스코르브산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산), 아미노산 (예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산 또는 리신 또는 아르기닌), 또는 벤조산; 또는 유기 술폰산, 예컨대, 예를 들어 할로젠으로 치환 또는 비치환된 (C₁-C₄) 알킬 또는 아릴술폰산 (예를 들어, 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산)을 사용하여 형성된다.
- [0139] 본 발명의 제약상 허용가능한 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법으로 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염

기 또는 산과 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물에서 반응시켜 제조될 수 있으며, 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 그의 개시내용이 인용을 통해 본원에 포함된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418]에 나타나 있다.

[0140] 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 치환기는 안정한 잔기 및 화합물, 및 제약상 허용가능한 화합물로서 유용한 화합물 및/또는 제약상 허용가능한 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0141] 생체내에서 전환되어 생체 활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 수 있는 임의의 화합물이 본 발명의 범주 및 취지 내에서의 전구약물이다.

[0142] 용어 "전구약물"은 대상체에 투여시 대사적 또는 화학적 방법에 의해 화학적으로 전환되어 본 화학식의 화합물, 및/또는 그의 염 및/또는 용매화물을 생성하는 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 카르복시기를 함유하는 화합물은, 화합물 그 자체를 생성하기 위해 체내에서 가수분해됨으로써 전구약물의 역할을 하는 생리학상 가수분해가능한 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 많은 경우에 주로 소화 효소의 영향을 받아 가수분해되므로 바람직하게는 경구 투여된다. 에스테르 그 자체가 활성이거나, 혈액내에서 가수분해되는 경우 비경구 투여가 이용될 수 있다.

[0143] 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"에는, 아세테이트, 피발레이트, 메틸카르보네이트 및 벤조에이트 등을 생성하기 위해 당업계에 공지된 절차를 이용하여 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 히드록실을 알킬, 알콕시 또는 아릴 치환된 아실화제와 반응시켜 형성된 에스테르 및 카르보네이트가 포함된다.

[0144] 전구약물의 다양한 형태는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 하기 문헌에 기재되어 있다.

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); and
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

[0145]

[0146] 상기 참조 문헌은 인용을 통해 본원에 포함된다.

[0147] 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해가능한 에스테르의 예로는 C₁₋₆알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆알카노일옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C₁₋₆알콕시카르보닐옥시-C₁₋₆알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸), 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)-메틸, 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 분야에서 사용되는 기타 널리 공지된 생리학상 가수분해가능한 에스테르를 들 수 있다. 이러한 에스테르는 당업계에 공지된 통상의 기술로 제조될 수 있다.

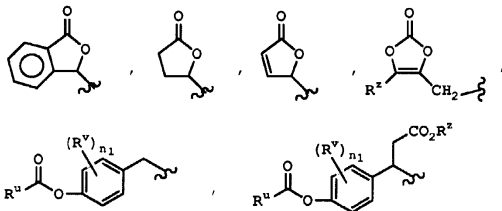
[0148] 전구약물 에스테르 예로는 (1-알카노일옥시)알킬, 예컨대

[0149] (식 중, R^z, R^t 및 R^y는 H, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이지만, R^zO는 HO일 수 없음)를 들 수 있다.

[0150] 이러한 전구약물 에스테르의 예로는

[0151] $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2-$, $\text{t-C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{CH}_2-$, 또는 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COC(=O)CH}_2-$ 를 들 수 있다.

[0152] 적합한 전구약물 에스테르의 다른 예로는



[0153] (식 중, R^z 는 H, 알킬 (예컨대, 메틸 또는 t-부틸), 아릴알킬 (예컨대, 벤질) 또는 아릴 (예컨대, 페닐)일 수 있고; R^v 는 H, 알킬, 할로젠 또는 알콕시이고, R^u 는 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 알콕실이고; n_1 은 0, 1 또는 2임)를 들 수 있다.

[0154] 용어 "호변이성질체"는 그의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 화학식 I의 화합물 및 그의 염을 지칭하며, 여기서 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 이동되어, 결과적으로 분자 내 원자 사이의 화학적 결합이 재배열된다. 모든 호변이성질체 형태는 존재할 수 있는 한 본 발명에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0155] 또한, 화학식 I의 화합물을 제조한 후, 바람직하게는 단리 및 정제하여 99 중량% 이상의 양으로 화학식 I 화합물 ("실질적으로 순수한" 화합물 I)을 함유하는 조성물을 수득하고, 이어서 이를 본원에 기재된 바와 같이 사용하거나 제제화한다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 I의 화합물이 또한 본 발명의 일부로서 본원에서 고려된다.

[0156] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물로서, 또는 순수하거나 또는 실질적으로 순수한 형태로 고려된다. 본 발명의 화합물은 R 치환기 중 임의의 하나를 포함한 임의의 탄소 원자에서 비대칭 중심을 가질 수 있고/거나 다형성을 나타낼 수 있다. 결과적으로, 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 제조 방법은 출발 물질로서 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 이용할 수 있다. 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 생성물을 제조하는 경우, 이들은 통상적인 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

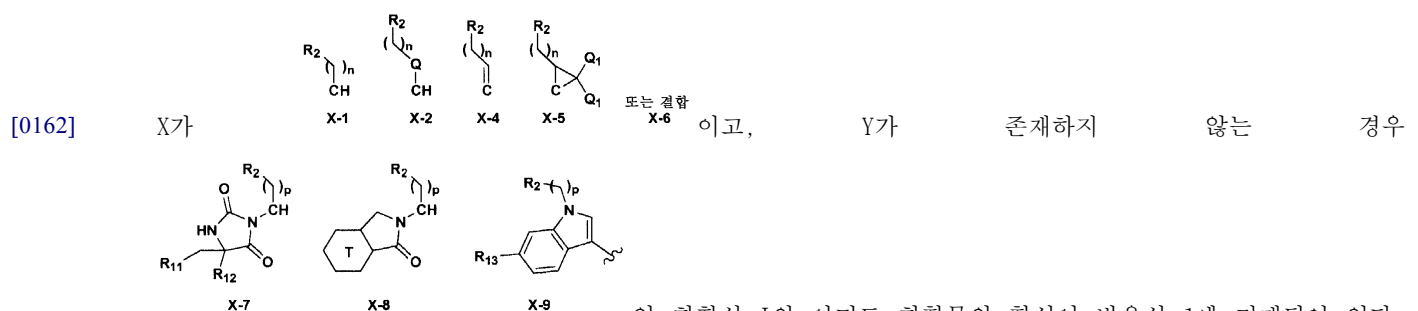
[0157] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 단리 및 효능있는 치료제로의 제제화로부터 생존하기에 충분히 강력한 화합물을 나타낸다는 것을 의미한다. 본 발명은 안정한 화합물을 포함한다.

[0158] "치료 유효량"은 본 발명의 화합물의 단독량 또는 청구된 화합물의 조합물의 양, 또는 당뇨병 및/또는 비만증의 치료 또는 예방에 유효한 기타 활성 성분과 조합한 본 발명의 화합물의 양을 포함한다.

[0159] 본원에서 사용되는 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포함하며, (a) 특히, 이러한 포유동물이 질환-상태에 걸리기 쉬우나, 아직 이를 가진 것으로 진단되지는 않은 경우의 포유동물에서 질환-상태의 발생 예방, (b) 질환-상태의 억제, 즉, 그의 발병 저지, 및/또는 (c) 질환-상태의 경감, 즉, 질환-상태의 퇴행 유발이 포함된다.

[0160] 합성

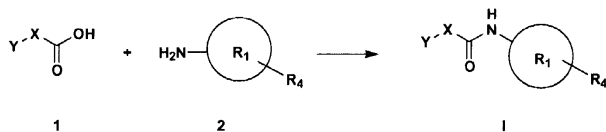
[0161] 화학식 I 및 Ia의 화합물은 하기 반응식 및 그의 설명, 뿐만 아니라 당업자들에 의해 이용될 수 있는 관련 문헌 절차에서 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 이들 반응을 위한 예시적인 시약 및 절차는 하기 및 작업 실시예에 나타나 있다. 하기 반응식에서 보호 및 탈보호는 당업계에 일반적으로 공지되어 있는 절차에 의해 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T.W., Wuts, P.G.W., "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley] 참조).



인 화학식 I의 아마이드 화합물의 합성이 반응식 1에 기재되어 있다. 카르복실산 1을 표준 문헌 조건, 예컨대 (1) 촉매 DMF와 함께 옥살릴 클로라이드를 사용하여 산 클로라이드 중간체를 형성한 후, 아민 염기의 존재하에 아민 2와의 후속 반응; 또는 (2) 1 및 2의 혼합물을 커플링 시약, 예

큰대 DEPBT로 처리 (문헌 [Li et al., Org. Lett., 1999, 1:91])에 따라 아민 2와 커플링시킨다. 헤테로방향족 고리 R₁이 반응식 1 및 하기 기재된 모든 후속 반응식에서 묘사된 경우, 임의의 고리 치환기 R₅ 및 R₆이 존재할 수 있다.

반응식 1



[0163]

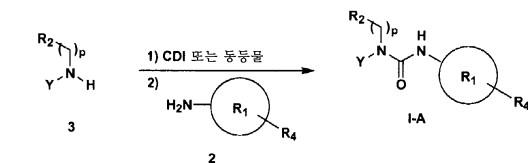
[0164]

적절한 예의 카르복실산 1의 합성 절차를 문헌에서 찾을 수 있다 (참조 문헌으로는 다음의 PCT 국제 출원을 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다: X-1인 경우, WO 2000/058293호, WO 2001/083465호, WO 2001/085706호, WO 2001/085707호, WO 2002/046173호, WO 2003/095438호, WO 2004/052869호, WO 2004/072031호, WO 2004/063194호, WO 2004/072066호, WO 2005/103021호, WO 2006/016194호, WO 2006/016174호, WO 2006/016178호; X-2인 경우, WO 2002/008209호, WO 2004/063194호; X-4인 경우, WO 2001/044216호, WO 2004/072031호, WO 2004/072066호, WO 2004/063194호, WO 2002/014312호, WO 2005/103021호, WO 2006/016194호; X-5인 경우, WO 2004/063179호; X-6인 경우, WO 2003/000262호, WO 2003/000267호, WO 2003/080585호, WO 2003/015774호, WO 2004/045614호, WO 2004/046139호, WO 2004/076420호, WO 2005/121110호, WO 2006/040528호, WO 2006/040529호, WO 2006/125972호, WO 2007/007040호, WO 2007/007041호, WO 2007/007042호, WO 2007/0017649호; X-7인 경우, WO 2001/083478호; X-8인 경우, WO 2002/048106호; X-9인 경우, WO 2004/031179호).

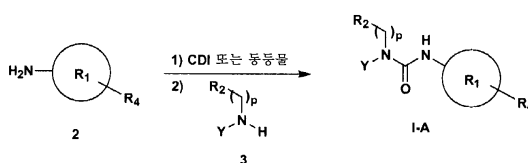
[0165]

$X = X-3 = \begin{matrix} R_2 \\ | \\ N \end{matrix} \text{인 화학식 I의 우레아 화합물의 합성이 반응식 2에 기재되어 있다. 아민 3을 시약, 예컨대 카르보닐디이미다졸, 4-니트로페닐클로로포름레이트, 포스겐 또는 포스겐 유도체, 예컨대 디포스겐 또는 트리포스겐으로 처리한 후, 아민 2를 첨가하여 화학식 I의 목적하는 우레아 생성물을 수득할 수 있다. 별법으로, 아민 2를 먼저 시약, 예컨대 카르보닐디이미다졸 (또는 상기 기재된 다른 유사 시약)로 처리한 후, 아민 3을 첨가하여 화학식 I-A의 우레아를 제공할 수 있다.}$

반응식 2



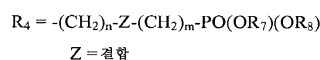
결론으로,



[0166]

[0167]

적절한 예의 아민 3의 합성 절차는 문헌에서 이용가능하다 (참조 문헌으로는 PCT 국제 출원 W02003/055482 및 W02004/002481; 및 [Castellano et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15:1501]을 들 수 있음).

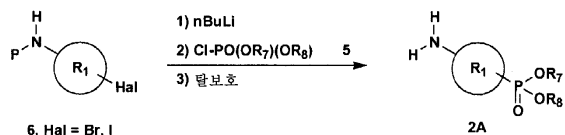
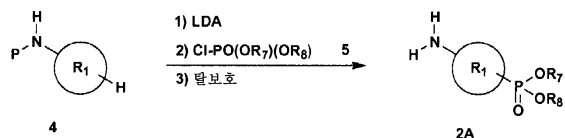
 $Z = \text{결합}$

[0168]

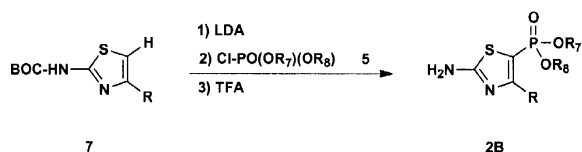
반응식 3은 m 및 $n=0$, 즉, 생성된 포스포네이트기가 헤테로방향족 고리, R_1 에 직접 부착된 아민 2A의 합성에 대한 일반적인 접근법을 기재하고 있다. 적합하게 활성화된 수소 치환기로 보호된 아미노-치환된 헤테로아릴 4를 강염기, 예컨대 LDA 또는 n -부틸리튬으로 탈양성자화한다. 생성된 음이온을 디알킬클로로포스페이트 5와 반응시켜 포스포네이트기를 R_1 에 직접 부착시킨다. 보호기를 제거하여 아민 2A를 제공한다. 별 방법으로, 할로-치환된 헤테로아릴 6을 또한 염기, 예컨대 n -부틸리튬과 반응시킴으로써 할로젠-금속 교환을 통해 동일한 음이온성 중간체로 전환시킬 수 있다. 이러한 접근은 또한 시약, 예컨대 N,N -디에틸클로로메틸포스폰아미드를 사용하여 음이온 중간체와 반응시킴으로써 포스핀산의 합성으로 확장시킬 수 있다 ([Rumthao et al.,

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14:5165-5170]). 그 예로서, 보호된 티아졸 아민 7을 얻기, 예컨대 LDA 또는 $n\text{-BuLi}$ 를 사용하여 반응식 3에 나타낸 바와 같이 탈양성자화하고, 상기 기재된 바와 같이 포스포닐화하고, 탈보호한 후 5-포스포네이트-치환된 티아졸 아민 2B를 수득할 수 있다 ([South et al., J. Het. Chem., 1991, 28:1017]).

반응식 3



- 예를 들어,



[0169]

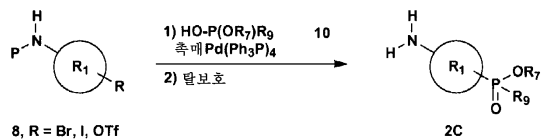
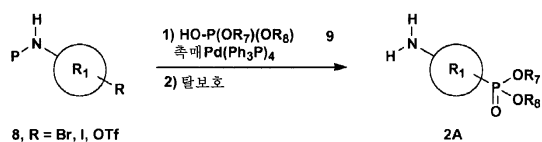
[0170]

상기 반응식 3 및 하기 반응식 4, 5, 6, 7 및 8에 기재된 반응은 또한, Y-X-CO-기가 이미 아민 2로 아실화된 화합물에 대해 수행될 수 있고, 여기서 화학은 Y-X-CO-에서의 적합한 구조 및/또는 적절한 보호기의 사용에 의해 허용된다.

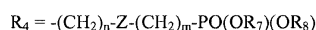
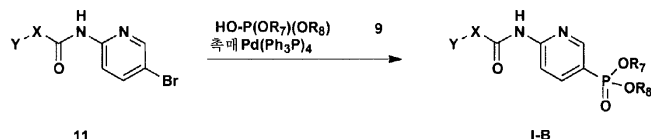
[0171]

반응식 4는 아민 2A의 합성에 대한 또다른 접근법을 기재하고 있다. 치환기, 예컨대 브로모, 요오도 또는 트리플레이트를 함유하는 보호된 헤테로아릴 아민 8을 촉매량의 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐(0)의 존재하에 디알킬포스파이트 9와 커플링시키고, 탈보호한 후에 포스포네이트 치환된 헤테로아릴 아민 2A를 제공한다 (문헌 [Hirao et al., Synthesis, 1981, 56-57]). 이 반응에서 시약 10의 사용은 상응하는 포스포네이트 2C를 제공한다 (문헌 [Rumthao et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14:5165-5170]). 그 예로서, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 에 의해 촉매된 브로모 피리딘 11 및 디알킬포스파이트 9 사이의 반응은 포스포닐화된 피리딘 화합물 I-B를 제공한다. 화합물 11은 반응식 1에 기재된 방식으로 산 1을 5-브로모-2-아미노피라진과 커플링함으로써 수득된다.

반응식 4



- 예를 들어,

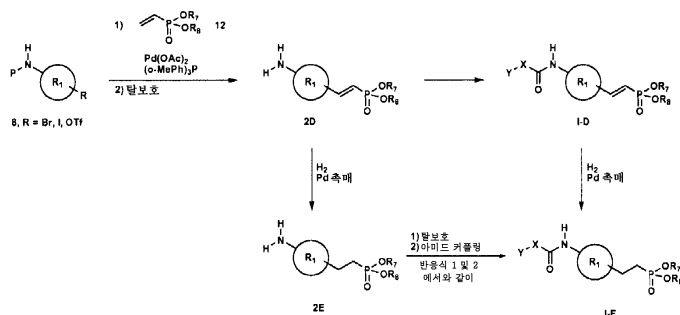


Z = 알켄 또는 에틸렌

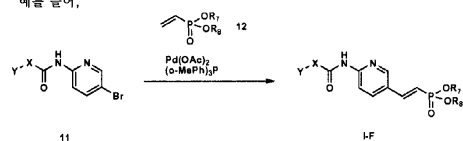
m 및 n = 0

반응식 5는 이어서 포스포네이트기가 2개의 탄소 연결기로 헤테로방향족 고리에 연결된 화학식 I의 화합물의 합성을 기재하고 있다. 적합하게 보호된 헤테로아릴 아민 8을 촉매량의 Pd(II) 촉매, 예컨대 Pd(OAc)₂ 및 포스핀 리간드, 예컨대 트리-*o*-톨릴포스핀의 존재하에 비닐 포스포네이트 12와 커플링시켜 보호된 비닐 포스포네이트 중간체 생성물을 수득한다 (문헌 [Xu et al., Synthesis, 1983, 556-558]). 보호기를 제거하여 비닐 포스포네이트 아민 2D를 수득하고, 이를 반응식 1 및 2에 기재된 방식으로 Z = 알켄 (비닐)인 상응하는 화학식 I의 화합물 I-D로 전환시킨다. 촉매 Pd(0)의 존재하에 2D 및 1-D를 수소화하여 상응하는 에틸렌 (2개의 탄소) 연결된 포스포네이트 화합물 2E 및 1-E를 제공한다. 상술한 바와 같이, 이들 변환은, 예컨대 아미노피라진 아미드 11의 비닐 포스포네이트 치환된 피라진 생성물 I-F로의 전환에서 기재된 바와 같이 완전히 정교화된 중간체 상에서 수행될 수 있다.

반응식 5



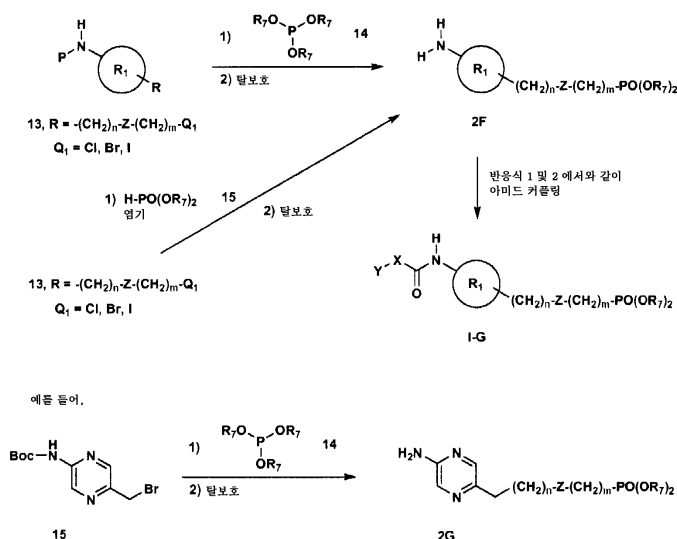
예를 들어,



반응식 6은 R₄에서 포스포네이트 또는 포스포네이트 기가 아르부소브(Arbusov) (문헌 [Engel, R., Handbook of Organophosphorus Chemistry, 1992 [Marcel Dekker]]) 또는 미카엘리스-베커(Michaelis-Becker) (문헌 [Engel, R., Handbook of Organophosphorus Chemistry, 1992 [Marcel Dekker]]) 반응을 이용하여 혼입된 화학식 I의 화합물의 합성을 기재하고 있다. 아르부소브 반응에서, 알킬 할로젠화물 13을 트리알킬포스파이트 14와 함께 가

열하고, 보호기를 제거한 후에 아민 2F를 수득한다. 아민 2F를 반응식 1 및 2에 기재된 방법에 의해 화학식 I-G의 화합물로 전환시킨다. 트리알킬포스파이트 14 대신 $R_9P(OR_7)_2$ 를 사용하여 수행하는 경우, 상응하는 포스핀 산 에스테르 생성물이 수득된다 (즉, $R_4 = -(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m-PO-(R_9)(OR_7)$) (문헌 [Kapustin et al., Org. Lett., 2003, 5:3053-3057]). 미카엘리스-베커 반응에서, 화합물 13을 염기의 존재하에 디알킬포스파이트 15와 반응시키고, 보호기를 제거한 후에 아민 2F를 수득한다. 아민 2F를 반응식 1 및 2에 기재된 방법에 의해 화학식 I-G의 화합물로 전환시킬 수 있다. 그 예로서, Boc-보호된 5-브로모메틸피라진을 트리알킬포스파이트 14와 함께 가열하고, Boc기를 제거한 후에 포스포노메틸-치환된 피라진 아민 2G를 수득하고, 이를 상기 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

반응식 6

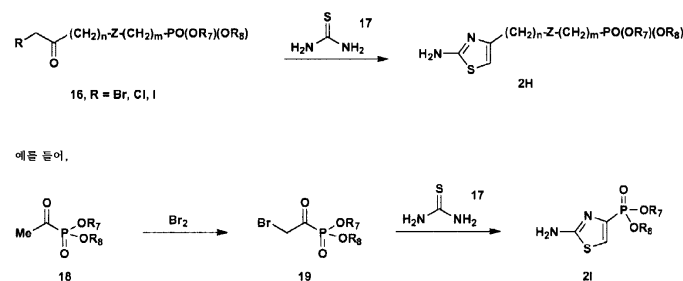


[0176]

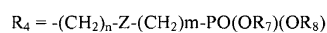
[0177]

반응식 7은 R_1 헤테로방향족 고리가 티아졸인 화학식 I의 화합물의 합성을 기재하고 있다. 상기 반응식에서, 포스폰에이트 또는 포스포네이트 기를 시클릭 전구체로 혼입하여 헤테로방향족 고리를 형성한다. 표준 한츠슈(Hantzsch) 티아졸 합성에서, 할로케톤 16을 티오우레아 17과 반응시켜 4-치환된 2-아미노티아졸 2H를 형성한다. 그 예로서, 아세틸포스폰산 18을 브롬으로 처리하여 α -할로케톤 19를 형성한다. α -할로케톤 19와 티오우레아 17과의 반응으로 5-포스포노-2-아미노티아졸 2I를 수득한다 (문헌 [Ohler et al., Chem. Ber., 1984, 117:3034-3047]). 아미노티아졸 2H 및 2I를 반응식 1 및 2에 기재된 방법으로 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

반응식 7



[0178]

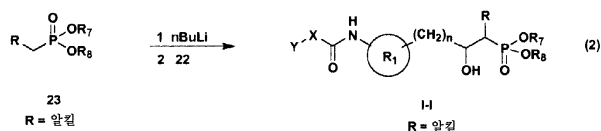
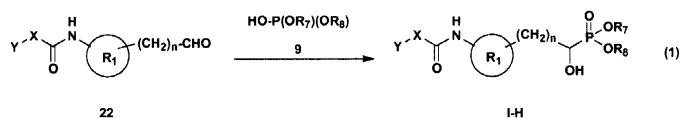


[0179]

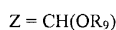
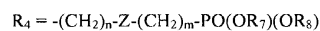
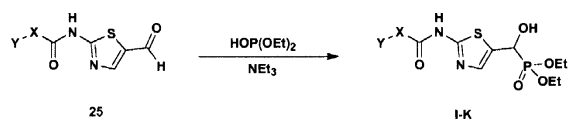
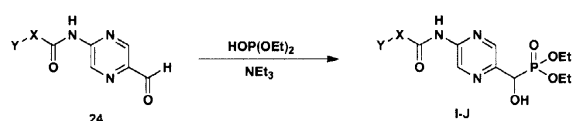
반응식 8은 인, 즉, R_4 가 헤테로방향족 고리 R_1 및 포스포네이트기 사이에 위치한 히드록시-치환된 메틸렌 [$Z = CH(OH)$]을 함유하는 화학식 I의 화합물의 합성을 기재하고 있다. 등식 (1)에서, 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 DBN의 존재하에 디알킬포스파이트 9와 알데히드 22와의 반응으로 $Z = CH(OH)$, $n = 0, 1, 2$ 및 $m = 0$ 인 화학식 I의 화합물로 나타내어지는 히드록시포스포네이트 생성물 I-H를 수득한다 (문헌

[Caplan et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 2000, 3:421-437]). 등식 (2)에서, 알킬 포스포네이트 23을 염기, 예컨대 $n\text{-BuLi}$ 으로 처리한 후, 알데히드 22를 첨가하여 $Z = \text{CH}(\text{OH})$, $n = 0, 1, 2$ 및 $m = 1$ 인 화학식 I의 화합물로 나타내어지는 히드록시포스포네이트 생성물 I-I를 수득한다 (문헌 [Mikolajczyk et al., Synthesis, 1984, 691-694]). 그 예로서, 피라진 24 및 티아졸 25를 상응하는 히드록시포스포네이트, I-J 및 I-K로 나타낸 바와 같이 전환한다.

반응식 8

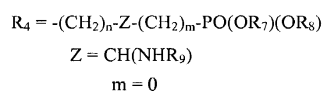
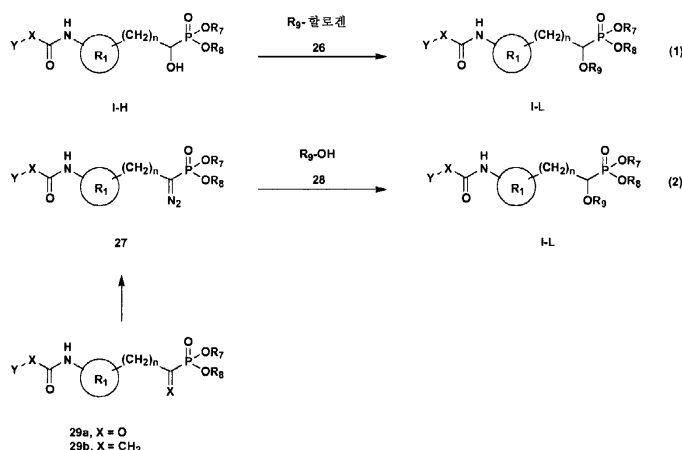


예를 들어,



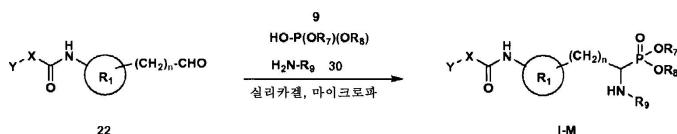
반응식 9는 인, 즉, R_4 가 헤테로방향족 고리 R_1 및 포스포네이트기 사이에 위치한 알콕시-치환된 메틸렌 [$\text{Z} = \text{CH(OR}_9\text{)}$]을 함유하는 화학식 I의 화합물의 합성을 기재하고 있다. 등식 (1)에서, 반응식 8의 히드록실 포스포네이트 생성물을 적합한 활성 알킬 할로젠화물 26으로 알킬화하여 알파-알콕시 포스포네이트 I-L을 수득할 수 있다 (문헌 [Wroblewski et al., Tetrahedron Asymmetry, 2002, 13:845-850]). 별법으로, 등식 (2)는 또한 화합물 I-L을 제공하는 알코올 28과 알파-디아조 포스포네이트 27과의 로뎀-축매된 삽입 반응을 묘사하고 있다 (문헌 [Cox, G. et al., Tetrahedron, 1994, 50:3195-3212; Moody, C. et al., Tetrahedron Asymmetry, 2001, 12:1657-1661]). 알파-디아조 포스포네이트 28의 제조는 상응하는 케톤 29a로의 직접적인 디아조 전달에 의해 기재되었다 (문헌 [Regitz, M., Tetrahedron Lett., 1968, 9:3171-3174]). 별법으로, 디아조 포스포네이트 28은 상응하는 케토 포스포네이트 29b로부터 유도된 알파-톨루엔술폰닐히드라지드의 염기-촉매된 분해를 통해 수득될 수 있다 (문헌 [Marmor, R. et al., J. Org. Chem., 1971, 36:128-136]). 알파-케토 포스포네이트 29a는 시약, 예컨대 CrO_3 을 사용한 산화에 의해 알파-히드록시 포스포네이트 (I-H)로부터 직접 합성될 수 있다 (문헌 [Kaboudin, B. et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41:3169-2171]). 별법으로, 산 클로라이드 및 트리알킬포스파이트 사이의 아르부소프 반응으로 상응하는 알파-케토 포스포네이트를 수득한다 (문헌 [Marmor, R., et al., J. Org. Chem., 1971, 36:128-136]). 포스포네이트, 예컨대 29a의 합성 방법은 상기에 기재되어 있다.

반응식 9



반응식 10은 $n = 0, 1, 2$ 인, 즉, R_4 가 헤테로방향족 고리 R_1 및 포스포네이트기 사이에 위치한 아미노-치환된 메틸렌 [$\text{Z} = \text{CH(NHR}_9\text{)}$]을 함유하는 화학식 I의 화합물의 합성에 대해 기재하고 있다. 반응식 10에서, 알데히드 22를 실리카겔 및 마이크로파 조사의 존재하에 디알킬포스파이트 9 및 아민 30과 반응시켜 알파-아미노 치환된 포스포네이트 I-M을 수득할 수 있다 (문헌 [Zhan et al., Chem. Lett., 2005, 34:1042-1043]). 다른 방법은 알데히드 22 및 아민 30의 축합으로 생성된 상응하는 이민의 예비 형성, 및 이어서 다양한 촉매, 예컨대 루이스 산의 존재하에 디알킬포스파이트 9와의 반응을 포함한다 (문헌 [Laschat and Kunz, Synthesis, 1992, 90]). 또한, 반응식 10에 기재된 단일 용기(one-pot) 합성에 대해 다른 촉매를 사용할 수 있다 (예를 들어, SmI_2 의 사용이 문헌 [Xu et al., Eur. J. Org. Chem., 2003, 4728]에 기재되어 있음).

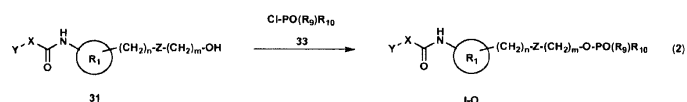
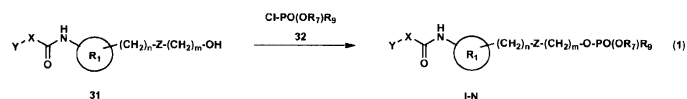
반응식 10



반응식 11은 R_4 가 $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-}(\text{CH}_2)_m\text{-O-PO(OR}_7\text{)R}_9$ 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{Z-}(\text{CH}_2)_m\text{-O-PO-R}_9\text{R}_{10}$ 인 화학식 I의 화합물의 합성을 기재하고 있다.

염기, 예컨대 피리딘 또는 트리에틸아민의 존재하에 알코올 전구체 31과 포스포닐 클로라이드 32 또는 포스피닐 클로라이드 33과의 반응으로 포스포네이트 화합물 I-N (등식 1) 또는 포스피네이트 화합물 I-O (등식 2)를 수득한다. 포스포네이트 I-N의 합성에 대해 나타난 반응 뿐만 아니라, 다른 방법은 포스폰산의 직접 에스테르화 또는 미쯔노부 반응의 이용을 포함한다 (문헌 [Saady et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:2239-2242]). 디메틸포스핀산 (R_9 및 $\text{R}_{10} = \text{Me}$ 인 I-O)의 포스핀산 에스테르의 제조는 피리딘의 존재하에 디메틸포스피닐 클로라이드 및 테트라졸을 사용하여 중간체 포스피닐 테트라졸리드를 생성하는 것으로 기재되어 있다 (PCT 국제 출원 WO 2000/078763호).

반응식 11



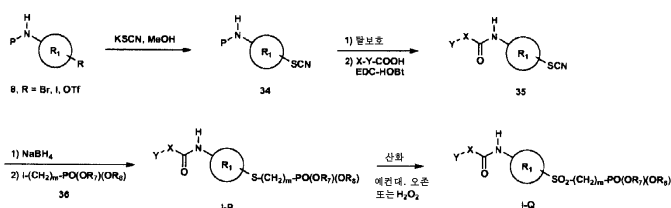
$\text{R}_4 = -(\text{CH}_2)_n \text{---} \text{Z} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{O-PO(OR}_7\text{)R}_9$
 및 $-(\text{CH}_2)_n \text{---} \text{Z} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{O-PO-(R}_9\text{)R}_{10}$,
 및 $\text{Z} = \text{S}$ 또는 SO_2 ,
 및 $m = 1$ 또는 2 ,

반응식 12는 및 $n = 0$, 1 또는 2.

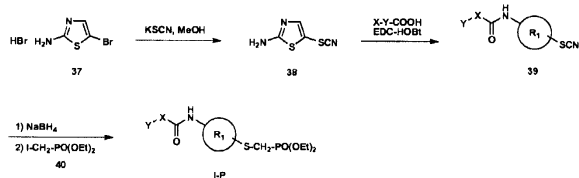
인 화학식 I의 화합물의 합성을 기재하고 있다.

적합하게 활성화된 할로젠-치환된 헤테로방향족 중간체 8과 칼륨 티오시아네이트와의 반응으로 티오시아네이트 중간체 34를 수득한다. 이 시점에서, 보호기를 제거하고, 생성된 아미노 헤테로방향족 화합물을 표준 방법, 예컨대 EDC-HOBt를 이용하여 산 1과 커플링하여 중간체 35를 수득할 수 있다. 티오시아네이트 35를 NaBH_4 로 처리하여 상응하는 티올 중간체를 수득하고, 이를 치환된 할로젠화물 36으로 알킬화하여 $\text{Z} = \text{S}$ 인 화학식 I의 화합물 (I-P)을 수득한다. 생성물 I-P를 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 옥손으로 처리하여 $\text{Z} = \text{SO}_2$ 인 화학식 I의 화합물 (I-Q)을 수득한다. 그 예로서, 2-아미노-5-브로모티아졸의 HBr 염 (37)을 예를 들어 칼륨 티오시아네이트로 처리하여 티오시아네이트 38을 수득한다. 아미노-티오시아네이트 생성물을 표준 방법을 이용하여 산 1로 아실화하여 아마이드 39를 수득한다. 아마이드 39의 티오시아네이트기를 시약, 예컨대 NaBH_4 로 환원한 후, 생성된 유리 티올을 요오도메틸 포스포네이트 40으로 알킬화하여 $\text{Z} = \text{S}$, $m = 1$ 및 $n = 0$ 인 화학식 I의 포스포네이트 화합물 (I-P)을 수득한다.

반응식 12



예를 들어,



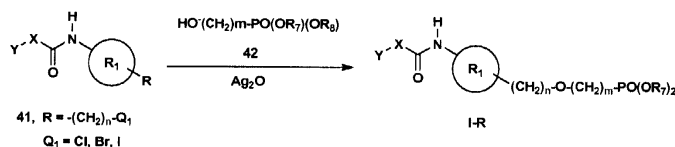
$\text{R}_4 = -(\text{CH}_2)_n \text{---} \text{Z} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{O-PO(OR}_7\text{)R}_9$
 및 $-(\text{CH}_2)_n \text{---} \text{Z} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \text{O-PO-(R}_9\text{)R}_{10}$,
 및 $\text{Z} = \text{O}$,
 및 $m = 1$ 또는 2 ,

반응식 13은 및 $n = 1$ 또는 2,

인 화학식 I의 화합물의 합성을 기재하고 있다.

산화은의 존재하에 적합하게 활성화된 할로젠-치환된 헤테로방향족 중간체 41과 히드록시 치환된 포스포네이트 중간체 42와의 반응으로 I-R, 즉, $\text{Z} = \text{O}$, $m = 1$ 또는 2, 및 $n = 1$ 또는 2인 화학식 I의 포스포네이트 화합물을 수득한다 (문헌 [Flor et al., J. Med. Chem., 1999, 42:2633-2640]).

반응식 13

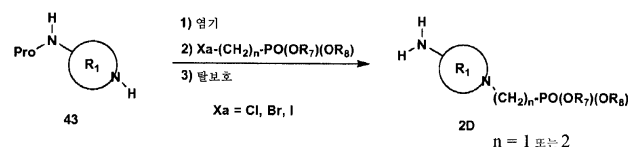


[0193]

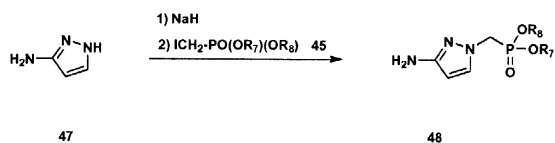
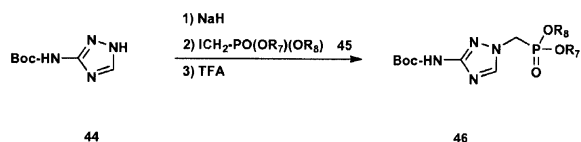
[0194]

반응식 14는 포스포네이트 또는 포스피네이트 잔기 (여기서, 포스포네이트로 예시됨)가 탄소 원자보다는 질소 원자에 의해 헤테로사이클 R_1 에 연결된 아민 2D의 일반적인 합성을 기재하고 있다. 보호된 (프로)아미노-헤테로사이클, 예컨대 43을 염기로 탈양성자화하고, 이어서 포스포네이트/포스피네이트 잔기를 함유하는 적절한 할로젠화물로 알킬화한 후, 탈보호하여 아민 2D를 수득할 수 있다. 이는 염기 (예를 들어, NaH)로 탈양성자화하고, 이어서 요오도메틸 포스포네이트 45로 알킬화하는 N-Boc 보호된 트리아졸 44의 예로 예시된다. 이어서, N-Boc기를 탈보호하여 아미노트리아졸 포스포네이트 46을 제공한다. 한편, 염기, 예컨대 KOtBu로 탈양성자화되고, 우선적으로 고리 질소 상에서 친전자체, 예컨대 요오도메틸 포스포네이트 45로 알킬화되어 생성물 48을 형성하는 피라졸 47의 경우에서 예시된 바와 같이, 특정 경우에 아미노-헤테로사이클은 보호를 필요로 하지 않는다.

반응식 14



-예를 들어,

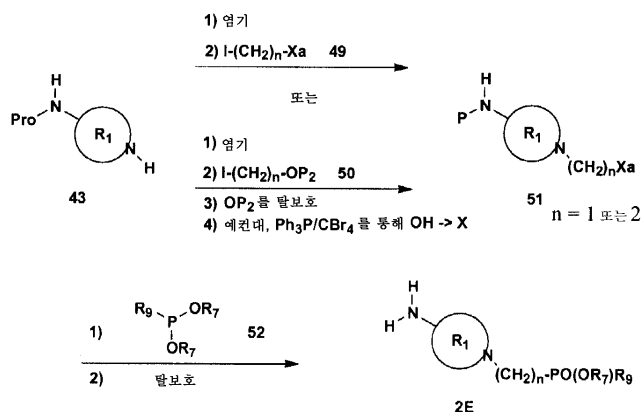


[0195]

[0196]

N-알킬화된 포스포네이트/포스피네이트에 대한 또다른 대표적인 접근법을 반응식 15에 나타내었다. 아민 43을 적절한 염기로 탈양성자화하고, 요오드화물, 예컨대 49 (관능기 Xa, 예를 들어 Cl, Br, OTs를 함유함)와 반응시켜 N-알킬화된 헤테로사이클 51을 수득할 수 있다. 별법으로, 아민을 요오드화물, 예컨대 50 (예를 들어, 보호된 히드록실기 OP_2 를 함유하고, 이는 후속적으로 탈보호 및 공지된 방법, 예를 들어 Ph_3P/CBr_4 를 통해 할로젠화물로 전환될 수 있음)과 반응시켜 N-알킬화된 헤테로사이클 51을 제공할 수 있다. 이어서, 상기 중간체를 반응식 6에 기재된 바와 같이 트리알킬 포스페이트와 반응시켜 포스포네이트를 제공하거나 (아르부소브 반응), 또는 반응식 15에 나타낸 바와 같이 반응시킬 수 있다. 할로젠화물 51을 포스포나이트 52와 반응시키는 경우, 생성물은 상응하는 포스포산 에스테르 2E이다 (참조 문헌 [Kapustin et al., Org. Lett., 2003, 5:3053-3057]).

반응식 15

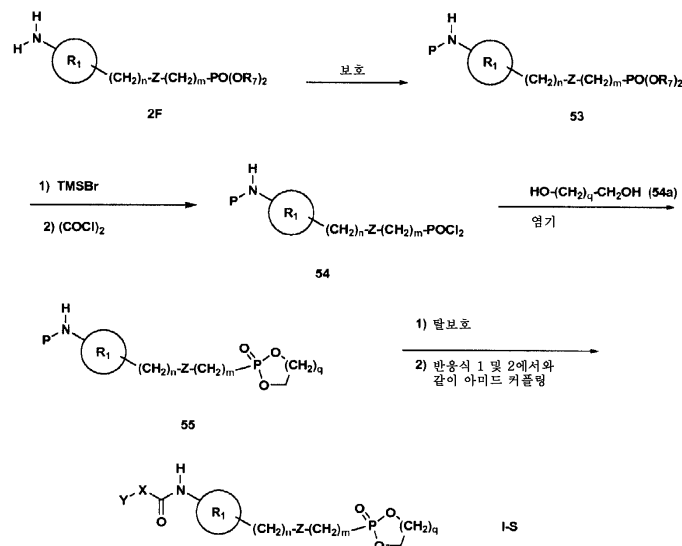


[0197]

[0198]

반응식 16은 시클릭 포스포네이트 에스테르를 함유하는 화학식 I-S의 화합물의 합성을 기재하고 있다. 중간체 아민 2F의 포스포네이트 디에스테르를 보호하여 (예를 들어, tert-부틸 카르바메이트 또는 벤질 카르바메이트와 같이) 포스포네이트 53을 획득하고, 이를 작용제, 에킨대 브로모트리메틸실란으로 탈알킬화한다. 생성된 비스-트리메틸실릴 포스포산 에스테르를 바로 옥살릴 클로라이드와 반응시켜 포스포릴 디클로라이드 54를 획득한다. 중간체 54를 염기의 존재하에 적절한 디올 54a와의 반응에 의해 목적하는 시클릭 포스포네이트 55로 전환시킨다 (참조 문헌 [Notter et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17:113-117]). 시클릭 포스포네이트 55를 탈보호하여 상응하는 아민을 획득하고, 이어서 상기 반응식 1 및 2에 기재된 방법에 의해 화학식 I-S의 화합물로 용이하게 전환시킨다.

반응식 16

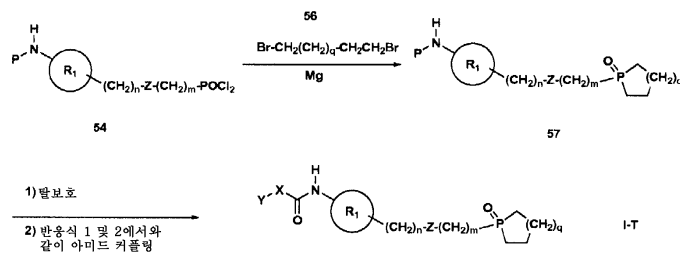


[0199]

[0200]

유사하게, 반응식 17은 시클릭 포스핀 옥시드를 함유하는 화학식 I-T의 화합물의 합성을 기재하고 있다. 포스포릴 디클로라이드 54를 디브롬화물 56 및 마그네슘으로부터 형성된 그리나드 시약과 반응시켜 시클릭 포스핀 옥시드 57을 제공할 수 있다 (참조 문헌 [R. Polniaszek et. al., J. Org. Chem., 1991, 56:3137-3146]). 시클릭 포스핀 옥시드 57을 탈보호하여 상응하는 아민을 획득하고, 이어서 상기 반응식 1 및 2에 기재된 방법에 의해 화학식 I-T의 화합물로 전환시킨다.

반응식 17

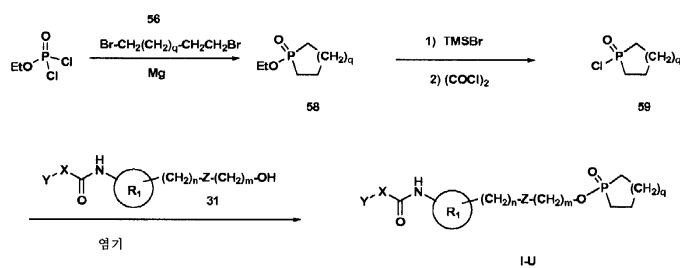


[0201]

[0202]

반응식 18은 시클릭 포스피네이트를 함유하는 화학식 I-U의 화합물의 합성을 기재하고 있다. 에틸 디클로로포스페이트를 디브롬화물 56 및 마그네슘으로부터 형성된 그리나드 시약과 반응시켜 시클릭 포스피네이트 에스테르 58을 수득한다 (참조 문헌 [R. Polniaszek et. al., J. Org. Chem., 1991, 56:3137-3146]). 에스테르 58을 탈알킬화한다 (예를 들어, 브로모트리메틸실란 사용). 생성된 트리메틸실릴 포스포산 에스테르를 바로 염소화제 (예를 들어, 옥살릴 클로라이드)와 반응시켜 포스포릴 클로라이드 59를 수득하고, 이어서 염기의 존재하에 알코올 31과 반응시켜 화학식 I-U의 화합물을 수득한다.

반응식 18



[0203]

[0204]

유용성 및 조합물

[0205]

A. 유용성

[0206]

본 발명의 화합물은 효소 글루코키나제의 활성 강화제로서의 활성을 갖고, 따라서 글루코키나제 활성과 관련된 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0207]

따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병 및 관련 상태, 당뇨병 관련 미세혈관 합병증, 당뇨병 관련 대혈관 합병증, 심혈관 질환, 대사성 증후군 및 그의 구성 상태, 및 기타 질병의 치료, 예방 또는 진행 지연을 비롯한 (이들로 한정되지는 않음) 다양한 상태 및 장애의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병, 고혈당증, 내당력 손상, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신장병증, 지연된 상처 치유, 죽상동맥경화증 및 그의 후유증, 이상 심장 기능, 심근 허혈, 뇌졸중, 대사성 증후군, 고혈압, 비만증, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 비-심장 허혈, 감염, 암, 혈관 재협착, 체장염, 신경변성 질환, 지질 장애, 인지 손상 및 치매, 골 질환, HIV 프로테아제 관련 지방이영양증, 및 녹내장을 예방, 억제 또는 치료하는 데 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0208]

대사성 증후군 또는 "증후군 X"는 문헌 [Ford, et al., J. Am. Med. Assoc., 2002, 287:356-359 및 Arbeeny et al., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 2001, 1:1-24]에 기재되어 있다.

[0209]

B. 조합물

[0210]

본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 단독으로, 또는 제약 담체 또는 희석제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범주내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 본 발명의 다른 화합물과 조합하여, 또는 1종 이상의 다른 치료제, 예를 들어, 항당뇨제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합하여 사용될 수 있다.

[0211]

본 발명의 화합물은 글루코키나제 활성 강화제, 또는 항당뇨제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신장병증제, 항죽상동맥경화증제, 항감염제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항이상지혈증제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항허혈제, 항암제, 항세포독

성제, 항재협착제, 항채장염제, 지질 강하제, 식욕 억제제, 기억 강화제 및 인지 촉진제를 포함한 상술한 장애의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 적합한 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0212] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 적합한 항당뇨제의 예로는 인슐린 및 인슐린 유사체: LysPro 인슐린, 인슐린을 포함하는 흡입용 제제; 글루카곤-유사 펩티드; 술폰닐우레아 및 유사체: 클로로프로파미드, 글리벤햄클라미드, 톨부타미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리피지드, 글리부리드, 글리메피리드, 레파글리니드, 메글리티니드; 비구아니드: 메트포르민, 펜포르민, 부포르민; 알파2-길항제 및 이미다졸린: 미다글리졸, 이사글리돌, 데리글리돌, 이다족산, 에파록산, 플루파록산; 기타 인슐린 분비촉진제: 리노글리리드, 인슐리노트로핀, 엑센딘-4, BTS-67582, A-4166; 티아졸리딘디온 (PPAR감마 효능제): 시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존, 로시글리타존; 비-티아졸리딘디온 PPAR-감마 효능제; 선택적인 PPAR감마 조절제 (SPPARM; 예를 들어 메타볼렉스 (Metabolex)로부터 메타글리타센); PPAR-알파 효능제; PPAR 알파/감마 이중 효능제; PPAR델타 효능제, PPAR알파/감마/델타 팬 효능제; SGLT2 억제제; 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP4) 억제제; 알도스 환원효소 억제제; RXR 효능제: JTT-501, MX-6054, DRF2593, LG100268; 지방산 산화 억제제: 클로목시르, 에토목시르; α -글루코시다제 억제제: 프레코즈, 아카보스, 미글리톨, 에미글리테이트, 보글리보스, MDL-25,637, 캐미글리보스, MDL-73,945; 베타-효능제: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, TAK-667, AZ40140; 포스포디에스테라제 억제제, cAMP 및 cGMP형 둘 모두: 실테나필, L686398; L-386,398; 아밀린 길항제: 프람린티드, AC-137; 리폭시게나제 억제제: 마소프로칼; 소마토스타틴 유사체: BM-23014, 세글리티드, 옥트레오티드; 글루카곤 길항제: BAY 276-9955; 인슐린 시그널링 효능제, 인슐린 모방제, PTP1B 억제제: L-783281, TER17411, TER17529; 글루코스신합성 억제제: GP3034; 소마토스타틴 유사체 및 길항제; 항지질분해제: 니코틴산, 아시피목스, WAG 994; 글루코스 수송 자극제: BM-130795; 글루코스 합성 효소 키나제 억제제: 염화리튬, CT98014, CT98023; 및 갈라닌 수용체 효능제를 들 수 있다.

[0213] 다른 적합한 티아졸리딘디온으로는 미쯔비시(Mitsubishi)의 MCC-555 (미국 특허 제5,594,016호에 개시됨), 글락소-웰컴(Glaxo-Wellcome)의 파르글리타자르 (GI-262570), 엔글리타존 (CP-68722, 화이자(Pfizer)) 또는 다르글리타존 (CP-86325, 화이자), 이사글리타존 (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (머크(Merck)), R-119702 (산쿄(Sankyo)/WL), NN-2344 또는 발라글리타존 (닥터 레디(Dr. Reddy)/NN) 또는 YM-440 (야마노우찌(Yamanouchi))을 들 수 있다.

[0214] 적합한 PPAR 알파/감마 이중 효능제로는 무라글리타자르 (브리스톨-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb)), 테사글리타자르 (아스트라/제네카(Astra/Zeneca)), 나베글리타자르 (릴리/리간드(Lilly/Ligand)); AVE-0847 (사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)); TAK-654 (다게다(Takeda)), 뿐만 아니라 그의 개시내용이 인용을 통해 본원에 포함된 문헌 [Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma; Effect of PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998)], WO 01/21602호 및 U.S 6,414,002호에 개시된 것들을 들 수 있고, 이들은 상기 문헌에서 나타난 바와 같은 투여량을 사용하고, 바람직한 것으로 지정된 이러한 화합물이 본원에서 사용하기에 바람직하다. 적합한 PPAR델타 효능제로는, 예를 들어 GW-501516 (글락소)을 들 수 있다. 적합한 PPAR알파/감마/델타 팬 효능제로는, 예를 들어 GW-677954 (글락소)를 들 수 있다.

[0215] 적합한 알파2 길항제로는 또한 WO 00/59506호에 개시된 것들을 들 수 있고, 이들은 상기 문헌에서 나타난 바와 같은 투여량을 사용한다.

[0216] 적합한 SGLT2 억제제로는 T-1095, 플로리진, WAY-123783, 및 WO 01/27128호에 개시된 것들을 들 수 있다.

[0217] 적합한 DPP4 억제제로는 삭사글립틴 (브리스톨-마이어스 스쿼브), 빌다글립틴 (노바티스(Novartis)) 및 시타글립틴 (머크), 뿐만 아니라 WO 99/38501호, WO 99/46272호, WO 99/67279호 (프로바이오프러그(PROBIODRUG)), WO 99/67278호 (프로바이오프러그), WO 99/61431호 (프로바이오프러그)에 개시된 것들, 문헌 [Hughes et al, Biochemistry, 38(36):11597-11603, 1999]에 개시된 NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노]아세틸]-2-시아노-(S)-피롤리딘) (노바티스), 문헌 [Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540 (1998)]에 개시된 TSL-225 (트립토판-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카복실산), 문헌 [Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp. 1163-1166 and 2745-2748 (1996)]에 개시된 2-시아노피롤리다이드 및 4-시아노피롤리다이드를 들 수 있고, 이들은 상기 참조 문헌에서 나타난 바와 같은 투여량을 사용한다.

[0218] 적합한 알도스 환원효소 억제제로는 WO 99/26659호에 개시된 것들을 들 수 있다.

- [0219] 적합한 메글리티니드로는 나테글리니드 (노바티스) 또는 KAD1229 (PF/키세이(Kissei))를 들 수 있다.
- [0220] 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1)의 예로는 GLP-1(1-36) 아미드, GLP-1(7-36) 아미드, GLP-1(7-37) (미국 특허 제5,614,492호 (하베너(Habener))에 개시된 바와 같음), 뿐만 아니라 AC2993 (아밀린(Amylin)) 및 LY-315902 (릴리)를 들 수 있다.
- [0221] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 항당뇨제로는 에르고세트 및 D-키로이노시톨을 들 수 있다.
- [0222] 적합한 항허혈제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 문헌 [Physician's Desk Reference]에 기재된 것들 및 WO 99/43663호에 개시된 것들을 비롯한 NHE 억제제를 들 수 있다.
- [0223] 적합한 항감염제의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 문헌 [Physician's Desk Reference]에 기재된 것들을 비롯한 항생제이다.
- [0224] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 지질 강하제의 예로는 1종 이상의 MTP 억제제, HMG CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성효소 억제제, 피브르산 유도체, ACAT 억제제, 리폭시게나제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 회장 Na^+ /담즙산 공동수송체 억제제, LDL 수용체 활성의 상향조절제, 담즙산 격리제, 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, 토르세트라피브 (화이자)), 및/또는 니코틴산 및 그의 유도체를 들 수 있다.
- [0225] 상기 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 MTP 억제제로는 미국 특허 제5,595,872호, 미국 특허 제5,739,135호, 미국 특허 제5,712,279호, 미국 특허 제5,760,246호, 미국 특허 제5,827,875호, 미국 특허 제5,885,983호 및 미국 특허 제5,962,440호에 개시된 것들을 들 수 있다.
- [0226] 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 HMG CoA 환원효소 억제제로는 미국 특허 제 3,983,140호에 개시된 바와 같은 메바스타틴 및 관련 화합물, 미국 특허 제4,231,938호에 개시된 바와 같은 로바스타틴 (메비놀린) 및 관련 화합물, 미국 특허 제4,346,227호에 개시된 바와 같은 프라바스타틴 및 관련 화합물, 미국 특허 제4,448,784호 및 동 제4,450,171호에 개시된 바와 같은 심바스타틴 및 관련 화합물을 들 수 있다. 본원에서 사용될 수 있는 다른 HMG CoA 환원효소 억제제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 미국 특허 제 5,354,772호에 개시된 플루바스타틴; 미국 특허 제5,006,530호 및 동 제5,177,080호에 개시된 바와 같은 세리바스타틴; 미국 특허 제4,681,893호, 동 제5,273,995호, 동 제5,385,929호 및 동 제5,686,104호에 개시된 바와 같은 아토르바스타틴; 미국 특허 제5,011,930호에 개시된 바와 같은 아타바스타틴 (닛산(Nissan)/산교의 니스바스타틴 (NK-104)); 미국 특허 제5,260,440호에 개시된 바와 같은 비사스타틴 (시오노기(Shionogi)-아스트라/제네카 (ZD-4522)); 및 미국 특허 제5,753,675호에 개시된 관련 스타틴 화합물; 미국 특허 제4,613,610호에 개시된 바와 같은 메발로노락톤 유도체의 피라졸 유사체; PCT 출원 WO 86/03488호에 개시된 바와 같은 메발로노락톤 유도체의 인덴 유사체; 미국 특허 제4,647,576호에 개시된 바와 같은 6-[2-(치환된-피롤-1-일)알킬]피란-2-온 및 그의 유도체; 시어르(Searle)의 SC-45355 (3-치환된 펜탄이산 유도체) 디클로로아세테이트; PCT 출원 WO 86/07054호에 개시된 바와 같은 메발로노락톤의 이미다졸 유사체; 프랑스 특허 제2,596,393호에 개시된 바와 같은 3-카르복시-2-히드록시-프로판-포스포산 유도체; 유럽 특허 출원 제0221025호에 개시된 바와 같은 2,3-이치환된 피롤, 푸란 및 티오펜 유도체; 미국 특허 제4,686,237호에 개시된 바와 같은 메발로노락톤의 나프틸 유사체; 미국 특허 제4,499,289호에 개시된 바와 같은 옥타히드로나프탈렌; 유럽 특허 출원 제0142146 A2호에 개시된 바와 같은 메비놀린 (로바스타틴)의 케토 유사체; 및 미국 특허 제5,506,219호 및 동 제5,691,322호에 개시된 바와 같은 퀴놀린 및 피리딘 유도체를 들 수 있다.
- [0227] 바람직한 저지혈제는 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, 아타바스타틴 및 ZD-4522이다.
- [0228] 또한, GB 2205837에 개시된 바와 같은, HMG CoA 환원효소를 억제하는 데 유용한 포스포산 화합물이 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합하다.
- [0229] 본원에서 사용하기에 적합한 스쿠알렌 합성효소 억제제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 미국 특허 제5,712,396호에 개시된 α -포스포노-술포네이트, 이소프레노이드 (포스피닐-메틸)포스포네이트를 비롯한 문헌 [Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp. 1869-1871]에 개시된 것들, 뿐만 아니라 예를 들어, 미국 특허 제4,871,721호 및 동 제4,924,024호 및 문헌 [Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40 (1996)]에 개시된 바와 같은 기타 공지된 스쿠알렌 합성효소 억제제를 들 수 있다.

- [0230] 또한, 본원에서 사용하기에 적합한 다른 스쿠알렌 합성효소 억제제로는 문헌 [P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20:243-249]에 개시된 테르페노이드 피로포스페이트, 문헌 [Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98:1291-1293]에 개시된 파르네실 디포스페이트 유사체 A 및 프레스쿠알렌 피로포스페이트 (PSQ-PP) 유사체, 문헌 [McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109:5544]에서 보고된 포스포닐포스포네이트 및 문헌 [Capson, T.L., Ph.D. dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary]에서 보고된 시클로프로판을 들 수 있다.
- [0231] 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 피브르산 유도체로는 페노피브레이트, 겐피브로질, 클로피브레이트, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트 등, 미국 특허 제3,674,836호에 개시된 바와 같은 프로부콜 및 관련 화합물 (프로부콜 및 겐피브로질이 바람직함), 담즙산 격리제, 예컨대 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 DEAE-세파렉스 (세콜렉스(Sechalex, 등록상표), 폴리섹시드(Policexide, 등록상표)), 뿐만 아니라 리포스타빌 (론-플랑크(Rhone-Poulenc)), 에이사이(Eisai) E-5050 (N-치환된 에탄올아민 유도체), 이마닉실 (HOE-402), 테트라히드로립스타틴 (THL), 이스티그마스타닐포스포릴콜린 (SPC, 로체), 아마노시클로렉스트린 (다나베 세이요꾸(Tanabe Seiyoku)), 아지노모토(Ajinomoto) AJ-814 (아줄렌 유도체), 쉐리타미드 (스미토모(Sumitomo)), 산도즈(Sandoz) 58-035, 어메리칸 시안아미드(American Cyanamid) CL-277,082 및 CL-283,546 (이치환된 우레아 유도체), 니코틴산, 아시피록스, 아시프란, 네오마이신, p-아미노살리실산, 아스피린, 미국 특허 제4,759,923호에 개시된 바와 같은 폴리(디알릴메틸아민) 유도체, 미국 특허 제4,027,009호에 개시된 바와 같은 4급 아민 폴리(디알릴디메틸암모늄 클로라이드) 및 이오넨, 및 기타 공지된 혈청 콜레스테롤 강하제를 들 수 있다.
- [0232] 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 ACAT 억제제로는 문헌 [Drugs of the Future 24:9-15 (1999), (Avasimibe)], ["The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1):77-85], ["The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1):16-30], ["RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C, et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1):47-50], ["ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr., [Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.], ["ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3):204-25], ["Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6):359-62, or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.)]에 개시된 것들을 들 수 있다.
- [0233] 저지혈제는 LD2 수용체 활성의 상향조절제, 예컨대 MD-700 (다이쇼 파마슈티칼 코. 엘티디(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)) 및 LY295427 (일라이 릴리(Eli Lilly))일 수 있다.
- [0234] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 콜레스테롤 흡수 억제제의 예로는 SCH48461 (쉐링-플라우(Schering-Plough)), 뿐만 아니라 문헌 [Atherosclerosis 115:45-63 (1995) 및 J. Med. Chem. 41:973 (1998)]에 개시된 것들을 들 수 있다.
- [0235] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 회장 Na^+ /담즙산 공동수송체 억제제의 예로는 문헌 [Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)]에 개시된 바와 같은 화합물을 들 수 있다.
- [0236] 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 리폭시게나제 억제제로는 WO 97/12615호에 개시된 바와 같은 15-리폭시게나제 (15-L0) 억제제, 예컨대 벤즈이미다졸 유도체, WO 97/12613호에 개시된 바와 같은 15-L0 억제제, WO 96/38144호에 개시된 바와 같은 이소티아졸론, 및 문헌 [Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120:1199-1206] 및 [Cornicelli et al, "15-lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current

Pharmaceutical Design, 1999, 5:11-20]에 개시된 바와 같은 15-L0 억제제를 들 수 있다.

- [0237] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항고혈압제의 예로는 베타 아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제 (L형 및 T형; 예를 들어, 딜티아젠펜, 베라파밀, 니페디핀, 아미로디핀 및 마이베프라딜), 이뇨제 (예를 들어, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리아트레넨, 아밀로리드, 스피로노락톤), 레닌 억제제, ACE 억제제 (예를 들어, 캅토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 텔라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴), AT-1 수용체 길항제 (예를 들어, 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄), ET 수용체 길항제 (예를 들어, 시탁스센탄, 아트르센탄 및 미국 특허 제5,612,359호 및 동 제6,043,265호에 개시된 화합물), 이중 ET/AII 길항제 (예를 들어, WO 00/01389호에 개시된 화합물), 중성 엔도펩티다제 (NEP) 억제제, 바소캡시나제 억제제 (이중 NEP-ACE 억제제; 예를 들어, 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트), 및 니트레이트를 들 수 있다.
- [0238] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 항비만제의 예로는 칸나비노이드 수용체 1 길항제 또는 역 효능제, 베타 3 아드레날린성 효능제, 리파제 억제제, 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제, 갑상선 수용체 베타 약물 및/또는 식욕 감퇴제를 들 수 있다.
- [0239] 본 발명의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 칸나비노이드 수용체 1 길항제 및 역 효능제로는 리모나반트, SLV 319 및 문헌 [D. L. Hertzog, Expert Opin. Ther. Patents 2004, 14, 1435-1452]에서 논의된 것들을 들 수 있다.
- [0240] 본 발명의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 베타 3 아드레날린성 효능제로는 AJ9677 (다케다/다이니폰 (Takeda/Dainippon)), L750355 (머크) 또는 CP331648 (화이자), 또는 미국 특허 제5,541,204호, 동 제5,770,615호, 동 제5,491,134호, 동 제5,776,983호 및 동 제5,488,064호에 개시된 바와 같은 기타 공지된 베타 3 효능제를 들 수 있고, AJ9677, L750,355 및 CP331648이 바람직하다.
- [0241] 본 발명의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 리파제 억제제의 예로는 오를리스타트 또는 ATL-962 (알리자임(Alizyme))를 들 수 있고, 오를리스타트가 바람직하다.
- [0242] 화학식 I의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제는 시부트라민, 토피라메이트 (존슨 & 존슨(Johnson & Johnson)) 또는 악소킨 (레게네론(Regeneron))일 수 있으며, 시부트라민 및 토피라메이트가 바람직하다.
- [0243] 본 발명의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 갑상선 수용체 베타 화합물의 예로는 갑상선 수용체 리간드, 예컨대 WO 97/21993호 (U. Cal SF), WO 99/00353호 (카로바이오(KaroBio)) 및 WO 00/039077호 (카로바이오)에 개시된 것들을 들 수 있고, 카로바이오 출원의 화합물이 바람직하다.
- [0244] 본 발명의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 식욕 감퇴제로는 텍스암페타민, 펜터민, 페닐프로판올아민 또는 마진돌을 들 수 있고, 텍스암페타민이 바람직하다.
- [0245] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 기타 화합물로는 CCK 수용체 효능제 (예를 들어, SR-27895B), 갈라닌 수용체 길항제, MCR-4 길항제 (예를 들어, HP-228), 랩틴 또는 모방체, 11-베타-히드록시스테로이드 데히드로게나제 유형-1 억제제, 우로코르틴 모방체, CRF 길항제 및 CRF 결합 단백질 (예를 들어, RU-486, 우로코르틴)을 들 수 있다.
- [0246] 또한, 본 발명의 화합물은, 알킬화제, 예컨대 질소머스타드, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아, 에틸렌이민 및 트리아젠; 항대사산물, 예컨대 플레이트 길항제, 퓨린 유사체 및 피리미딘 유사체; 항생제, 예컨대 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닥티노마이신 및 플리카마이신; 효소, 예컨대 L-아스파라기나제; 파르네실-단백질 트랜스퍼라제 억제제; 5 α 환원효소 억제제; 17 β -히드록시 스테로이드 데히드로게나제 유형 3의 억제제; 호르몬제, 예컨대 글루코코르티코이드, 에스트로겐/안티에스트로겐, 안드로겐/항안드로겐, 프로게스틴 및 황체 형성호르몬-방출 호르몬 길항제, 옥트레오티드 아세테이트; 미세소관-분열제, 예컨대 액테이나스지딘 또는 그의 유사체 및 유도제; 미세소관 안정화제, 예컨대 탁산, 예를 들어 파클리탁셀 (탁솔(Taxol, 등록상표)), 도세탁셀 (탁소테르(Taxotere, 등록상표)) 및 이들의 유사체, 및 에포틸론, 예컨대 에포틸론 A-F 및 이들의 유사체; 식물 추출물, 예컨대 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신, 탁산; 및 토포아이스오머라제 억제제; 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제; 및 다양한 작용제, 예컨대 히드록시우레아, 프로카르바진, 미토탄, 헥사메틸멜라민, 백금 배위 착물, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 및 항암제 및 세포독성제로 사용되는 기타 작용제, 예컨대 생물 반

응 개질제, 성장 인자; 면역 조절제; 및 모노클로날 항체를 비롯한 (이들로 한정되지는 않음) 항암제 및 세포독성제와 조합하여 사용될 수 있다. 추가 항암제는 EP 1177791호에 개시되어 있다. 본 발명의 화합물은 또한 방사선 요법과 함께 사용될 수 있다.

[0247] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 기억 강화제, 항치매제 또는 인지 촉진제의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 메만탄, 타크린, 메트리포네이트, 무스카린, 크사노멜린, 데프레닐 및 피조스티그민을 들 수 있다.

[0248] 상술한 특허 및 특허 출원은 인용을 통해 본원에 포함된다.

[0249] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우 상기 다른 치료제는, 상기에 나타난 특허 또는 당업자들에 의해 달리 측정된 바와 같이, 예를 들어 문헌 [hysician's Desk Reference]에서 나타난 양으로 사용될 수 있다.

[0250] 화학식 I의 화합물은 비독성의 제약상 허용가능한 비히클 또는 희석제를 함유하는 단위 투여 형태로 임의의 적합한 방법, 예를 들어 경구, 예컨대 정제, 캡슐제, 입제 또는 산제 형태; 설하; 협측; 비경구, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 복장내 주사, 또는 주입 기법 (예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 비수성 액제 또는 현탁액제); 예컨대 흡입 분무에 의한 코 점막으로의 투여를 비롯한 비내; 국소, 예컨대 크림 또는 연고 형태; 또는 직장내, 예컨대 좌제 형태에 의해 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 투여될 수 있다.

[0251] 당뇨병 및 관련 질환을 치료하기 위한 본 발명의 방법의 수행에서, 제약 비히클 또는 희석제와 함께 다른 항당뇨제 및/또는 항고지혈증제 및/또는 기타 유형의 치료제의 존재 또는 부재하에 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물을 사용할 것이다. 제약 조성물은 통상적인 고상 또는 액상 비히클 또는 희석제, 및 목적하는 투여 방식에 적절한 형태의 제약 첨가제, 예컨대 제약상 허용가능한 담체, 부형제 및 결합제 등을 사용하여 제제화될 수 있다. 본 화합물을, 예를 들어 정제, 캡슐제, 비드, 입제 또는 산제 형태로 경구 경로를 통해 인간, 원숭이, 개 등을 비롯한 포유동물 환자에게 투여할 수 있다. 성인 투여량은 1일 0.25 내지 2,000 mg, 바람직하게는 1 내지 500 mg이며, 이를 단일 투여량으로, 또는 1일 1 내지 4회의 개별 투여량 형태로 투여할 수 있다.

[0252] 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐제는 화학식 I의 화합물 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 마그네슘 스테아레이트 (15 mg)를 함유한다. 상기 혼합물을 60 메시 체에 통과시키고, 제1 젤라틴 캡슐 내로 패키징한다.

[0253] 전형적인 주사용 제제는 화학식 I의 화합물 250 mg을 바이알에 무균적으로 두고, 무균 동결 건조하고, 밀봉시켜 제조된다. 사용을 위해, 바이알의 내용물을 생리 염수 2 mL와 혼합하여 주사용 제제를 제조한다.

[0254] 약어

[0255] 하기 약어가 실시예 및 본원의 다른 부분에서 사용된다:

[0256] Ph = 페닐

[0257] Bn = 벤질

[0258] t-Bu = 3급 부틸

[0259] i-Bu = 이소-부틸

[0260] Me = 메틸

[0261] Et = 에틸

[0262] Pr = 프로필

[0263] iPr = 이소프로필

[0264] Bu = 부틸

[0265] AIBN = 2,2'-아조비스이소부티로니트릴

[0266] TMS = 트리메틸실릴

[0267] TMSCHN₂ = (트리메틸실릴)디아조메탄

[0268] TMSN₃ = 트리메틸실릴 아지드

[0269]	TBS = tert-부틸디메틸실릴
[0270]	Fmoc = 플루오레닐메톡시카르보닐
[0271]	Boc 또는 BOC = tert-부톡시카르보닐
[0272]	Cbz = 카르보벤질옥시 또는 카르보벤즈옥시 또는 벤질옥시카르보닐
[0273]	THF = 테트라히드로푸란
[0274]	Et ₂ O = 디에틸 에테르
[0275]	hex = 헥산
[0276]	EtOAc = 에틸 아세테이트
[0277]	DMF = 디메틸 포름아미드
[0278]	MeOH = 메탄올
[0279]	EtOH = 에탄올
[0280]	DCM = 디클로로메탄
[0281]	i-PrOH = 이소프로판올
[0282]	DMSO = 디메틸 술폭시드
[0283]	DME = 1,2 디메톡시에탄
[0284]	DMA = N,N-디메틸아세틸아미드
[0285]	DCE = 1,2 디클로로에탄
[0286]	HMPA = 헥사메틸 인산 트리아미드
[0287]	HOAc 또는 AcOH = 아세트산
[0288]	TFA = 트리플루오로아세트산
[0289]	DIEA 또는 DIPEA 또는 i-Pr ₂ NEt 또는 후니그(Hunig) 염기 = 디이소프로필에틸아민
[0290]	TEA 또는 Et ₃ N = 트리에틸아민
[0291]	NMM = N-메틸 모르폴린
[0292]	NBS = N-브로모숙신이미드
[0293]	NCS = N-클로로숙신이미드
[0294]	DMAP = 4-디메틸아미노피리딘
[0295]	DEPBT = 3-디에톡시포스포릴옥시-1,2,3-벤조트리아진-4[3H]-온
[0296]	mCPBA = 3-클로로퍼옥시벤조산
[0297]	NaBH ₄ = 수소화붕소나트륨
[0298]	NaBH(OAc) ₃ = 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드
[0299]	NaN ₃ = 나트륨 아지드
[0300]	DIBALH = 수소화다이소부틸알루미늄
[0301]	LiAlH ₄ = 수소화리튬알루미늄
[0302]	n-BuLi = n-부틸리튬

[0303]	옥손(Oxone, 등록상표) = 모노퍼슬레이트
[0304]	Pd/C = 탄소상 팔라듐
[0305]	PXPd ₂ = 디클로로(클로로디-tert-부틸포스핀)팔라듐(II) 이량체 또는 [PdCl ₂ (t-Bu) ₂ PCl] ₂
[0306]	PtO ₂ = 산화백금
[0307]	KOH = 수산화칼륨
[0308]	NaOH = 수산화나트륨
[0309]	LiOH = 수산화리튬
[0310]	LiOH.H ₂ O = 수산화리튬 일수화물
[0311]	HCl = 염산
[0312]	H ₂ SO ₄ = 황산
[0313]	H ₂ O ₂ = 과산화수소
[0314]	Al ₂ O ₃ = 산화알루미늄
[0315]	K ₂ CO ₃ = 탄산칼륨
[0316]	Cs ₂ CO ₃ = 탄산세슘
[0317]	NaHCO ₃ = 중탄산나트륨
[0318]	ZnBr ₂ = 브롬화아연
[0319]	MgSO ₄ = 황산마그네슘
[0320]	Na ₂ SO ₄ = 황산나트륨
[0321]	KSCN = 칼륨 티오시아네이트
[0322]	NH ₄ Cl = 염화암모늄
[0323]	DBU = 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔
[0324]	EDC (또는 EDC.HCl) 또는 EDCI (또는 EDCI.HCl) 또는 EDAC = 3-에틸-3'-(디메틸아미노)프로필-카르보디이미드 히드로클로라이드 (또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드)
[0325]	HOBT 또는 HOBT.H ₂ O = 1-히드록시벤조트리아졸 수화물
[0326]	HOAT = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
[0327]	PyBOP 시약 또는 BOP 시약 = 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0328]	NaN(TMS) ₂ = 나트륨 헥사메틸디실라지드 또는 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드
[0329]	Ph ₃ P = 트리페닐포스핀
[0330]	Pd(OAc) ₂ = 아세트산팔라듐
[0331]	(Ph ₃ P) ₄ Pd ⁰ = 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐
[0332]	Pd ₂ (dba) ₃ = 트리스(디벤질아세톤)디팔라듐
[0333]	DPPF = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0334]	HATU = 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)
[0335]	DEAD = 디에틸 아조디카르복실레이트
[0336]	DIAD = 디이소프로필 아조디카르복실레이트
[0337]	Cbz-Cl = 벤질 클로로포르메이트
[0338]	CAN = 질산암모늄세륨
[0339]	SAX = 강 음이온 교환기
[0340]	SCX = 강 양이온 교환기
[0341]	H ₂ = 수소
[0342]	Ar = 아르곤
[0343]	N ₂ = 질소
[0344]	Equiv = 당량
[0345]	min = 분
[0346]	h 또는 hr = 시간
[0347]	L = 리터
[0348]	mL = 밀리리터
[0349]	μL = 마이크로리터
[0350]	g = 그램
[0351]	mg = 밀리그램
[0352]	mol = 몰
[0353]	mmol = 밀리몰
[0354]	meq = 밀리당량
[0355]	RT 또는 R.T. = 실온
[0356]	AT = 주위 온도
[0357]	sat 또는 sat'd = 포화
[0358]	aq. = 수성
[0359]	TLC = 박층 크로마토그래피
[0360]	HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
[0361]	HPLC R _t = HPLC 체류 시간
[0362]	LC/MS = 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분석법
[0363]	MS 또는 Mass Spec = 질량 분석법
[0364]	NMR = 핵자기공명
[0365]	NMR 스펙트럼 데이터: s = 단일항; d = 이중항; m = 다중항; br = 브로드; t = 삼중항
[0366]	mp = 융점

실시예

[0367] 하기 작업 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태의 일부를 보다 잘 예시하기 위한 것으로, 이를 제한하지 않는다.

[0368] **일반**

[0369] 용어 HPLC는 하기 방법 중 하나를 이용한 시마주(Shimadzu) 고성능 액체 크로마토그래피를 지칭한다.

[0370] **방법 A:** 4 mL/분 유속 및 1분 유지를 갖는 0 내지 100% 용매 B [90% MeOH:10% H₂O:0.2% H₃PO₄] 및 100 내지 0% 용매 A [10% MeOH:90% H₂O:0.2% H₃PO₄]의 4분 구배를 이용하는 YMC 또는 페노메넥스(Phenomenex) C18 5 μ m 4.6 x 50 mm 컬럼, 220 nm로 설정된 자외선 (UV) 검출기

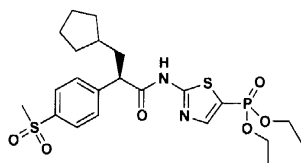
[0371] **방법 B:** 페노메넥스 S5 ODS 4.6 x 30 mm 컬럼, 2분에 걸쳐 0 내지 100% B/A 구배 용리 (용매 A = 0.1% TFA를 함유하는 10% MeOH/H₂O, 용매 B = 0.1% TFA를 함유하는 90% MeOH/H₂O), 유속 5 mL/분, 220 nm에서 UV 검출.

[0372] **방법 C:** YMC S7 ODS 3.0 x 50 mm 컬럼, 2분에 걸쳐 0 내지 100% B/A 구배 용리 (용매 A = 0.1% TFA를 함유하는 10% MeOH/H₂O, 용매 B = 0.1% TFA를 함유하는 90% MeOH/H₂O), 유속 5 mL/분, 220 nm에서 UV 검출.

[0373] 용어 정제용 HPLC는 용매 A (10% MeOH/90% H₂O/0.2% TFA) 및 용매 B (90% MeOH/10% H₂O/0.2% TFA)의 혼합물을 사용하는 자동화된 시마주 HPLC 시스템을 지칭한다. 정제용 컬럼을 YMC 또는 페노메넥스 ODS C18 5 μ m 수지 또는 동등물로 패키징하였다.

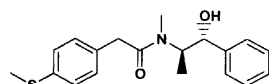
[0374] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 화합물의 실례이다.

[0375] 실시예 1



[0376]

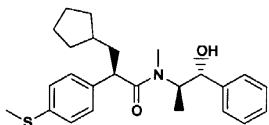
[0377] A.



[0378]

[0379] 트리메틸아세틸 클로라이드 (3.83 mL; 31.1 mmol)를 -10 °C 미만의 온도를 유지하면서 아세톤 (40 mL) 중 4-메틸티오-페닐아세트산 (5.40 g; 29.6 mmol) 및 K₂CO₃ (12.3 g; 88.8 mmol)의 -10 °C 혼합물에 적가하였다. -10 °C에서 10분 후, 반응물을 0 °C로 가온하였다. 0 °C에서 10분 후, 반응물을 -10 °C로 냉각하였다. (1R,2R)-(-)-슈도오펜드린 (7.34 g; 44.4 mmol)을 첨가하였다. -10 °C에서 10분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 4시간 후, 반응물을 EtOAc (60 mL) 및 H₂O (30 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 모든 유기상을 합하고, 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 가온한 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 부분 A 화합물 (7.3 g; 75%)을 결정성 고체로 수득하였다.

[0380] B.



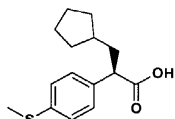
[0381]

[0382] THF (51 mL) 중 부분 A 화합물 (7.0 g; 21.27 mmol)의 용액을 LiN(TMS)₂의 -70 °C 용액 (THF 중 1.0 M 용액 44.7 mL; 44.7 mmol)에 -65 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 45분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -70 °C에서 15분 동안 교반한 후, 0 °C로 가온하였다. 0 °C에서 20분 후, 반응물을 -70 °C로 재냉각하였다. DMPU (5.4 mL; 44.68 mmol) 중 시클로펜틸메틸 요오다이드 (6.70 g; 31.91 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -70 °C에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 20시간 후, 포화 수성 NH₄Cl (20 mL)을 첨가하여

반응 혼합물을 켄칭하였다. 용액을 EtOAc (175 mL)로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 포화 NH_4Cl (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 ; 75분에 걸쳐 0 내지 90% 용매 B의 연속 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc)로 정제하여 부분 B 화합물 (6.94 g; 79%)을 수득하였다.

[0383]

C.

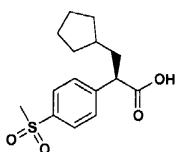


[0384]

1,4 디옥산 (24 mL) 중 부분 B 화합물 (5.44 g; 13.22 mmol)의 용액을 9 N 수성 H_2SO_4 (15 mL)로 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 105 °C에서 가열하였다. 20시간 후 가열을 중지하고, 용액을 실온으로 냉각하였다. H_2O (100 mL)를 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과 분리하고, 진공에서 건조하여 부분 C 화합물 (3.40 g; 97%)을 수득하였다.

[0386]

D.

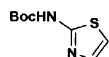


[0387]

옥손 (등록상표) (17.64 g; 28.70 mmol)을 2-프로판올 (90 mL) 및 H_2O (45 mL) 중 부분 C 화합물 (3.30 g; 12.48 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 20시간 후, 2-프로판올을 진공에서 제거하였다. 수용액을 EtOAc (175 mL)로 추출하였다. 유기상을 H_2O (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 D 화합물 (3.60 g; 97%)을 백색 고체로 수득하였다 (부분 D 화합물은 특허 WO 02/46173호에 나타난 절차를 다소 변형하여 제조됨).

[0389]

E.

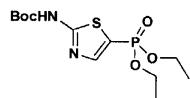


[0390]

디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.40 g; 11.00 mmol)를 THF (5 mL) 중 2-아미노티아졸 (1.00 g; 9.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. TEA (1.67 mL; 11.98 mmol) 및 이어서 촉매량의 4-DMAP (2.0 mg)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (20 mL) 및 0.1 N 수성 HCl (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 25분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배; 100% 용매 B에서 5분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 E 화합물 (0.77 g; 39%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0392]

F.



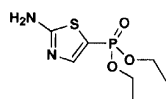
[0393]

LDA의 -78 °C 용액 (THF/헵탄/에틸벤젠 중 2.0 M 용액 1.44 mL; 2.88 mmol)을 캐놀라를 통해 THF (4 mL) 중 부분 A 화합물 (0.25 g; 1.25 mmol)의 -78 °C 용액에 첨가하였다. 30분 후, THF (0.5 mL) 중 $\text{ClP(O)}_2\text{Et}_2$ (270 μL ; 1.87 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 서서히 가온하였다. 16시간 후, H_2O (0.5 mL)를 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 용액을 EtOAc (5 mL) 및 염수 (5 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 10분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 F 화합물 (0.12

g; 29%)을 수득하였다.

[0395]

G.



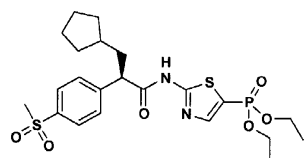
[0396]

[0397]

TFA (0.40 mL)를 DCM (0.80 mL) 중 부분 B 화합물 (0.12 g; 0.37 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc (3 mL)에 용해하였다. EtOAc 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (3 mL)으로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 G 화합물 (83.0 mg; 96%)을 수득하였다.

[0398]

H.



[0399]

[0400]

DEPBT (47.8 mg; 0.16 mmol)를 THF (0.40 mL) 중 부분 D 화합물 (23.7 mg; 0.08 mmol) 및 부분 G 화합물 (20.8 mg; 0.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 24시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (3 mL)에 용해하였다. EtOAc 층을 1 N 수성 HCl (2 mL), H₂O (2 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 2 mL) 및 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM (3 mL)에 용해하였다. 용액을 아미노메틸화 폴리스티렌 수지 (40 mg; 비반응 활성화 에스테르를 제거함)와 함께 20분 동안 교반한 후, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 10 내지 100% 용매 B, 16분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (15 mg; 37%)을 무색 고체로 수득하였다.

$$[M + H]^+ = 515.2; ^1H$$

NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.64 (m, 3H),

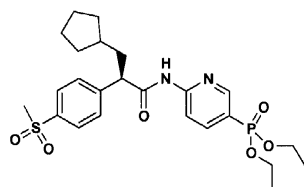
1.80 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 4.00 (t, 1H), 4.12 (m, 4H),

7.69 (d, 2H), 7.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (d, 2H).

[0401]

[0402]

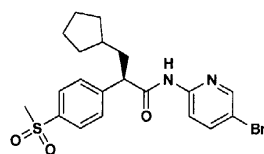
실시예 2



[0403]

[0404]

A.



[0405]

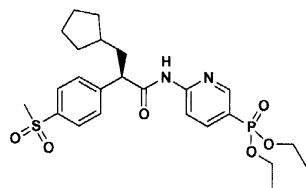
[0406]

옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M) (0.68 mL; 1.35 mmol)를 DCM (1 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (200 mg; 0.68 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. DMF (5 μL)를 첨가하였다. 기체가 발생되었다. 실온에서 2시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl₃ (2 x 2 mL)으로부터 스트리핑한 후, DCM (2.5 mL)에 용해하였다. 용액을 0 °C로 냉각하고, 2-아미노-5-브로모피리딘 (175 mg; 1.01 mmol) 및 이어서 피리딘 (82 μL;

1.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (5 mL) 및 0.1 N 수성 HCl (4 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (4 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 18분에 걸쳐 0 내지 80% 용매 B의 연속 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (250 mg; 82%)을 수득하였다.

[0407]

B.



[0408]

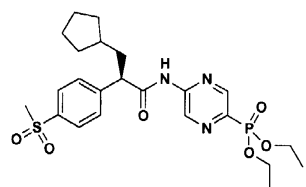
[0409]

THF (탈기됨) (0.50 mL)를 부분 A 화합물 (28.9 mg; 0.064 mmol) 및 (Ph₃P)₄Pd⁰ (14.8 mg; 0.013 mmol)에 첨가하였다. H(O)P(OEt)₂ (10.3 μL; 0.079 mmol) 및 이어서 TEA (13.7 μL; 0.098 mmol)를 첨가하였다. 용기를 캡핑하고, 반응 혼합물을 75 °C에서 9시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 100% 용매 B에서 17분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (18 mg; 55%)을 비결정성 고체로 수득하였다.

[0410]

[0411]

실시예 3



[0412]

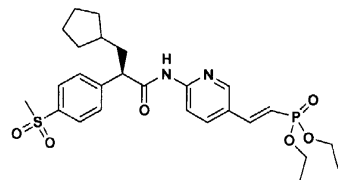
[0413]

실시예 2에 기재된 절차를 이용하여 5-브로모-2-피라진아민으로부터 표제 화합물 (14.3 mg; 44%; 황색 비결정성 고체)을 합성하였다.

[0414]

[0415]

실시예 4



[0416]

[0417]

CH₃CN (150 μL)을 실시예 2 부분 A 화합물 (30 mg; 0.066 mmol), Pd(OAc)₂ (0.30 mg; 0.0013 mmol) 및 트리-*o*-톨릴포스핀 (0.80 mg; 0.0026 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 디에틸 비닐포스페이트 (10.7 μL; 0.083 mmol) 및 이어서 TEA (27.7 μL; 0.199 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 4시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용액을 EtOAc (3 mL) 및 염수 (2 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 12분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100%에서 8분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 표제 화합물 (24 mg; 68%)을 비결정성 고체로

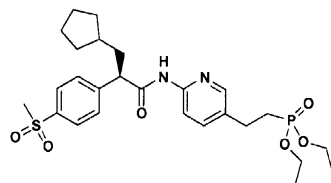
수득하였다.

$$[M + H]^+ =$$

535.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (m, 2H), 1.36 (t, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.68 (t, 1H), 4.14 (m, 4H), 6.25 (t, 1H), 7.42 (d, J = 22.4 Hz, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.31 (d, 1H).

[0418]

실시예 5



[0420]

10% Pd/C (5 mg)를 MeOH (0.30 mL) 중 실시예 4 화합물 (20 mg; 0.037 mmol)의 용액에 첨가하였다. H₂ 대기를 벌룬을 통해 투입하였다. 8시간 후 반응 혼합물을 여과하였다. 촉매를 MeOH (1.5 mL)로 세정하고, 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 6분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 15분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 표제 화합물 (14.5 mg; 73%)을 무색 고체로 수득하였다.

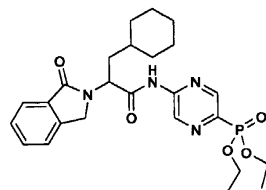
[0421]

$$[M + H]^+ =$$

537.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (m, 2H), 1.31 (t, 6H), 1.47 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (t, 1H), 4.10 (m, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

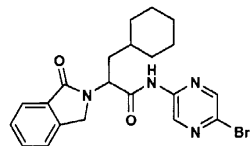
[0422]

실시예 6



[0424]

A.



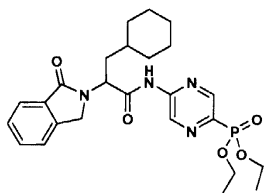
[0425]

[0426]

Ar 하에 DCM (1 mL) 중 (S)-3-시클로헥실-2-(1-옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)-프로피온산 (144 mg, 0.5 mmol, WO 2002/048106호에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2 M 용액 0.38 mL; 0.75 mmol)의 0 °C 용액에 DMF (1 방울)를 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 조질의 산 클로라이드를 DCM (3 mL)에 재용해하였다. 5-브로모-2-아미노피라진 (130 mg, 0.75 mmol) 및 피리딘 (0.061 mL, 0.75 mmol)을 Ar 하에 빙조에서 냉각된 산 클로라이드 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온한 후, DCM (6 mL)으로 희석하고, 0.5 N 수성 HCl (1 mL, 2x), 물 (1 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (1 mL), 염수 (1 mL)로 세정한 후, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (40 g SiO₂, 0-50% EtOAc-헥산 구배) 188 mg (84%)의 라세미체 부분 A 화합물을 수득하였다.

[0427]

[0428] B.



[0429]

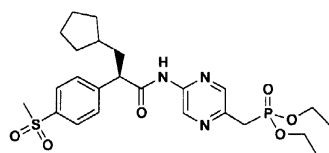
[0430] THF (탈기됨) (0.40 mL)를 부분 A 화합물 (25.0 mg; 0.056 mmol) 및 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (12.9 mg; 0.011 mmol)를 함유하는 반응 플라스크에 첨가하였다. 디에틸 포스포이트 (8.72 μL ; 0.068 mmol) 및 이어서 TEA (10.9 μL ; 0.078 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 용기를 캡핑하고, 반응 혼합물을 85 °C에서 6시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (2 mL) 및 염수 (1.5 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 45 내지 100% 용매 B, 16분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물 (8 mg; 29%; 무색 고체)을 라세미체 혼합물로 수득하였다.

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 501.3; {}^1\text{H}$$

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.35 (m, 6H), 1.65 (m, 3H), 1.85 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 4.54 (q, 2H), 5.23 (t, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).

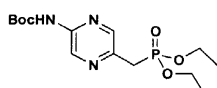
[0431]

[0432] 실시예 7



[0433]

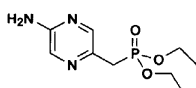
[0434] A.



[0435]

[0436] $(\text{EtO})_3\text{P}$ (0.60 mL; 3.47 mmol)를 THF (1.0 mL) 중 tert-부틸 5-(브로모메틸) 피라진-2-일카르바메이트 (문헌 [Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12:1203-1208]) (125 mg; 0.434 mmol)의 용액을 함유하는 반응 플라스크에 첨가하였다. 상기 반응 용기를 캡핑하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 8분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 8분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (145 mg; 96%)을 수득하였다.

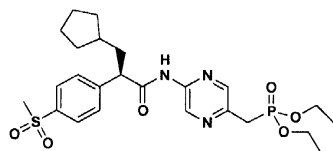
[0437] B.



[0438]

[0439] TFA (0.30 mL)를 DCM (1.2 mL) 중 부분 A 화합물 (144 mg; 0.417 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (4 mL) 및 포화수성 NaHCO_3 (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고 (3 mL), 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (51 mg; 50%)을 수득하였다.

[0440] C.



[0441]

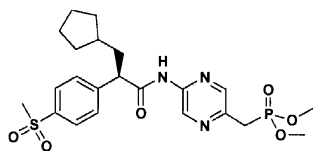
[0442] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M 용액 0.84 μ L; 0.168 mmol)를 DCM (0.15 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (25 mg; 0.084 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. DMF (5 μ L)를 첨가하였다. 기체가 발생되었다. 실온에서 1.5 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl_3 (2 x 0.8 mL)으로 스트리핑하였다. 이어서, 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.25 mL)에 용해하였다. 부분 B 화합물 (24.8 mg; 0.101 mmol) 및 이어서 피리딘 (10.2 μ L; 0.126 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (4 mL) 및 염수 (2 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 10 내지 100% 용매 B, 16분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (18 mg; 41%)을 비결정성 고체로 수득하였다.

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 524.4; {}^1\text{H NMR}$$

(400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (m, 2H), 1.27 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.46 (d, 2H), 4.00 (t, 1H), 4.09 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

[0443]

[0444] 실시예 8



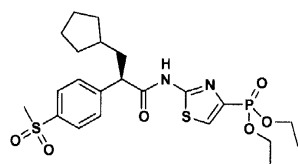
[0445]

[0446] 실시예 7의 합성에 대해 기재된 순서를 이용하여 트리메틸포스파이트로부터 표제 화합물 (11 mg; 19%; 무색 고체)을 합성하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 496.3; {}^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.00 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

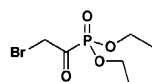
[0447]

[0448] 실시예 9



[0449]

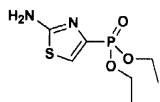
[0450] A.



[0451]

[0452] CCl_4 (5 mL) 중 브롬 (145 μ L; 2.82 mmol)의 용액을 CCl_4 (5 mL) 중 아세틸-포스폰산 디-에틸 에스테르 (0.508 g; 2.82 mmol)의 0 $^\circ\text{C}$ 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 10분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (250 mg; 34%)을 수득하였다.

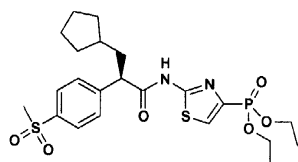
[0453] B.



[0454]

[0455] 티오우레아 (43.9 mg; 0.577 mmol)를 EtOH (1.0 mL) 중 부분 A 화합물 (135 mg 0.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (5 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 2분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 10분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 B 화합물 (22 mg; 18%)을 수득하였다.

[0456] C.



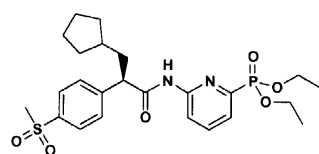
[0457]

[0458] DEPBT (50 mg; 0.168 mmol)를 THF (0.40 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (25 mg; 0.084 mmol) 및 부분 B 화합물 (21.9 mg; 0.093 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. DIPEA (28.4 μL; 0.168 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 96시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (3 mL)에 용해하였다. EtOAc 용액을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 15분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (13 mg; 30%)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 515.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.18 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 1.51 (t, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.96 (t, 1H), 4.14 (m, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.86 (d, J = 4.95 Hz, 1H), 7.93 (d, 2H).

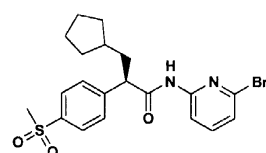
[0459]

[0460] 실시예 10



[0461]

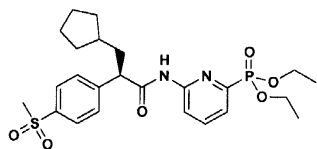
[0462] A.



[0463]

[0464] DEPBT (162 mg; 0.540 mmol)를 THF (1.0 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (80 mg; 0.270 mmol) 및 2-아미노-6-브로모피리딘 (51.4 mg; 0.297 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. DIPEA (91.0 μL; 0.540 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 48시간 후, 보다 많은 2-아미노-6-브로모피리딘 (93.0 mg; 0.537 mmol)을 첨가하였다. 추가의 48시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (6 mL) 및 0.1 N 수성 HCl (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 10분에 걸쳐 35 내지 100% 용매 B, 13분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 A 화합물 (16 mg; 13%)을 수득하였다.

[0465] B.

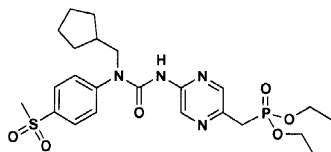


[0466]

[0467] THF (탈기됨) (0.50 mL)를 부분 A 화합물 (14.0 mg; 0.031 mmol) 및 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (7.2 mg; 0.006 mmol)를 함유하는 반응 플라스크에 첨가하였다. 디에틸 포스파이트 (4.8 μL ; 0.037 mmol) 및 이어서 Et_3N (6.0 μL ; 0.043 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 용기를 캡핑하고, 반응 혼합물을 75 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 20 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 15분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (3.6 mg; 23%)을 무색 고체로 수득하였다.

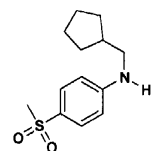
[0468]

[0469] 실시예 11



[0470]

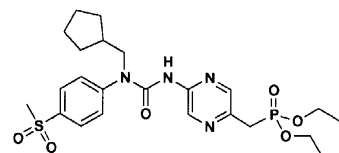
[0471] A.



[0472]

[0473] 20 mL의 디클로로에탄 중 4-메틸술폰닐아닐린, 히드로클로라이드 (1.06 g, 5.10 mmol), 시클로헥산 카르복스알데히드 (0.5 g, 5.10 mmol) 및 Et_3N (1 mL, 7.14 mmol)의 0 $^\circ\text{C}$ 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.51 g, 7.14 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 2일 동안 교반한 후, 과량의 포화 수성 NaHCO_3 으로 처리하였다. 수성층을 EtOAc 로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (120 g 실리카겔, 0-100% EtOAc -헥산의 연속 구배)로 정제하여 부분 A 화합물 (904 mg, 70% 수율)을 수득하였다.

[0474] B.



[0475]

[0476] 부분 1: 4-니트로페닐클로로포르메이트 (49.3 mg; 0.245 mmol)를 실시예 7 부분 B 화합물 (60 mg; 0.245 mmol)의 냉각 (0 $^\circ\text{C}$) 용액에 첨가하였다. 피리딘 (20.8 μL ; 0.257 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하여 조질의 카르바메이트를 수득하였다.

[0477] 부분 2: 상기 조질의 카르바메이트를 CH_3CN (1.0 mL)에 용해하였다. 부분 A 화합물 (62 mg; 0.245 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 4분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 용매 C로 교체, 100% 용매 C

에서 8분 유지, 여기서 용매 A = 헥산, 용매 B = EtOAc 및 용매 C = EtOAc 중 10% MeOH) 표제 화합물 (30 mg; 23% - 2 단계)을 비결정성 고체로 수득하였다.

$$[M + H]^+ = 525.3; {}^1\text{H NMR (400}$$

MHz, CD₃OD): δ 1.28 (t, 8H), 1.54 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 4.09 (m, 4H), 7.65 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

[0478]

[0479]

실시예 12

[0480]

[0481]

A.

[0482]

[0483]

DIPEA (8.05 mL; 46.24 mmol)를 DCM (30 mL)중 2-아미노-5-피콜린 (2.50 g; 23.12 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 첨가하였다. DCM (17 mL) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 (12.61 g; 57.80 mmol)의 용액 및 이어서 4-DMAP (2.82 g; 23.12 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 절반의 부피로 농축하였다. 용액을 EtOAc (125 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 포화 수성 NH₄Cl (3 x 45 mL), 염수 (45 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 45 mL) 및 염수 (45 mL)로 세척하였다. 이어서, 용액을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 헥산 중 15 내지 20% EtOAc의 연속 구배) 부분 A 화합물 (2.70 g; 38%)을 수득하였다.

[0484]

B.

[0485]

[0486]

N-브로모숙신이미드 (1.56 g; 8.76 mmol)를 CCl₄ (40 mL) 중 부분 A 화합물 (2.70 g; 8.76 mmol)의 용액에 첨가하였다. 과산화벤조일 (0.21 g; 0.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 7시간 동안 환류 온도 (80 °C)로 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; DCM 중 5% EtOAc) 부분 B 화합물 (1.48 g; 44%)을 수득하였다 (문헌 [Bioorg. Med. Chem. Lett, 2004, 14:2227-2231]).

[0487]

C.

[0488]

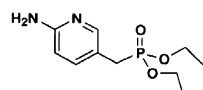
[0489]

트리에틸포스파이트 (1.2 mL; 6.97 mmol)를 THF (2.5 mL) 중 부분 B 화합물 (0.45 g; 1.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 용기를 캡핑하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 8분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 6분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 C 화합물 (0.52 g; 100%)을 수득하였다.

[0490]

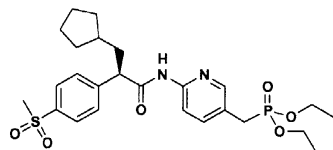
D.

[0491]



[0492] TFA (1.5 mL)를 DCM (3 mL) 중 부분 C 화합물 (0.52 g; 1.17 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl_3 (10 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (8 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 CHCl_3 (8 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 D 화합물 (0.25 g; 88%)을 수득하였다.

[0493] E.



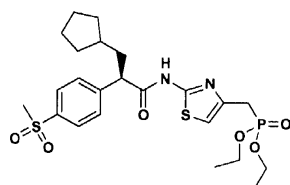
[0494]

[0495] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M) (104 μL ; 0.208 mmol)를 DCM (0.3 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (30.9 mg; 0.104 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. DMF (5 μL)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl_3 (2 x 1 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.42 mL)에 용해하였다. 부분 D 화합물 (25.5 mg; 0.104 mmol) 및 이어서 피리딘 (12.6 μL ; 0.156 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (5 mL) 및 염수 (4 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 15분에 걸쳐 20 내지 100% 용매, 20분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (19 mg; 34%)을 비결정성 고체로 수득하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 523.4$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (m, 2H), 1.27 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 3.98 (t, 1H), 4.07 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (m, 4H), 8.23 (s, 1H).

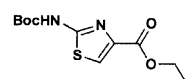
[0496]

[0497] 실시예 13



[0498]

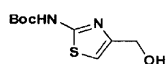
[0499] A.



[0500]

[0501] THF (50 mL) 중 di-tert-부틸 디카르보네이트 (11.3 g; 51.83 mmol)의 용액을 THF (150 mL) 중 에틸 2-아미노티아졸-4-카르복실레이트 (8.59 g; 49.36 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 첨가하였다. TEA (7.57 mL; 54.30 mmol) 및 이어서 촉매량의 4-DMAP (30 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (300 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (250 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (150 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (12.38 g; 하기 부분 B에서 주어진 수율)을 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0502] B.

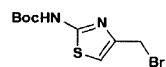


[0503]

[0504] LiAlH_4 (THF 중 1.0 M) (48.0 mL; 48.0 mmol)의 용액을 THF (130 mL) 중 부분 A 화합물 (12.38 g; 45.3 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 첨가하였다. 0 °C에서 3시간 후, H_2O (5 mL)를 적가하여 반응을 조심스럽게

켄칭하였다. 10분 후, 5 N 수성 NaOH (2.5 mL)를 첨가하였다. 또다른 10분 후, 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (300 mL) 및 H₂O (200 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 16분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 5분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 B 화합물 (8.67 g; 67% - 2 단계)을 수득하였다.

[0505] C.

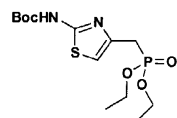


[0506]

[0507] 방법 1: DCM (3 mL) 중 메탄술폰일 클로라이드 (318 μ L; 4.10 mmol)의 용액을 DCM (10 mL) 중 부분 B 화합물 (900 mg; 3.91 mmol) 및 TEA (600 μ L; 4.30 mmol)의 0 $^{\circ}$ C 용액에 서서히 첨가하였다. 25분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 아세톤 (13 mL)으로 희석하였다. LiBr (2.03 g; 23.46 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl (20 mL)로 희석하고, Et₂O (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl (2 x 20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 용액을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (1.03 g; 89%)을 수득하였다. 조 생성물을 추후 추가 정제 없이 사용하였다.

[0508] 방법 2: N-Boc 티오우레아 (428 mg; 2.427 mmol)를 아세톤 (9.7 mL) 중 1,3-디브로모아세톤 (524 mg; 2.427 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 24시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (0.78 g; 정량)을 갈색 포움으로 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 취하였다.

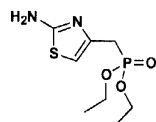
[0509] D.



[0510]

[0511] 트리에틸 포스파이트 (3.6 mL; 20.96 mmol)를 THF (6 mL) 중 부분 C 화합물 (878 mg; 2.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 용기를 캡핑하고, 반응 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 8분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 10분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 D 화합물 (0.86 g; 82%)을 수득하였다.

[0512] E.



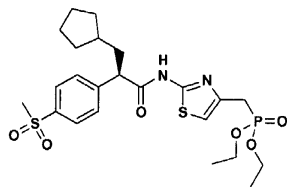
[0513]

[0514] TFA (3.0 mL)를 DCM (7 mL) 중 부분 D 화합물 (0.86 g; 2.45 mmol)의 0 $^{\circ}$ C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (15 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 E 화합물 (488 mg; 80%)을 수득하였다.

[0515]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.17 (1 H, d, J=3.95 Hz), 5.85 (2 H, br. s.), 3.92 - 4.05 (4 H, m), 3.08 (2 H, d, J=21.09 Hz), 1.18 (6 H, t, J=7.03 Hz).

[0516] F.



[0517]

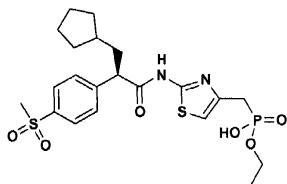
[0518] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M) (0.63 mL; 1.26 mmol)를 DCM (2.5 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (250 mg; 0.844 mmol)의 0 °C 혼합물에 첨가하였다. DMF (10 µL)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 실온에서 1.5시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl₃ (2 x 3 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (3.0 mL)에 용해하였다. 부분 E 화합물 (253 mg; 1.013 mmol) 및 이어서 피리딘 (205 µL; 2.532 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (15 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 0.5 N 수성 HCl (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 용액을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 3분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 14분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 표제 화합물 (0.40 g; 89%)을 비결정성 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 529.2$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ

1.18 (m, 2H), 1.26 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.83 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.31 (d, 2H), 3.95 (t, 1H), 4.07 (m, 4H), 6.89 (d, J = 4.03Hz, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

[0519]

[0520] 실시예 14



[0521]

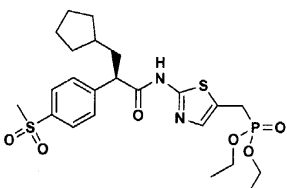
[0522] 1 N 수성 NaOH (136 µL; 0.136 mmol)를 EtOH (100 µL) 중 실시예 13 부분 F 화합물 (50.5 mg; 0.096 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 48시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 16분에 걸쳐 10 내지 100% 용매 B, 20분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (12.5 mg; 26%)을 비결정성 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 501.1$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (m, 2H),

1.30 (t, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 4.05 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

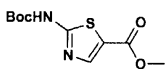
[0523]

[0524] 실시예 15



[0525]

[0526] A.

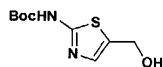


[0527]

[0528] THF (10 mL) 중 di-tert-부틸 디카르보네이트 (1.66 g; 7.59 mmol)의 용액을 THF (20 mL) 중 메틸 2-아미노티

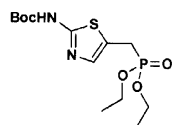
아졸-5-카르복실레이트 (1.20 g; 7.59 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. TEA (1.11 mL; 7.97 mmol) 및 이어서 촉매량의 4-DMAP (10 mg)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (80 mL) 및 0.2 N 수성 HCl (40 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (1.70 g; 하기 부분 B에서 주어진 수율)을 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 취하였다.

B.



LiAlH₄ (THF 중 1.0 M 용액 7.60 mL; 7.60 mmol)의 용액을 THF (30 mL) 중 부분 A 화합물 (1.70 g; 6.58 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 0 °C로 냉각하고, H₂O (0.76 mL)를 적가하여 조심스럽게 퀀칭하였다. 10분 후, 5 N 수성 NaOH (0.38 mL)를 첨가하였다. 또다른 10분 후, 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 13분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구매, 100% 용매 B에서 6분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 B 화합물 (0.80 g; 46% - 2 단계)을 수득하였다.

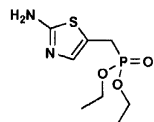
C.



부분 1: 티오닐 클로라이드 (253 µL; 3.47 mmol)를 DCM (0.40 mL) 중 부분 B 화합물 (200 mg; 0.869 mmol)의 0 °C 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하여 조질의 클로라이드를 수득하였다.

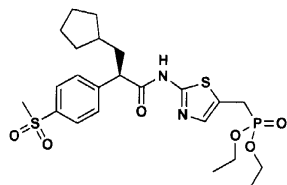
부분 2: 상기 조질의 클로라이드를 THF (3.0 mL)에 용해하였다. (EtO)₃P (1.20 mL; 6.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 8분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구매, 용매 C로 교체, 100% 용매 C에서 7분 유지, 여기서 용매 A = 헥산, 용매 B = EtOAc 및 용매 C = EtOAc 중 3% MeOH) 부분 C 화합물 (270 mg; 89% - 2 단계)을 수득하였다.

D.



TFA (0.80 mL)를 DCM (2.4 mL) 중 부분 C 화합물 (0.31 g; 0.885 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl₃ (10 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 CHCl₃ (10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 D 화합물 (198 mg; 89%)을 수득하였다.

E.



옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M) (101 µL; 0.202 mmol)를 DCM (0.35 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (40

mg; 0.135 mmol)의 0 °C 혼합물에 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl_3 (2 x 1 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.45 mL)에 용해하였다. 부분 D 화합물 (47.3 mg; 0.189 mmol) 및 이어서 피리딘 (33.0 μL ; 0.405 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (6 mL) 및 염수 (4 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 10분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 15분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (46 mg; 65%)을 백색 고체로 수득하였다.

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 529.1; {}^1\text{H NMR (400 MHz,}$$

CD_3OD): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (t, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.80 (m, 3H), 2.22

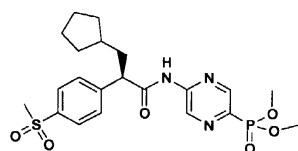
(m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.96 (t, 1H), 4.09 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 4.4\text{Hz}$,

1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

[0542]

[0543]

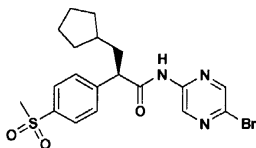
실시예 16



[0544]

[0545]

A.



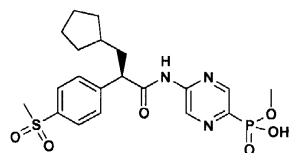
[0546]

[0547]

옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2 M 용액 169 μL ; 0.338 mmol)를 DCM (0.35 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (50 mg; 0.169 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 실온에서 2시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl_3 (2 x 1 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.5 mL)에 용해하였다. 5-브로모-2-피라진아민 (44 mg; 0.253 mmol) 및 이어서 피리딘 (20.5 μL ; 0.253 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (6 mL) 및 염수 (4 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 30분에 걸쳐 0 내지 30% 용매 B, 이어서 5분에 걸쳐 30% 내지 65% 용매 B의 연속 구배, 이어서 65% 용매 B에서 5분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (64 mg; 84%)을 수득하였다.

[0548]

B.

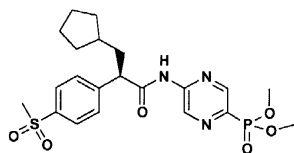


[0549]

[0550]

THF (탈기됨) (0.50 mL) 중 부분 A 화합물 (44 mg; 0.097 mmol)의 용액을 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (22.4 mg; 0.019 mmol)을 함유하는 반응 플라스크에 첨가하였다. $(\text{MeO})_3\text{P}$ (11.6 μL ; 0.126 mmol) 및 이어서 TEA (21.6 μL ; 0.155 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 용기를 캡핑하고, 반응 혼합물을 75 °C에서 6시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 10분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 13분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 부분 B 화합물 (17 mg; 38%)을 수득하였다.

[0551] C.

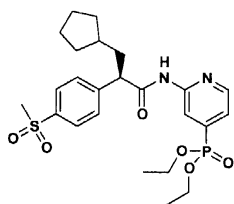


[0552]

[0553] TMSCHN₂ (헥산 중 2.0 M) (73 μ L; 0.145 mmol)를 Et₂O (75 μ L) 및 THF (250 μ L) 중 부분 B 화합물 (17 mg; 0.036 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 20 x 100 mm 컬럼; 유속 = 20 ml/분, 10분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 15분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (9 mg; 51%)을 무색 고체로 수득하였다.

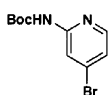
[0554] $[M + H]^+ = 482.2$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.83 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.83 (d, 3H), 3.86 (d, 3H), 4.04 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

[0555] 실시예 17



[0556]

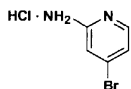
[0557] A.



[0558]

[0559] TEA (311 μ L; 2.23 mmol)를 4-브로모-피콜린산 (450 mg; 2.23 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 디페닐포스포릴 아지드 (480 μ L; 2.23 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, tert-부탄올 (427 μ L; 4.46 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용액을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 10% 수성 Na₂CO₃ (3 x 3 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 15분에 걸쳐 0 내지 75% 용매 B의 연속 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.39 g; 65%)을 수득하였다.

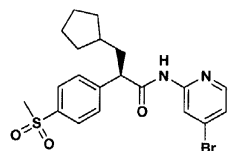
[0560] B.



[0561]

[0562] HCl (1,4 디옥산 중 4.0 M 용액 1 mL)을 부분 A 화합물 (106.5 mg; 0.390 mmol)을 함유하는 반응 용기에 첨가하였다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 헥산 (3 mL)과 함께 교반하였다. 부분 B 화합물의 HCl 염 (81 mg; 100%)을 여과 분리하였다.

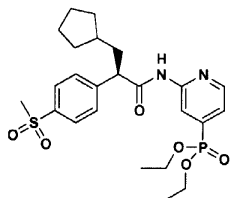
[0563] C.



[0564]

[0565] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2 M 용액 152 μ L; 0.304 mmol)를 DCM (0.4 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (60 mg; 0.202 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. DMF (7 μ L)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 실온에서 2시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl_3 (2 x 1 mL)으로부터 스트리핑하였다. 이어서, 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.5 mL)에 용해하였다. 부분 B 화합물 (53 mg; 0.253 mmol) 및 이어서 피리딘 (49 μ L; 0.606 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (8 mL) 및 염수 (4 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 C 화합물 (72 mg; 79%)을 수득하였다.

[0566] D.

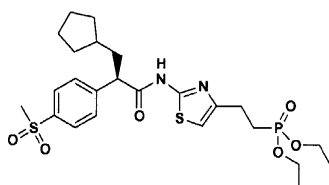


[0567]

[0568] THF (탈기됨) (0.38 mL) 중 부분 C 화합물 (66 mg; 0.146 mmol)의 용액을 (Ph_3P) $_4$ Pd(0) (34 mg; 0.029 mmol)를 함유하는 반응 플라스크에 첨가하였다. $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (21 μ L; 0.161 mmol) 및 이어서 TEA (24.4 μ L; 0.175 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 용기를 캡핑하고, 반응 혼합물을 75 $^{\circ}$ C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 35 내지 100% 용매 B, 14분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (49 mg; 66%)을 백색 고체로 수득하였다.

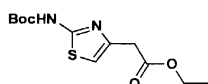
[0569] $[\text{M} + \text{H}]^+ = 509.1$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.34 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.84 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.16 (m, 4H), 7.38 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.47 (m, 2H).

[0570] 실시예 18



[0571]

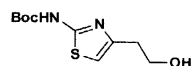
[0572] A.



[0573]

[0574] 톨루엔 (15 mL) 중 di-tert-부틸 디카르보네이트 (1.03 g; 4.73 mmol)의 용액을 (에틸 2-(2-아미노티아졸-4-일)아세테이트 (0.80 g; 4.30 mmol)를 함유하는 반응 용기에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 $^{\circ}$ C에서 24시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (1.14 g; 정량적 수율)을 수득하였다. 조 화합물을 추후 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0575] B.

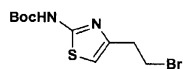


[0576]

[0577] LiAlH_4 (THF 중 1 M 용액 4.30 mL; 4.40 mmol)의 용액을 THF (13 mL) 중 조질의 부분 A 화합물 (1.14 g; 3.98

mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH_4Cl (0.6 mL)을 적가하여 조심스럽게 켄칭하였다. 용액을 EtOAc (20 mL) 및 염수 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 8분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 8분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 B 화합물 (0.42 g; 43%)을 수득하였다.

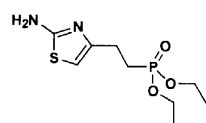
[0578] C.



[0579]

[0580] DCM (1.7 mL) 중 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (140 μL ; 1.81 mmol)의 용액을 DCM (4.0 mL) 중 부분 B 화합물 (0.42 g; 1.72 mmol) 및 TEA (264 μL ; 1.89 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 0 °C에서 30분 후, 반응 혼합물을 아세톤 (5.7 mL)으로 희석하였다. LiBr (896 mg; 10.32 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, Et_2O (10 mL) 및 포화 수성 NH_4Cl (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NH_4Cl (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (0.50 g; 94%)을 수득하였다.

[0581] D.

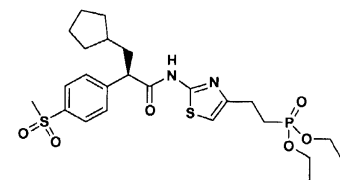


[0582]

[0583] 부분 1: 부분 C 화합물 (0.50 g; 1.63 mmol)을 순수한 $(\text{EtO})_3\text{P}$ (1.0 mL)에 용해하였다. 반응 혼합물을 130 °C 2시간 동안 가열하고, 이 시점에서 분석 HPLC 결과 다발성 피크가 나타났다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하였다 (SiO_2 ; 7분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 용매 C로 교체, 100% 용매 C에서 7분 유지, 여기서 용매 A = 헥산, 용매 B = EtOAc 및 용매 C = EtOAc 중 3% MeOH). 상기 화합물은 이 시점에 순수하지 않았다 (65% 순도).

[0584] 부분 2: DCM (0.8 mL) 중 부분 1의 불순한 중간체의 0 °C 용액에 TFA (0.4 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 D 화합물 (73 mg; 17% - 2 단계)을 수득하였다 (65% 순도).

[0585] E.



[0586]

[0587] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M) (78 μL ; 0.155 mmol)를 DCM (0.25 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (33 mg; 0.111 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 용액을 0 °C로 냉각하였다. DMF (7 μL)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 실온에서 1.5시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl_3 (2 x 0.8 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.25 mL)에 용해하였다. 부분 D 화합물 (38 mg; 0.144 mmol) 및 이어서 피리딘 (27 μL ; 0.333 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (8 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (4 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (4 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 10분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 14분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (29 mg; 48%)을 비결정성 고체로 수득하였다.

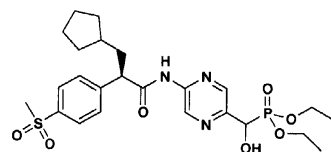
$$[M + H]^+ = 543.0; {}^1\text{H NMR (400 MHz,}$$

$\text{CD}_3\text{OD})$: δ 1.19 (m, 2H), 1.27 (t, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.81 (m, 3H), 2.20 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.95 (t, 1H), 4.06 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

[0588]

[0589]

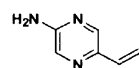
실시예 19



[0590]

[0591]

A.



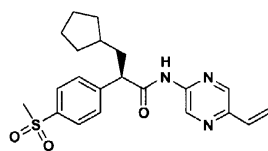
[0592]

[0593]

DMF (20 mL)를 5-브로모-2-피라진아민 (1.00 g; 5.75 mmol), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (199 mg; 0.173 mmol) 및 LiCl (853 mg; 20.13 mmol)을 함유하는 반응 플라스크에 첨가하였다. DIPEA (2.50 mL; 14.38 mmol) 및 이어서 트리부틸 (비닐)주석 (2.52 mL; 8.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 °C에서 4시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 수성 포화 KF (20 mL)의 용액을 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (80 mL)로 희석하고, 셀라이트(Celite, 등록상표)를 통해 여과하였다. 여액을 H_2O (80 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4) , 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 13분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100%에서 4분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.41 g; 59%)을 수득하였다.

[0594]

B.



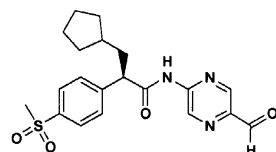
[0595]

[0596]

옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2 M 용액 127 μL ; 0.253 mmol)를 DCM (0.5 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (50 mg; 0.169 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 용액을 0 °C로 냉각하였다. DMF (7 μL)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 실온에서 1.5시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl_3 (2 x 1 mL)으로부터 스트리핑하였다. 이어서, 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.6 mL)에 용해하였다. 부분 A 화합물 (24.5 mg; 0.202 mmol) 및 이어서 피리딘 (41 μL ; 0.507 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 12분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 3분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 B 화합물 (70 mg; 100%)을 수득하였다.

[0597]

C.



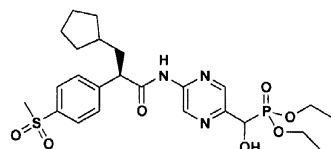
[0598]

[0599]

아세트산 (15 μL)을 DCM (0.50 mL) 중 부분 B 화합물 (70 mg; 0.175 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 -78 °C (드라이아이스/아세톤)로 냉각하였다. 상기 용액이 밝은 청색이 될 때까지 (약 4분) 오존을 용액을 통해 버블링하였다. 드라이아이스/아세톤 배스를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 용액을 DCM (3 mL)으로 희석하였다. 포화 수성 NaHCO_3 (3 mL)을 첨가하였다 (에멀전이 형성됨). 혼합물을 진공에서 농축하여 DCM을 제거하였다. 이어서, 수용액을 EtOAc (4 mL)로 추출하였다. 유기상을 건조

하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (55 mg; 78%)을 수득하였다.

[0600] D.

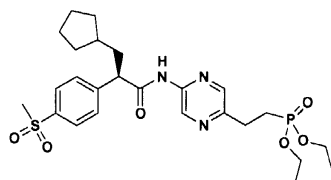


[0601]

[0602] 디에틸 포스파이트 (8.0 μL; 0.062 mmol)를 THF (0.30 mL) 중 부분 C 화합물 (25 mg; 0.062 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, TEA (8.68 μL; 0.062 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 8시간 후, 용액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 15분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 20분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (15 mg; 45%; 비결정성 고체)을 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로 수득하였다.

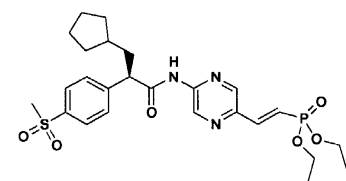
[0603]

[0604] 실시예 20



[0605]

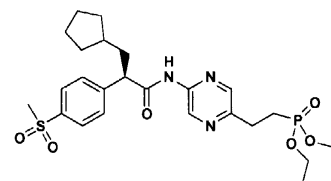
[0606] A.



[0607]

[0608] DCM (150 μL) 중 실시예 19 부분 C 화합물 (26 mg; 0.065 mmol)의 용액을 5 N 수성 NaOH (150 μL) 중 CH₂(PO₃Et)₂ (16.2 μL; 0.065 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 혼합물을 DCM (3 mL) 및 H₂O (2 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (35 mg; 100%)을 수득하였다.

[0609] B.



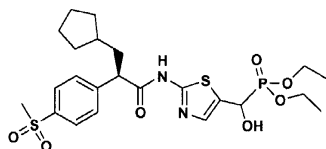
[0610]

[0611] 10% Pd/C (3 mg)를 MeOH (0.30 mL) 중 부분 A 화합물 (35 mg; 0.065 mmol)의 용액에 첨가하였다. H₂ 대기를 별분을 통해 투입하였다. 6시간 후 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 11분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 15분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (11 mg; 31%)을 비결정성 고체로 수득하였다.

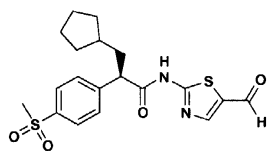
[M +

H]⁺ = 538.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (m, 2H), 1.30 (m, 8H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.22 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.09 (m, 4H), 7.61 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

실시예 21

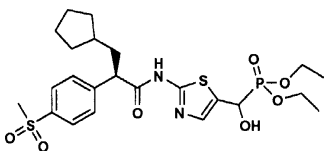


A.



옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2 M 용액 203 μL; 0.406 mmol)를 DCM (0.70 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (80 mg; 0.270 mmol)의 0 °C 혼합물에 첨가하였다. DMF (10 μL)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl₃ (2 x 2 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.90 mL)에 용해하였다. 2-아미노-5-포르밀티아졸 (45.0 mg; 0.351 mmol) 및 이어서 피리딘 (66.0 μL; 0.810 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 6분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B의 연속 구배, 100% 용매 B에서 8분 유지, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (27 mg; 25%)을 수득하였다.

B.

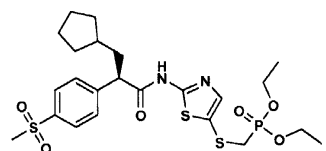


H(O)P(OEt)₂ (8.9 μL; 0.069 mmol)를 THF (0.30 mL) 중 부분 A 화합물 (27 mg; 0.066 mmol)의 용액에 첨가하였다. TEA (9.6 μL; 0.069 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 보다 많은 H(O)P(OEt)₂ (8.89 μL; 0.069 mmol) 및 TEA (9.62 μL; 0.069 mmol)를 THF (0.10 mL)와 함께 첨가하였다. 20시간 후, 반응물을 45 °C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 실온에서 2주 후, 형성된 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 20분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (27 mg; 75%; 비결정성 고체)을 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로 수득하였다.

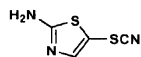
[M +

H]⁺ = 540.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.21 (m, 4H), 5.18 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.91 (d, 2H).

실시예 22



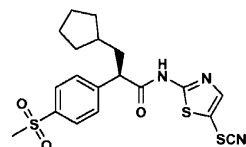
[0624] A.



[0625]

[0626] MeOH (50 mL) 중 2-아미노-5-브로모티아졸 히드로브로마이드 (10.0 g, 38.4 mmol)의 용액에 KSCN (15.0 g, 160 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하고, H₂O (40 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 1 N 수성 NaOH를 사용하여 혼합물을 pH 12로 조정하였다. 침전물이 형성되었고, 이를 흡인 여과로 수집하고, H₂O (3 x) 및 Et₂O (3 x)로 세척하였다. 고체를 진공에서 18시간 동안 건조하여 부분 A 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (2.8 g, 47%).

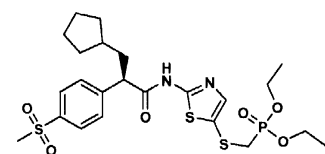
[0627] B.



[0628]

[0629] THF (20 mL) 중 부분 A 티오시아네이트 (800 mg, 5.09 mmol) 및 실시예 1D (1.51 g, 5.09 mmol)의 용액에 DEPBT (3.05 g, 10.18 mmol) 및 iPr₂NEt (1.8 mL, 10.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 염수에 용해하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 HCl, H₂O, 5% 수성 NaHCO₃, H₂O 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 연속 구배 10% EtOAc/Hex 내지 100% EtOAc/헥산) 부분 B 화합물 (927 mg, 42%)을 옐로우색 고체로 수득하였다.

[0630] C.



[0631]

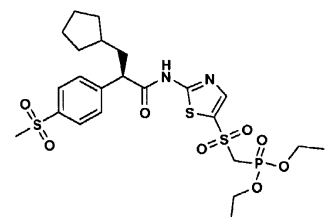
[0632] 무수 EtOH (2 mL) 중 티오시아네이트 B (50 mg, 0.11 mmol)의 0 °C 용액에 NaBH₄ (7 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 과량의 NaBH₄를 아세톤 (0.5 mL)으로 조심스럽게 퀀칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, ICH₂PO₃Et₂ (41 mg, 0.15 mmol)로 충전된 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메덱스 루나 5u C18 21.2 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 20 ml/분; 8분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속구배 + 100% B에서 7분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (25.1 mg, 39% 수율)을 회백색 동결 건조물로 제공하였다.

$$[M + H]^+ = 561.1; {}^1H$$

NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 7.83 (d, J=8.4, 2H), 7.58 (d, J=8.3, 2H), 7.51 (s, 1H), 3.92 (m, 5H), 3.15 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.09-1.36 (m, 11H), 1.12 (m, 6H).

[0633]

[0634] 실시예 23



[0635]

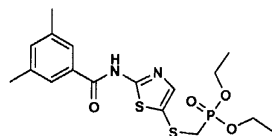
[0636] MeOH (1 mL) 및 THF (1 mL) 중 실시예 22 화합물 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 p-톨루엔술포닐 이미다졸 (24

mg, 0.11 mmol), 30% 수성 H₂O₂ (0.02 mL, 0.14 mmol) 및 1 N 수성 NaOH (1.0 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 5u C18 21.2 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 20 ml/분; 8분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 7분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 57% 수율)을 백색 동결 건조물로 수득하였다.

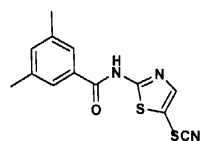
$$[M + H]^+ = 593.2; {}^1\text{H NMR (400 MHz,}$$

DMSO-D₆): δ 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.4$, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$, 2H), 4.08-3.94 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.02-1.10 (m, 11H), 1.10-1.06 (m, 6H).

실시예 24

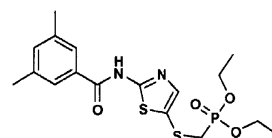


A.



CH₂Cl₂ (20 mL) 중 3,5-디메틸벤조산 (800 mg, 5.3 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.51 mL, 5.8 mmol) 및 DMF (0.1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 THF (20 mL)에 용해하고, 실시예 22 부분 A 아민 (922 mg, 5.8 mmol) 및 피리딘 (0.86 mL, 10.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, EtOAc (60 mL)로 희석하고, H₂O 및 염수로 세척하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (10% EtOAc/Hex 내지 100% EtOAc/헥산) 부분 A 화합물 (770 mg, 51% 수율)을 갈색 고체로 수득하였다.

B.

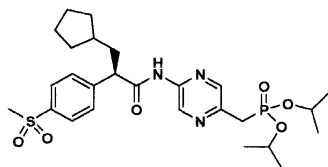


무수 EtOH (2 mL) 중 부분 A 화합물 (50 mg, 0.17 mmol)의 0 °C 용액에 NaBH₄ (13 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 과량의 NaBH₄를 아세톤 (0.5 mL)으로 키텡하고, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 혼합물을 ICH₂PO₃Et₂ (62 mg, 0.22 mmol)로 충전된 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 5 μ m C18 21.2 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 20 ml/분; 8분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 7분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (22.4 mg, 32% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

$$[M + H]^+ = 415.1; {}^1\text{H NMR (400}$$

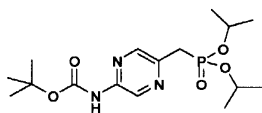
MHz, DMSO-D₆): δ 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.21 (m, 6H).

[0647] 실시예 25



[0648]

[0649] A.

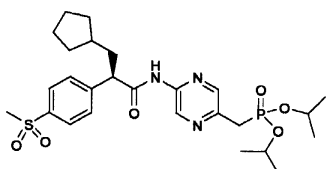


[0650]

[0651] tert-부틸 5-(브로모메틸)피라진-2-일카르바메이트 (399 mg, 1.23 mmol) 및 (iPrO)₃P (2 mL)의 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 크로마토그래피하여 (120 g SiO₂; DCM 중 0-50% EtOAc의 연속 구배, 및 이어서 DCM 중 0-10% MeOH의 연속 구배) 399 mg (86% 수율)의 부분 A 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (HPLC 결과 88% 순도).

[0652]

[0653] B.



[0654]

[0655] DCM (1 mL) 중 부분 A 화합물 (200 mg, 0.535 mmol)의 0 °C 용액을 Ar하에 디옥산 중 4 N 수성 HCl 1 mL로 처리하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 물 (5 mL)에 용해하고, Et₂O로 추출하여 불순물을 제거하였다. 수용액을 1 N 수성 NaOH로 염기성화하고, DCM (3 x 2 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 103 mg (71% 수율)의 디이소프로필 (5-아미노피라진-2-일)메틸포스포네이트를 황색 왁스 고체로 제공하였다. [M + H]⁺ = 274.3. 상기 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

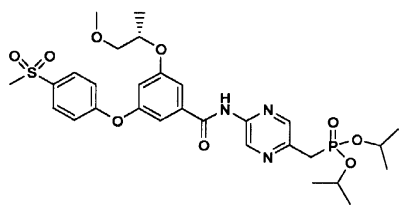
[0656]

실시예 1D 산을 옥살릴 클로라이드를 사용하여 상응하는 산 클로라이드로 전환하였다 (실시예 2 부분 A에 기재된 바와 같음). 0.3 mL 분량의 2개의 DCM을 사용하여 산 클로라이드를 Ar하에 DCM (0.7 mL) 중 상기 아민 (45 mg, 0.165 mmol) 및 피리딘 (53.4 μL, 0.66 mmol)의 0 °C 혼합물로 옮겼다. 반응물을 밤새 실온으로 가온한 후, DCM (5 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 0.1 N 수성 HCl, 물 및 염수 각각 2 mL로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 142 mg의 조 생성물을 수득하였다. 상기 조 물질을 크로마토그래피하여 (40 g SiO₂; DCM 중 10-100% EtOAc의 연속 구배) 표제 화합물 (25.6 mg, 28% 수율)을 무색 오일로 수득하였다.

[0657]

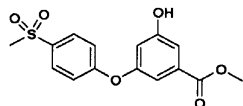
[M + H]⁺ = 552.4; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.40 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.34 (d, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.10 - 2.83 (m, 9H), 1.25 - 1.29 (m, 12H).

[0658] 실시예 26



[0659]

[0660] A.

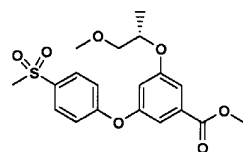


[0661]

[0662] Ar하에 120 °C에서 가열된 DMF (150 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (38 g, 0.226 mol) 및 K₂CO₃ (47.7 g, 0.345 mol)의 격렬히 교반된 혼합물에 DMF (50 mL) 중 1-플루오로-4-(메틸술포닐)벤젠 (20 g, 0.115 mol)의 용액을 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 120 °C에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, DMF (300 mL)로 희석하고, 이어서 여과 보조제로서 셀라이트 (등록상표)로 처리하였다. 불균일 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 보다 많은 DMF로 철저히 세정하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 1 N 수성 HCl (200 mL) 및 EtOAc (250 mL) 사이에 분배하였다. 추가 100 mL의 물을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc (200 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 및 염수 (각각 250 mL)로 세정하고, 건조하고 (MgSO₄), 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 3번 나누어서 크로마토그래피하였다. 각각의 부분을 SiO₂ (약 20 g) 상에 흡착시키고, 크로마토그래피하여 (330 g SiO₂; CH₂Cl₂ 중 0-20% EtOAc의 연속 구배, 및 이어서 등용매 조성의 20% EtOAc:CH₂Cl₂로 용리) 부분 A 화합물 (14.77 g; 40%의 조합 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[0663]

[0664] B.

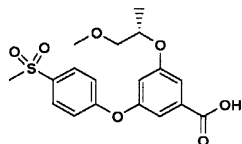


[0665]

[0666] THF (175 mL) 중 부분 A 화합물 (5 g, 15.5 mmol), (R)-(-)-1-메톡시-2-프로판올 (2 mL, 20.4 mmol) 및 중합체-지지된 Ph₃P (13.4 g의 3 mmol/g, 40.2 mmol)의 5 °C 혼합물에 THF (25 mL) 중 DIAD (4.5 mL, 23.2 mmol)의 용액을 Ar하에 25분에 걸쳐 적가하였다 (내부 온도는 ≤5 °C에서 유지됨). 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온한 후, 여과하였다. 고체를 THF 및 CH₂Cl₂로 철저히 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하고, CH₂Cl₂에 재용해하고, 동일하게 2개의 분량으로 나누었다. 제1 분량을 크로마토그래피하여 (330 g SiO₂; 40분에 걸쳐 CH₂Cl₂ 중 0-10% EtOAc의 연속 구배로 용리) 2.53 g의 순수한 부분 B 화합물을 무색 오일로 수득하였다. 상기 컬럼으로부터의 불순한 생성물 분획을 조 생성물의 나머지와 합하고, 이 혼합물을 CH₂Cl₂ 중 0-8% EtOAc의 연속 구배를 이용하는 것 외에는 상기와 같이 330 g의 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하여 부분 B 화합물 (3.02 g)을 무색 오일로 수득하였다. 부분 B 화합물의 조합 수율은 5.55 g (90%)이었다.

[0667]

[0668] C.

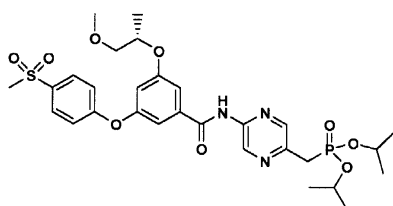


[0669]

[0670] THF (50 mL) 및 물 (15 mL) 중 부분 B 화합물 (4.24 g, 10.75 mmol)의 0 °C 용액에 LiOH·H₂O (1.287 g, 53.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온하였다 (LC/MS 결과 반응 완료). 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 50 mL의 H₂O를 첨가하고, 용액을 5 N 수성 HCl로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (3.95 g, 96.5% 수율)을 무색 유리로 제공하였다.

[0671]

[0672] D.



[0673]

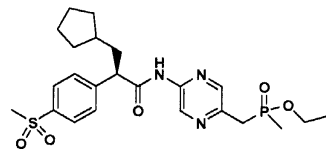
[0674] DCM (1 mL) 중 실시예 25 화합물 (199 mg, 0.533 mmol)의 0 °C 용액에 TFA (1 mL)를 Ar하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 5.5시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 0.5 N 수성 HCl 및 Et₂O (각각 4 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 고체 K₂CO₃으로 염기성화한 후, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 황색 고체로 단리된 108 mg (74%)의 디이소프로필 (5-아미노피라진-2-일)메틸포스포네이트를 제공하였다. [M + H]⁺ = 274.3.

[0675]

부분 C 산 (32 mg, 0.0841 mmol)을 옥살릴 클로라이드를 사용하여 상응하는 산 클로라이드로 전환하였다 (실시예 2 부분 A에 기재된 바와 같음). 조질의 산 클로라이드를 2개 분량의 DCM (각각 0.2 mL)을 사용하여 Ar하에 0 °C로 냉각된 DCM (0.4 mL) 중 디이소프로필 (5-아미노피라진-2-일)메틸포스포네이트 (25.3 mg, 0.0926 mmol) 및 피리딘 (27.2 μL, 0.370 mmol)의 혼합물로 옮겼다. 반응물을 밤새 실온으로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM (4 mL)으로 추출하고, 각각 2 mL의 0.5 N 수성 HCl, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물 (47 mg)을 크로마토그래피하여 (12 g SiO₂; DCM 중 15 내지 100% EtOAc의 연속 구배로 용리) 17.6 mg (30%)의 표제 화합물을 무색 오일로 제공하였다.

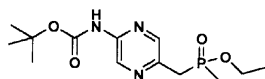
[0676]

[0677] 실시예 27 (이성질체 A) 및 실시예 28 (이성질체 B)



[0678]

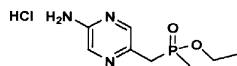
[0679] A.



[0680]

[0681] THF (0.2 mL) 중 tert-부틸 5-(브로모메틸)피라진-2-일카르바메이트 (300 mg, 1.04 mmol) 및 디에틸 메틸포스포나이트 (0.2 mL)의 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열한 후, 실온으로 냉각하고, EtOAc (15 mL)에 용해하였다. 용액을 물 (3 x 5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물 (279 mg)을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 80 g; DCM 중 0-100% EtOAc의 연속 구배로 용리) 부분 A 화합물 (114 mg)을 백색 왁스 고체로 수득하였고, 이는 디에틸 메틸포스포나이트 시약으로부터의 일부 부산물을 여전히 함유하였다. $[M + H]^+ = 316.3$.

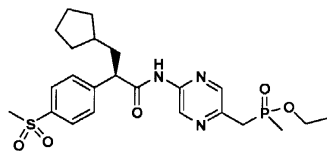
[0682] B.



[0683]

[0684] DCM (1 mL) 중 부분 A 화합물 (114 mg, 0.361 mmol)의 0 °C 용액을 디옥산 (1 mL) 중 4 N HCl로 처리하였다. 반응물을 밤새 실온으로 가온한 후, Et₂O로 희석하여 목적하는 생성물 HCl 염을 충분히 침전시켜 경사 분리하였다. 상기 절차를 수 회 반복하여 부분 B 화합물 (82 mg; 90%)을 백색 고체로 수득하였다. LC/MS 결과, 유리 아민에 대해 정확한 $[M + H]^+ = 216.3$ 이 나타났다.

[0685] C.



[0686]

[0687] 실시예 1 부분 D 화합물 (91.9 mg, 0.310 mmol)을 옥살릴 클로라이드를 사용하여 상응하는 산 클로라이드로 전환하였다 (실시예 2 부분 A에 기재된 바와 같음). 조질의 산 클로라이드를 최소 부피의 DCM에 용해하고, Ar 하에 DCM (1 mL) 중 부분 B 화합물 (52 mg, 0.242 mmol) 및 피리딘 (78.2 µL, 0.968 mmol)의 0 °C 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온으로 가온한 후, DCM (7 mL)으로 희석하고, 각각 2 mL의 0.5 N 수성 HCl, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 2회 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 물질 (150 mg)을 크로마토그래피하여 (40 g SiO₂; DCM 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, 및 이어서 DCM 중 0-10% MeOH의 연속 구배) 생성물 부분임체이성질체 (43 mg)를 혼합물로 수득하였다. YMC ODS-A 5µ 30 x 100 mm 컬럼 (90:10:0.1 내지 10:90:0.1 물:MeOH:TFA의 40-100% 연속 구배로 용리) 상에서 정제용 역상 HPLC하여 17.9 mg의 빠르게 용리된 이성질체 A 및 18.3 mg의 느리게 용리된 이성질체 B를 수득하였다. 상기 샘플을 각각 6 mL의 DCM에 용해하고, 2 mL의 포화 수성 NaHCO₃으로 세정하여 TFA를 제거하였다. 상기 DCM 용액을 염수로 세정하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 목적하는 이성질체 A 및 B를 수득하였다.

[0688] 이성질체 A (실시예 27)는 16.8 mg의 무색 유리로 수득되었다.

[M
+ H]⁺ = 494.4; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.31 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 3.96 - 4.12 (m, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.18 - 2.26 (m, 1H), 1.13 - 1.89 (m, 9H), 1.56 (d, 3H), 1.27 (m, 3H).

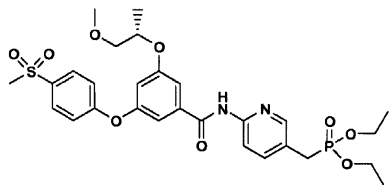
[0689]

[0690] 이성질체 B (실시예 28)는 15.6 mg의 무색 유리로 수득되었다.

[M
+ H]⁺ = 494.4; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.31 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 3.97 - 4.12 (m, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 1.13 - 1.88 (m, 9H), 1.54 (d, 3H), 1.28 (m, 3H).

[0691]

[0692] 실시예 29



[0693]

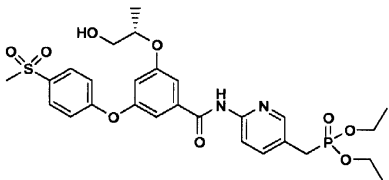
[0694] EDC (19.7 mg, 0.100 mmol)를 Ar하에 0.7 mL의 DCM 중 실시예 26C 산 (34.6 mg, 0.091 mmol), HOAT (14.8 mg, 0.109 mmol), 디에틸 (6-아미노피리딘-3-일)메틸포스포네이트 (24.4 mg, 0.100 mmol) 및 Et₃N (12.6 μ L, 0.091 mmol)의 0 °C 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온하였다. 추가 12 mg의 아민을 첨가하고, 4일 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 3 mL의 DCM으로 추출하고, 각각 1 mL의 0.5 N 수성 HCl, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물 (34 mg)을 30 x 100 mm 페노메넥스 악시아 루나(Phenomenex Axia Luna) 5 μ C18 컬럼 (30-100% 90:10:0.1 내지 10:90:0.1 물:CH₃CN:TFA의 연속 구배) 상에서 정제용 역상 HPLC로 정제하여 29 mg의 목적하는 생성물을 제공하였다. 상기 물질을 3 mL의 DCM에 용해하고, 1 mL 분량의 2개의 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조하였다 (MgSO₄). 진공에서 농축하여 20.8 mg (38% 수율)의 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 607.3$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54

(s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 – 7.17 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.06 (m, 4H), 3.50 – 3.62 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.11 (d, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.23 – 1.35 (m, 9H).

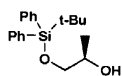
[0695]

[0696] 실시예 30



[0697]

[0698] A.



[0699]

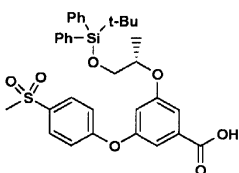
[0700] 이미다졸 (1.86 g, 27.4 mmol)을 실온에서 DMF (13 mL) 중 (R)-프로판-1,2-디올 (1 mL, 13.7 mmol) 및 TBSCl (4.1 mL, 16.44 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM (25 mL)으로 추출하고, 물 (20 mL)로 세척하였다. 수성층을 DCM (25 mL)으로 재추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조질의 오일성 생성물 (6 g)을 크로마토그래피하여 (120 g SiO₂; 헥산 중 0-20% EtOAc의 연속 구배) 부분 A 화합물 (3.69 g, 86% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. LC/MS에서 관찰되지 않은 $[M + H]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67

(m, 4H), 7.41 (m, 6H), 3.91 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 2.58 (d, 1H), 1.10 (d, 3H), 1.07 (s, 9H).

[0701]

[0702] B.



[0703]

[0704] THF (0.5 mL) 중 DIAD (0.216 mL, 1.12 mmol)의 용액을 Ar하에 10 mL의 THF 중 부분 A 화합물 (304 mg, 0.967 mmol), 메틸 3-히드록시-5-(4-(메틸술포닐)페녹시)벤조에이트 (240 mg, 0.744 mmol) 및 중합체-지지된 Ph_3P (1.6 mmol/g 적재, 1.2 g, 1.92 mmol)의 0 °C 혼합물에 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하였다. 실온에서 3시간 후, 반응물을 여과하고, 상기 수지를 THF 및 DCM으로 철저히 세정하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 40 g; 헥산 중 0-40% EtOAc의 연속 구배) 부분 정제된 생성물 ($^1\text{H-NMR}$ 결과, 일부 환원된 DIAD를 함유함)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

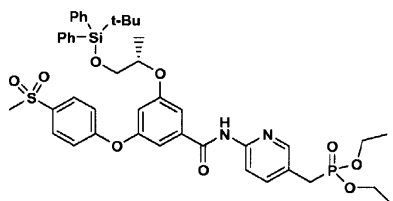
[0705] $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (93 mg, 2.22 mmol)를 4 mL의 THF 및 1 mL의 물 중 상기로부터의 메틸 에스테르 (명목상 0.744 mmol)의 0 °C 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온으로 가온하였다. 분석 HPLC 결과, 약 16%의 출발 물질이 남은 것으로 나타났고, 이에 보다 많은 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (31 mg)를 첨가하였다. 추가의 4.5시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 이어서 물 및 EtOAc (각각 15 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 15 mL의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 KHSO_4 (10 mL), 각각 10 mL의 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (402 mg, 90% 수율)을 수득하였고, 이는 여전히 일부 환원된 DIAD를 함유하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 부분 할당: δ

7.90 (d, 2H), 7.63 (d, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.30 – 7.43 (m, 7H), 7.10 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.77 (dd, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.01 (s, 9H).

[0706]

[0707] C.



[0708]

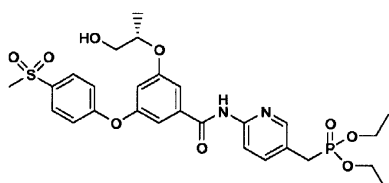
[0709] EDC (26.1 mg, 0.136 mmol)를 Ar하에 1.5 mL의 DCM 중 부분 B 화합물 (75 mg, 0.124 mmol), HOAT (20.2 mg, 0.149 mmol), 디에틸 (6-아미노피리딘-3-일)메틸포스포네이트 (39.3 mg, 0.161 mmol) 및 Et_3N (19 μL , 0.136 mmol)의 0 °C 혼합물에 첨가하였다. 5일 후, LC/MS 분석 결과 목적하는 생성물 대 부분 B 산의 HOAT 에스테르가 약 62:9의 비로 나타났다. 또다른 24시간 후, 반응 혼합물을 7 mL의 DCM으로 희석하고, 각각 2 mL의 0.5 N 수성 HCl, 물, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물 (85 mg)을 크로마토그래피하여 (12 g SiO_2 ; DCM 중 0-5% MeOH의 연속 구배로 용리) 부분 C 화합물 (46 mg; 45%)을 무색 오일로 제공하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 831.4$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.32 – 7.43 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.07 – 7.14 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.78 (dd, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.25 – 1.30 (m, 6H), 1.02 (s, 9H).

[0710]

[0711] D.



[0712]

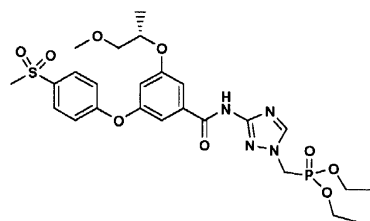
[0713] Ar하에 1.5 mL의 THF 중 부분 C 화합물 (46 mg, 0.0553 mmol)의 0 °C 용액에 Bu_4NF (THF 중 1 M 용액 0.11 mL, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 6 mL

의 EtOAc 및 2 mL의 물 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 각각 2 mL의 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물 (44 mg)을 30 x 100 mm 페노메넥스 약시아 루나 5 μ C18 컬럼 (90:10:0.1 내지 10:90:0.1 물:CH₃CN:TFA의 선형 20-100% 구배) 상에서 정제용 역상 HPLC로 정제하였다. 정제된 물질을 DCM (6 mL)에 용해하고, 각각 2 mL의 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물 (25 mg; 76%)을 무색 오일로 수득하였다.

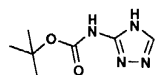
[M + H]⁺ = 593.2; ¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.07 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.27 (m, 6H).

실시예 31



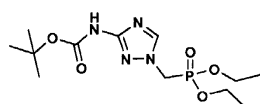
A.



헥산 (20 mL) 중 3-아미노-1,2,4-트리아졸 (1.0 g, 11.9 mmol)의 실온 슬러리에 TMEDA (0.07 g, 0.6 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.89 g, 17.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 포화 수성 NaHCO₃ (150 mL)에 붓고, 생성물을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂: 0% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc/Hex의 연속 구배) 목적하는 부분 A 화합물 (1.33 g, 61% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 185.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (s, 1H), 1.66 (s, 9H)

B.

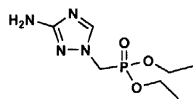


DMF (5 mL) 중 부분 A 화합물 (0.500 g, 2.71 mmol)의 0 °C 용액에 오일 (0.119 g, 2.99 mmol) 중 60% NaH를 한 번에 첨가하고, 생성된 슬러리를 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. ICH₂PO₃Et₂ (0.830 g, 2.99 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 염수 (35 mL)에 붓고, EtOAc (4 x 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 15분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10 H₂O:MeOH 및 B=90:10 MeOH:H₂O)로 정제하여 부분 B 화합물 (0.059 g, 6.5% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

[M +

H]=335.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.59 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.76 Hz, 1H), 4.75 (d, J=11.87 Hz, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 1.42 (s, 9H) 1.21 (t, J=7.03 Hz, 6H).

[0725] C.



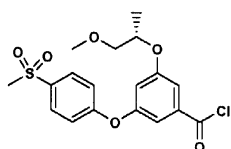
[0726]

[0727] CH_2Cl_2 (1 mL) 중 부분 B 화합물 (0.059 g, 0.177 mmol)의 실온 용액에 TFA (2.04 mL, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 21.2 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=20 ml/분; 15분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B=90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 부분 C 화합물 (0.050 g, 81% 수율)을 투명 오일로 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.43 (d, J =13.62 Hz, 2H), 4.24-4.15 (m, 4H), 1.32-1.38 (m, 6H).

[0728]

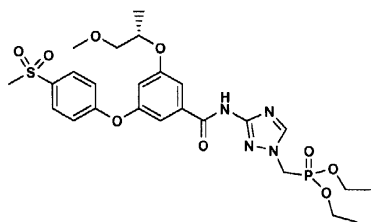
[0729] D.



[0730]

[0731] CH_2Cl_2 (1 mL) 중 실시예 26 부분 C 화합물 (0.023 g, 0.060 mmol)의 실온 용액에 옥살릴 클로라이드 (10.6 μL , 0.121 mmol) 및 DMF (0.9 μL , 0.012 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하여 조질의 부분 D 화합물 (0.060 g)을 황색 오일로 제공하였다.

[0732] E.



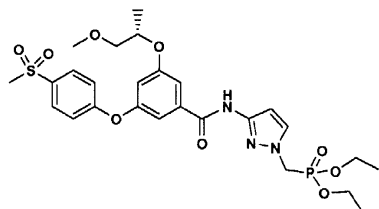
[0733]

[0734] CH_2Cl_2 (1 mL) 중 조질의 부분 D 화합물 (0.060 g, 0.24 mmol)의 실온 용액에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 부분 C 화합물 (0.031 g, 0.090 mmol) 및 피리딘 (0.019 mL, 0.241 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 수성 NaHCO_3 (1 mL) 및 EtOAc (2 mL) 사이에 분배하고, 유기상을 포화 수성 NaHCO_3 (1 mL)으로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 21.2 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 15분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10 H_2O :MeOH 및 B=90:10 MeOH: H_2O)로 정제하여 표제 화합물 (0.007 g, 19.0% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 597.3$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.65 (s, 1H), 8.42 (d, J =1.76 Hz 1H), 7.92 (t, J =1.76 Hz, 1H), 7.90 (t, J =1.76 Hz, 7.45 (t, J =1.75 Hz, 1H), 7.32 (t, J =1.76 Hz 1H), 7.15 (t, J =1.76 Hz), 7.14 (t, J =1.76 Hz), 6.88 (t, J =2.19 Hz 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.70 (d, J =13.18 Hz, 2H), 4.29-4.19 (m, 4H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.35 (t, J =7.03, 9H).

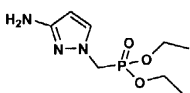
[0735]

[0736] 실시예 32



[0737]

[0738] A.



[0739]

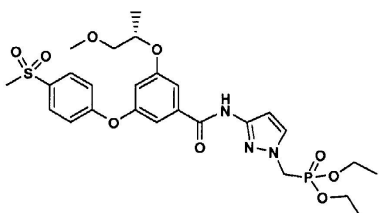
[0740] DMF (25 mL) 중 1H-피라졸-3-아민 (1.00 g, 12.03 mmol)의 0 °C 용액에 칼륨 tert-부톡시드 (2.70 g, 24.07 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. $\text{ICH}_2\text{PO}_3\text{Et}_2$ (3.35 g, 12.03 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 1.5시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 염수 (30 mL) 및 EtOAc (30 mL) 사이에 분배하였다. 생성물을 EtOAc (5 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노 메덱스 루나 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 25분에 걸쳐 100% A 내지 20% B의 연속 구배 + 20% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10 H_2O :MeCN 및 B=90:10 MeCN: H_2O)로 정제하여 부분 A 화합물 (0.470 g, 16.8% 수율)을 담황색 오일로 제공하였다.

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 233.9; {}^1\text{H NMR}$$

(400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (s, 1H), 5.66 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=11.55$ Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.76 (s, 2H) 1.29 (t, $J=7.15$ Hz, 6H).

[0741]

[0742] B.



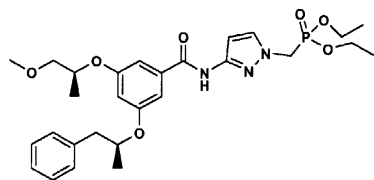
[0743]

[0744] DMF (8 mL) 중 실시예 26 부분 C 화합물 (0.16 g, 0.421 mmol)의 실온 용액에 EDAC (0.161 g, 0.841 mmol), HOAT (0.114 g, 0.841 mmol) 및 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.185 mL, 1.05 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물 실온에서 30분 동안 교반하였다. DMF (2 mL) 중 부분 A 화합물 (0.123 g, 0.526 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, H_2O (40 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메덱스 루나 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 25분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 10분 유지, 여기서 A=90:10 H_2O :MeCN 및 B=90:10 MeCN: H_2O)로 정제하여 표제 화합물 (0.149 g, 59.4% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 596.3; {}^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.98 (s, 1H), 7.92 (t, $J=1.65$ Hz, $J=3.3$ Hz 1H), 7.90 (t, $J=2.70$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H) 7.47 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=1.65$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=2.75$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=2.75$ Hz, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.51 (d, $J=12.09$ Hz, 2H), 4.13-4.03 (m, 4H), 3.58 (dd, $J=10.44$ Hz, $J=6.05$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J=10.44$ Hz, $J=3.85$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.05$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J=7.14$ Hz, 6H).

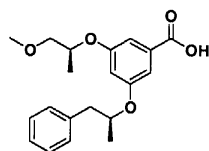
[0745]

[0746] 실시예 33



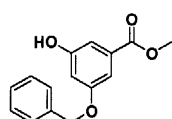
[0747]

[0748] A.



[0749]

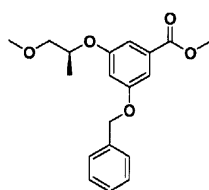
[0750] i.



[0751]

[0752] Ar하에 DMF (60.0 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (10.0 g, 59.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (12.4 g, 89.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 벤질 브로마이드 (10.0 mL, 84.2 mmol; 사용 전에 염기성 Al_2O_3 을 통해 여과됨)를 10분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH_4Cl (50 mL) 및 이어서 H_2O (350 mL)로 조심스럽게 켄칭하였다. 수성 현탁액을 CH_2Cl_2 (1x30 mL, 2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 H_2O (100 mL) 및 염수로 세척하고, 건조하고 $[MgSO_4]$, 진공에서 농축하여 조 생성물 (27.0 g)을 금색 오일로 수득하였다. 조 물질을 크로마토그래피하여 (단계적 구배 (10-50% EtOAc/헥산)의 30 % EtOAc/헥산 부분 중에 용리된 생성물) 부분 A(i) 화합물 (4.6 g, 30%)을 크림색 분말로 수득하였다.

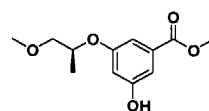
[0753] ii.



[0754]

[0755] THF (16.8 mL) 중 부분 A(i) 화합물 (1.0 g, 3.9 mmol)의 0 °C 용액에 (R)-(-)-1-메톡시-2-프로판올 (0.5 g, 5.8 mmol) 및 Ph_3P (1.5 g, 5.8 mmol)를 연속적으로 첨가한 후, DIAD (1.1 mL, 5.8 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 로 희석하고, Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 건조하고 $[MgSO_4]$, 진공에서 농축하여 진한 담황색 오일을 수득하였다. 상기 조 물질을 크로마토그래피하여 (10-30% EtOAc/헥산의 단계적 구배의 10% EtOAc/헥산 부분 중에 용리된 생성물) 부분 A(ii) 화합물 (1.1 g, 85% 수율)을 무색 오일로 수득하였다.

[0756] iii.

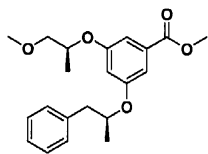


[0757]

[0758] MeOH (45.4 mL) 중 부분 A(ii) 화합물 (1.2 g, 3.6 mmol)을 함유하는 플라스크를 비우고, Ar로 플러싱하였다. 한 부분에서, 10% Pd/C (0.38 g, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기하 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하여 부분

A(iii) 화합물 (0.81 g, 93% 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

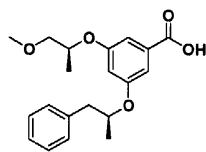
[0759] iv.



[0760]

[0761] THF (2.9 mL) 중 부분 A(iii) 화합물 (0.14 g, 0.59 mmol)의 0 °C 용액에 Ph_3P (0.4 g, 1.3 mmol) 및 (R)-1-페닐프로판-2-올 (0.2 g, 1.3 mmol)을 Ar하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 교반한 후, DIAD (0.3 mL, 1.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, H_2O 로 희석하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 $[\text{MgSO}_4]$, 진공에서 농축하여 담황색 오일 (1.0 g)을 수득하였다. 상기 조 물질을 크로마토그래피하여 (5-20% EtOAc/헥산의 단계적 구배의 10% EtOAc/헥산 부분 중에 용리된 생성물) 부분 A(iv) 화합물 (0.17 g, 81% 수율)을 거의 무색의 오일로 수득하였다.

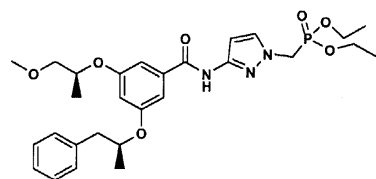
[0762] v.



[0763]

[0764] THF (1.8 mL) 및 H_2O (0.6 mL) 중 부분 A(iv) 화합물 (0.17 g, 0.5 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.02 g, 0.52 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 1시간 동안 교반하고, 추가 분량의 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 첨가하고, 45 °C에서 교반을 계속하였다. 출발 물질이 6시간 후에 소비되었고, 반응물을 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수성층을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화한 후, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 $[\text{MgSO}_4]$, 진공에서 농축하여 조질의 부분 A(v) 화합물 (0.16 g, 86%)을 담황색 오일로 수득하였다.

[0765] B.



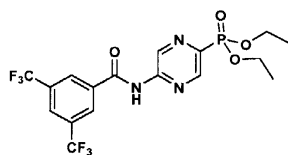
[0766]

[0767] DMF (1.5 mL) 중 부분 A(v) 화합물 (0.030 g, 0.087 mmol)의 실온 용액에 EDAC (0.033 g, 0.174 mmol), HOAt (0.024 g, 0.174 mmol) 및 DIEA (0.038 mL, 0.218 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, DMF (0.5 mL) 중 실시예 32 부분 A 화합물 (0.025 g, 0.109 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 물 (7 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 100A 5 μ C18 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 mL/분; 25분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10 H_2O :MeCN 및 B=90:10 MeCN: H_2O)로 정제하여 표제 화합물 (0.027 g, 56.3% 수율)을 투명 오일로 제공하였다.

$[M + H]^+ = 560.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 7.00 (t, $J=1.65$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.44 (d, $J=11.54$ Hz, 2H), 4.14-4.04 (m, 4H), 3.56 (dd, $J=9.9$ Hz, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J=9.89$ Hz, $J=3.84$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (dd, $J=13.74$ Hz, $J=6.04$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=13.74$ Hz, $J=6.04$ Hz, 1H), 1.26 (m, 12H).

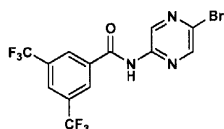
[0768]

[0769] 실시예 34



[0770]

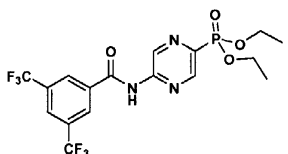
[0771] A.



[0772]

CH_2Cl_2 (1 mL) 중 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조산 (129 mg, 0.50 mmol)의 0 °C 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.375 mL, 0.75 mmol, CH_2Cl_2 중 2 M) 및 DMF (1 방울)을 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. CH_2Cl_2 (3 mL) 중 산 클로라이드 잔류물의 용액에 5-브로모피라진-2-아민 (130 mg, 0.75 mmol) 및 피리딘 (0.061 mL, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 (6 mL)로 희석하고, 0.5 N 수성 HCl (1 mL, 2x), 물 (1 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ (1 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2) 부분 A 화합물 (40 mg, 19% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

[0774] B.



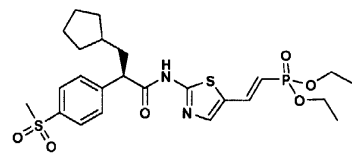
[0775]

THF (탈기됨) (0.40 mL)를 부분 A 화합물 (25.0 mg; 0.060 mmol) 및 $(Ph_3P)_4Pd^+$ (13.9 mg; 0.012 mmol)에 첨가하였다. $H(O)P(OEt)_2$ (9.33 μ L; 0.072 mmol) 및 이어서 TEA (11.7 μ L; 0.084 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 5시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, EtOAc (3 mL) 및 염수 (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5 μ m 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 45 내지 100% 용매 B, 15분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (11.6 mg; 41%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 472.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (t, 6H), 4.27 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

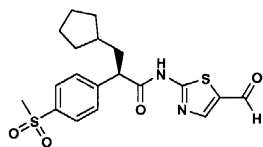
[0777]

[0778] 실시예 35



[0779]

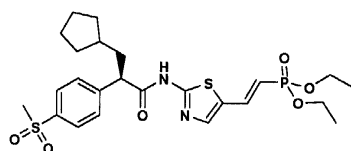
[0780] A.



[0781]

[0782] DIPEA (66 μ L; 0.378 mmol)를 DMF (1.0 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (80 mg; 0.270 mmol), 2-아미노-5-포르밀티아졸 (43.3 mg; 0.338 mmol) 및 HOAt (44.0 mg; 0.324 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. EDAC (62.0 mg; 0.324 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (8 mL) 및 H₂O (8 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 1 N 수성 HCl (5 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 11분에 걸쳐 hexan 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, 100% EtOAc에서 4분 유지) 부분 A 화합물 (81 mg; 74%)을 포음으로 수득하였다.

[0783] B.



[0784]

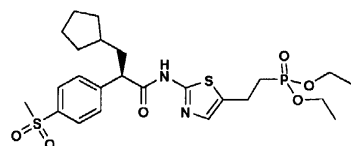
[0785] CH₂(PO₃Et)₂ (59.4 μ L; 0.239 mmol)를 CH₃CN (1.0 mL) 중 분말화된 LiCl (10.13 mg; 0.239 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. DBU (35.7 μ L; 0.239 mmol) 및 이어서 CH₃CN (1.0 mL) 중 부분 A 화합물 (81.0 mg; 0.199 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 24시간 후, 보다 많은 CH₂(PO₃Et)₂ (9.92 μ L; 0.040 mmol), DBU (5.96 μ L; 0.040 mmol) 및 LiCl (1.7 mg; 0.040 mmol)을 첨가하였다. 72시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (8 mL) 및 0.2 N 수성 HCl (8 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (6 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 6분에 걸쳐 hexan 중 0% 내지 100% EtOAc의 연속 구배, EtOAc 중 2% MeOH로 교체, 8분 유지) 표제 화합물 (67 mg; 62%)을 무색 고체로 수득하였다.

$$[M + H]^+ = 541.1; {}^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{)}(19:1, \text{E/Z}): \delta 1.15 (\text{m}, 2\text{H}), 1.37 (\text{m}, 6\text{H}), 1.48 (\text{m}, 2\text{H}), 1.66 (\text{m}, 3\text{H}), 1.78$$

(m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 4.12 (m, 5H), 5.88 (dd, J = 17.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (dd, J = 17.1 Hz, 1H).

[0786]

[0787] 실시예 36

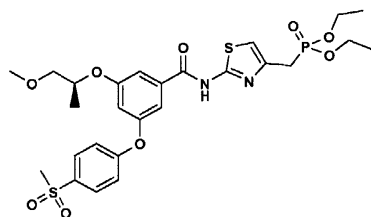


[0788]

[0789] 20% Pd(OH)₂ (16 mg)를 MeOH (0.40 mL) 중 실시예 35 화합물 (35 mg; 0.065 mmol)의 용액에 첨가하였다. H₂ (g) 대기를 별론을 통해 투입하였다. 48시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 촉매를 MeOH (1.5 mL), EtOAc (1.5 mL) 및 CHCl₃ (1.5 mL)으로 세정하고, 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 20 x 100 mm 컬럼; 유속 = 20 ml/분, 10분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 12분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (18 mg; 51%)을 제공하였다.

$[M + H]^+ = 543.2$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (m, 2H), 1.29 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.80 (m, 3H), 2.17 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.96 (t, 1H), 4.07 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

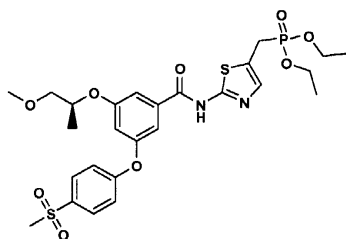
실시예 37



DIPEA (387 μ L; 2.22 mmol)를 DMF (7.4 mL) 중 실시예 26 부분 C 화합물 (704 mg; 1.85 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (556 mg; 2.22 mmol) 및 HOAt (302 mg; 2.22 mmol)의 냉각 (0 $^{\circ}C$) 용액에 첨가하였다. EDAC (426 mg; 2.22 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL) 및 H_2O (75 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 0.5 N 수성 HCl (50 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 250 mm 컬럼; 유속 = 30 mL/분, 25분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 30분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O : CH_3CN :TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH_3CN : H_2O :TFA)로 정제하였다. CH_3CN 대신 MeOH를 사용하는 것 외에는 동일한 조건을 이용하여 생성물을 정제용 HPLC로 다시 정제하여 표제 화합물 (778 mg; 69%)을 백색 포움으로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 613.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (t, 6H), 1.35 (d, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 4.69 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

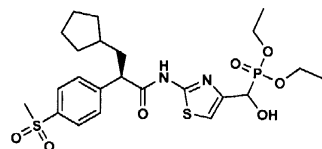
실시예 38



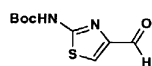
실시예 37에 대해 기재된 절차를 이용하여 실시예 15 부분 D 화합물로부터 표제 화합물 (39 mg; 78%; 황색 고체)을 합성하였다.

$[M + H]^+ = 613.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 (m, 9H), 3.08 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 4.84 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

실시예 39



A.

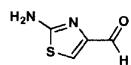


DCM (8 mL) 중 실시예 13 부분 B 화합물 (0.94 g; 4.08 mmol)의 용액을 DCM (8 mL) 중 테스-마틴 페리오디난

(1.82 g; 4.28 mmol)의 0 °C 용액에 적가하였다. 실온에서 20시간 후, 반응물을 DCM (4 mL) 및 1.0 N 수성 NaOH (6 mL)로 희석하였다. 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하였다. 유기상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 12분에 걸쳐 hexan 중 0 내지 50% EtOAc의 연속 구배, hexan 중 50% EtOAc에서 8분 유지) 부분 A 화합물 (0.65 g; 70%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0804]

B.



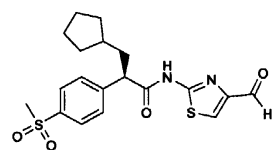
[0805]

[0806]

TFA (2.0 mL)를 DCM (4.0 mL) 중 부분 A 화합물 (0.64 g; 2.80 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 실온에서 20시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (8 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 단리하고, EtOAc (5 x 8 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.30 g; 83%)을 황색 고체로 수득하였다.

[0807]

C.



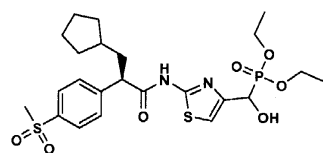
[0808]

[0809]

DIPEA (88.7 μL; 0.509 mmol)를 DMF (1.5 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (130 mg; 0.439 mmol), 부분 B 화합물 (67.4 mg; 0.526 mmol) 및 HOAt (69.3 mg; 0.509 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. EDAC (97.6 mg; 0.509 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (12 mL) 및 H₂O (12 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 0.5 N 수성 HCl (8 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (8 mL) 및 염수 (8 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 13분에 걸쳐 hexan 중 0 내지 80% EtOAc의 연속 구배, hexan 중 80% EtOAc에서 3분 유지) 부분 C 화합물 (100 mg; 56%)을 황색 포움으로 수득하였다.

[0810]

D.



[0811]

[0812]

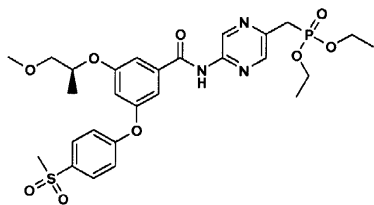
H(O)P(OEt)₂ (10.0 μL; 0.078 mmol)를 부분 C 화합물 (30.0 mg; 0.074 mmol) 및 이어서 피리딘 (6.6 μL; 0.081 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 5시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 48시간 후, 보다 많은 H(O)P(OEt)₂ (10.0 μL; 0.078 mmol) 및 피리딘 (10.0 μL; 0.123 mmol)을 첨가하고, 70 °C에서 가열을 계속하였다. 7시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하고, EtOAc (3 mL)로 희석하고, 1.0 N 수성 HCl (1.5 mL) 및 염수 (1.5 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하였다 (SiO₂; 3분에 걸쳐 hexan 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, EtOAc 중 3% MeOH로 교체 및 8분 유지). 이어서, 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 20 x 100 mm 컬럼; 유속 = 20 ml/분, 10분에 걸쳐 10 내지 100% 용매 B, 12분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (14 mg; 35%)을 밝은 황색 고체 (부분입체이성질체 혼합물)로 수득하였다.

$$[M + H]^+ =$$

545.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.16 (m, 4H), 5.18 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

[0813]

[0814] 실시예 40



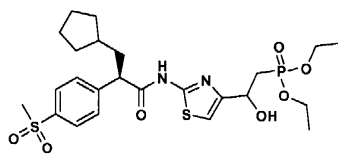
[0815]

[0816] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M) (45.0 μ L; 0.091 mmol)를 DCM (0.20 mL) 중 실시예 26 부분 C 화합물 (23.0 mg; 0.060 mmol)의 용액에 첨가하였다. DMF (5 μ L)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM (2 x 1 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.25 mL)에 용해하였다. 실시예 7 부분 B 화합물 (16.2 mg; 0.066 mmol) 및 이어서 피리딘 (14.6 μ L; 0.180 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 20시간 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (4 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NaHCO_3 (3 mL) 및 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 14분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (13 mg; 36%)을 백색 고체로 수득하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 608.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (m, 9H), 3.07 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.57 (q, 2H), 4.13 (m, 4H), 4.63 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).

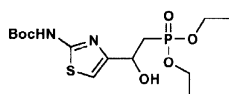
[0817]

[0818] 실시예 41



[0819]

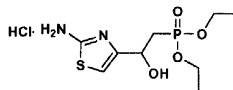
[0820] A.



[0821]

[0822] nBuLi (헥산 중 1.6 M 용액 575 μ L; 0.920 mmol)을 THF (0.30 mL) 중 Me(O)P(OEt)_2 (134 μ L; 0.920 mmol)의 냉각 (-78°C) 용액에 적가하였다. 20분 후, THF (0.70 mL) 중 실시예 39 부분 A 화합물 (100 mg; 0.438 mmol)의 용액을 적가하였다. -78°C 에서 1시간 후, AcOH (63 μ L; 1.10 mmol)를 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, Ar 스트림을 이용하여 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (5 mL) 및 염수 (4 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 8 분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, EtOAc 중 4% MeOH로 교체 및 6분 유지) 부분 A 화합물 (104 mg; 62%)을 시럽으로 수득하였다.

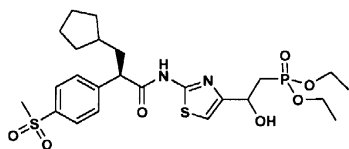
[0823] B.



[0824]

[0825] HCl (1,4 디옥산 중 4.0 N 용액 100 μ L)을 부분 A 화합물 (104 mg; 0.273 mmol)에 첨가하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (64 mg; 75%)을 오일로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0826] C.

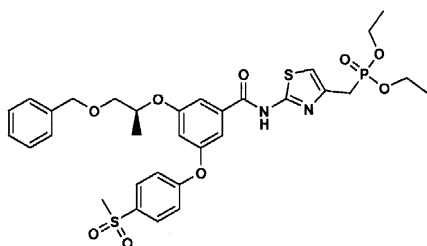


[0827]

[0828] DIPEA (56.0 μ L; 0.324 mmol)를 DMF (0.42 mL) 중 실시예 1 부분 D 화합물 (32.0 mg; 0.108 mmol), 부분 B 화합물 (48.0 mg; 0.151 mmol) 및 HOAt (16.9 mg; 0.124 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. EDAC (23.8 mg; 0.124 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (4 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NaHCO_3 (3 mL) 및 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 20 x 100 mm 컬럼; 유속 = 20 mL/분, 12분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 14분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (27 mg; 45%)을 백색 고체로 수득하였다.

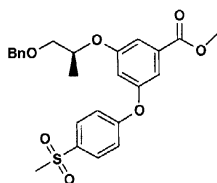
[0829] $[\text{M} + \text{H}]^+ = 559.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 4.03 (t, 1H), 4.16 (m, 4H), 5.19 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

[0830] 실시예 42



[0831]

[0832] A.

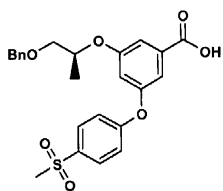


[0833]

[0834] N_2 (g) 분위기하에 THF (150 mL) 중 실시예 26A (3.7 g, 11.5 mmol), (R)-(-)-1-벤질옥시-2-프로판올 (2.5 g, 15 mmol) 및 중합체-지지된 Ph_3P (30 g의 1 mmol/g, 30 mmol)의 냉각 (내부 온도가 $\leq 5^\circ\text{C}$ 에서 유지됨) 용액에 DIAD (3.4 mL, 17.3 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 고체를 THF 및 CH_2Cl_2 로 철저히 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 혼합물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; EtOAc/헥산 1:1) 부분 A 화합물 (6.0 g, 110%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0835] $[\text{M} + \text{H}] = 471.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (2 H, d, $J=8.79$ Hz), 7.48 (1 H, s), 7.27 - 7.37 (6 H, m), 7.09 (2 H, d, $J=8.79$ Hz), 6.83 - 6.89 (1 H, m), 4.60 - 4.69 (1 H, m), 4.58 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 3.54 - 3.70 (2 H, m), 3.06 (3 H, s), 1.34 (3 H, d, $J=6.15$ Hz).

[0836] B.



[0837]

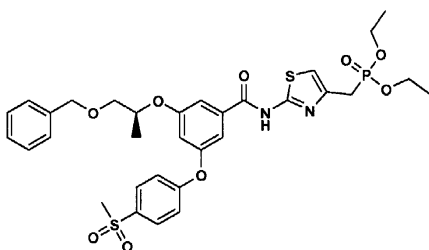
[0838] THF (20 mL) 중 부분 A (6 g, 13 mmol), LiOH (1.6 g, 39 mmol) 및 H₂O (50 mL)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 수용액을 Et₂O (15 mL x 4)로 세척하고, 진한 HCl을 사용하여 pH 4로 산성화하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 H₂O로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (5 g, 95%)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺=457.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.91 (2 H, d, J=8.79 Hz), 7.52 (1 H, s), 7.27 - 7.38 (6 H, m), 7.11 (2 H, d, J=8.79 Hz), 6.90 (1 H, t, J=2.20 Hz), 4.61 - 4.70 (1 H, m), 4.59 (2 H, s), 3.56 - 3.70 (2 H, m), 3.07 (3 H, s), 1.35 (3 H, d, J=6.59 Hz).

[0839]

[0840] C.



[0841]

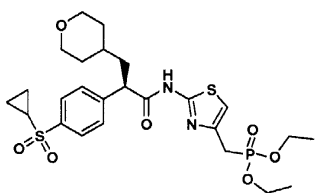
[0842] DIPEA (22.0 μL; 0.127 mmol)를 DMF (0.44 mL) 중 부분 C 화합물 (50 mg; 0.110 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (33.0 mg; 0.131 mmol) 및 HOAt (17.0 mg; 0.127 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하고, 이어서 EDAC (24.0 mg; 0.127 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (7 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (5 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NaHCO₃ (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하였다 (SiO₂; 12분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, 100% EtOAc에서 4분 유지). 생성물을 MeOH (1 mL)에 용해하고, 0.5 g SAX (강한 음이온 교환) 컬럼 상에 적재하여 추가 정제하였다. 상기 컬럼을 MeOH (4 mL)로 용리하였다. 여액을 농축하여 표제 화합물 (50 mg; 67%)을 밝은 황색 잔류물로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 689.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t,

6H), 1.34 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.06 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

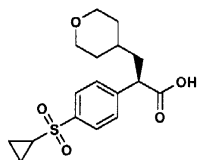
[0843]

[0844] 실시예 43



[0845]

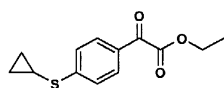
[0846] A.



[0847]

[0848] 주의: 하기 절차는 WO 2006/016178호 및 WO 2006/016174호로부터 변형되었다.

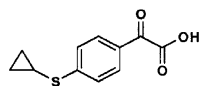
[0849] i.



[0850]

[0851] DCM (40 mL) 중 NH_4Cl (8.44 g, 63.3 mmol)의 0 °C 현탁액에 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (5.53 mL, 49.7 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 시클로프로필 페닐 술피드 (6.5 mL, 45.2 mmol)를 0 °C의 온도를 유지하면서 45분에 걸쳐 첨가하였다 [주의: 술피드 첨가시 반응물의 색이 즉시 진한 자색/적색으로 바뀜]. 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 빙수 (100 mL)를 0 °C에서 상기 혼합물에 서서히 첨가하였다. 유기상을 H_2O (2x), 포화 수성 NaHCO_3 (2x) 및 다시 H_2O 로 세척하였다. 유기층을 건조하고 $[\text{MgSO}_4]$, 진공에서 농축하여 조질의 부분 A(i) 화합물 (6.1 g, 54%)을 황색 오일로 수득하였다.

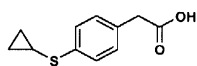
[0852] ii.



[0853]

[0854] 톨루엔 (50 mL) 중 부분 A(i) 화합물 (6.1 g, 24.37 mmol)의 용액을 교반하면서 50 °C로 가열하였다. 3 N 수성 NaOH (9.75 mL, 29.2 mmol)를 ≤ 60 °C의 온도를 유지하면서 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 50 °C에서 4시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 진한 HCl (0.821 mL, 26.8 mmol)을 조심스럽게 첨가하여 중성화하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 유기상을 진공에서 농축하여 조질의 부분 A(ii) 화합물 (6.0 g, 111%)을 황색 고체로 수득하였다.

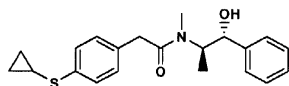
[0855] iii.



[0856]

[0857] -78 °C에서 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.89 mL, 121 mmol)에 부분 A(ii) 화합물 (5.4 g, 24.30 mmol)을 한 번에 첨가하고, 반응물을 교반하면서 80 °C로 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. KOH (0.818 g, 14.58 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 수 분 동안 교반한 후, KOH (0.818 g, 14.58 mmol)의 제2 부분을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 수 분 동안 교반한 후, KOH (0.818 g, 14.58 mmol)의 제3 부분을 첨가하였다. 반응물을 다시 수 분 동안 실온에서 교반하고, KOH (0.818 g, 14.58 mmol)의 제4 부분을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 18시간 동안 교반하면서 100 °C에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, H_2O 로 희석하였다. 반응 혼합물을 Et_2O 및 H_2O 사이에 분배하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 유기층을 H_2O 로 세척하고, 합한 수성층을 헵탄 (약 50 mL)으로 처리하고, 혼합물을 격렬히 교반하였다. 교반 용액을 진한 HCl (11.66 mL, 384 mmol)로 0 °C에서 30분에 걸쳐 적가 처리하였다. 현탁액을 실온으로 가온하고, 실온에서 수 시간 동안 교반하였다. 황색 침전물이 형성되었고, 이를 여과 제거하고, 상기 물질을 1 N 수성 HCl 및 헵탄으로 세척한 후, 진공에서 48시간 동안 건조하였다. 이에 따라, 부분 A(iii) 화합물 (3.7 g, 73% 수율)을 담황색 고체로 단리하였다.

[0858] iv.

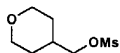


[0860] 부분 A(iii) 화합물을 톨루엔 (2x)으로부터 스트리핑하였다. 무수 아세톤 (50 mL) 중 부분 A(iii) 화합물 (3.7 g, 17.76 mmol) 및 K_2CO_3 (7.37 g, 53.3 mmol)의 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 혼합물에 트리메틸아세틸 클로라이드 (2.297 mL, 18.65 mmol)를 $\leq -10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 적가하였다. 반응물을 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 후, 1시간 동안 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 가온하고, 최종적으로 30분 동안 실온으로 가온하였다. 혼합물을 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 재냉각하고, (1R,2R)-(-)-슈도 에페드린 (4.40 g, 26.6 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 가온하고, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (25 mL)로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 1 N 수성 HCl로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하여 조질의 부분 D 화합물을 수득하였다. 조질의 부분 D 화합물을 CH_2Cl_2 에 용해하고, 크로마토그래피하였다 (SiO_2 ; 120 g; 30% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc의 구배). 합한 분획을 진공에서 농축하여 부분 A(iv) 화합물 (1.16 g, 18.4% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[0861] v.



[0863] a.



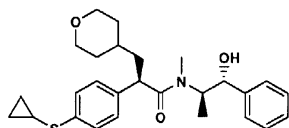
[0865] CH₂Cl₂ (30 mL) 중 테트라히드로피란-4-MeOH (5.0 g, 43 mmol)의 용액에 Et₃N (7.2 mL, 51.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 메탄술포닐 클로라이드 (4.0 mL, 51.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 수 시간 동안 교반한 후, 실온으로 서서히 가온하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기층을 건조하고 [MgSO₄], 진공에서 농축하여 메실레이트 부분 A(v)(a) 화합물 (8.3 g, 정량적 수율)을 백색 침상 고체로 수득하였다.

[0866] b.



[0868] 메실레이트 부분 A(v)(a) 화합물 (8.3 g, 43.0 mmol) 및 NaI (12.8 g, 85.5 mmol)의 혼합물을 아세톤 (100 mL) 중 65 °C에서 18시간 동안 환류한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 필터 케이크를 아세톤으로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Et₂O 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 Et₂O (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 Na₂S₂O₃ 및 물로 세척하고, 건조하고 [MgSO₄], 진공에서 농축하여 부분 A(v)(b) 화합물 (7.1 g, 74% 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

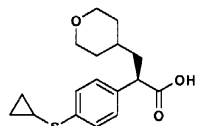
[0869] vi.



[0871] 모든 출발 물질을 톨루엔과 함께 수 회 증발시키고, 모든 유리 제품을 오븐에서 밤새 건조하였다. THF (15 mL) 중 LiHMDS (5.91 mL, 5.91 mmol)의 -78 °C 용액에 THF (15 mL) 중 부분 A(iv) 화합물 (1.0 g, 2.81 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 -78 °C에서 15분 동안 적가한 후, 45분 동안 0 °C로 가온하고, -78 °C로 재냉각하였다. 증류된 DMPU (0.714 mL, 5.91 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -78 °C에서 약 15분 동안 교반한 후, 부분 A(v) 요오드화물 (0.954 g, 4.22 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -78 °C에서 1시간 동안 교반한

후, 서서히 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (약 10 mL)로 반응을 켜고, EtOAc로 회석하였다. 혼합물을 H_2O 로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 $[\text{MgSO}_4]$, 진공에서 농축하여 부분 A(vi) 화합물 (1.3 g, 100%)을 황색 오일로 수득하였다.

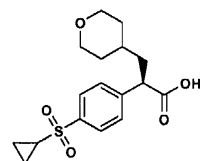
[0872] vii.



[0873]

[0874] 디옥산 (20 mL) 중 부분 A(vi) 화합물 (1.3 g, 2.87 mmol) 및 9 N 진한 H_2SO_4 (10.4 mL, 94 mmol)의 용액을 110 °C에서 18시간 동안 환류한 후, 실온으로 냉각하였다. 용액을 EtOAc (50 mL)로 회석하고, H_2O (40 mL x 2) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 $[\text{MgSO}_4]$, 진공에서 농축하여 부분 A(vii) 화합물 (1.17 g, 133 % 수율)을 황색 점성 오일로 수득하였다.

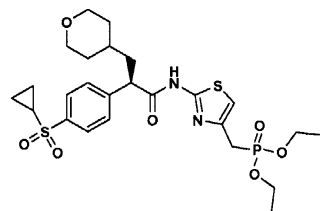
[0875] viii.



[0876]

[0877] 이소프로판올 (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 부분 A(vii) 화합물 (0.9 g, 2.94 mmol)의 용액에 옥손 (4.15 g, 6.76 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해하고, H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 $[\text{MgSO}_4]$, 진공에서 농축하여 부분 A(viii) 화합물 (0.9 g, 91% 수율)을 담황색 포움으로 수득하였다.

[0878] B.



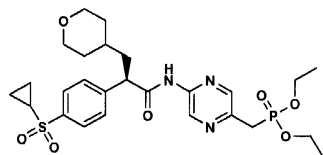
[0879]

[0880] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M 용액 58.0 μL ; 0.116 mmol)를 DCM (0.25 mL) 중 부분 A 화합물 (26.0 mg; 0.077 mmol)의 용액에 첨가하였다. DMF (5 μL)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM (2 x 1 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.32 mL)에 용해하였다. 실시예 13 부분 E 화합물 (23.0 mg; 0.092 mmol) 및 이어서 피리딘 (18.7 μL ; 0.231 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 20시간 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (4 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NaHCO_3 (3 mL) 및 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5 μm 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 16분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 20분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (17 mg; 39%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

[0881]

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 571.4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (m, 2H), 1.33 (m, 11H), 1.63 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.92 (m, 2H), 4.02 (t, 1H), 4.11 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

[0882] 실시예 44



[0883]

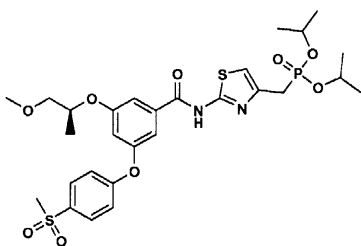
[0884] 실시예 43 화합물의 합성에 대한 절차를 이용하여 실시예 7 부분 B 화합물 및 실시예 43 부분 A(viii) 화합물로부터 표제 화합물 (22 mg; 51%; 담황색 고체)을 합성하였다.

$$[M + H]^+ = 566.4; {}^1\text{H}$$

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (m, 2H), 1.34 (m, 10H), 1.48 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.92 (d, 2H), 4.04 (t, 1H), 4.14 (m, 4H), 7.62 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

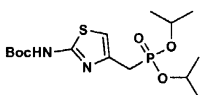
[0885]

[0886] 실시예 45



[0887]

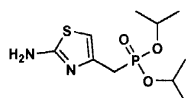
[0888] A.



[0889]

[0890] $(i\text{PrO})_3\text{P}$ (2.02 mL; 8.20 mmol)를 실시예 13 부분 C 화합물 (600 mg; 2.05 mmol)을 함유하는 용기에 첨가하였다. 상기 반응 용기를 캡핑하고, 혼합물을 85 °C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용액을 바로 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 7분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, EtOAc 중 4% MeOH로 교체 및 12분 유지) 부분 A 화합물 (607 mg; 78%)을 점성 고체로 수득하였다.

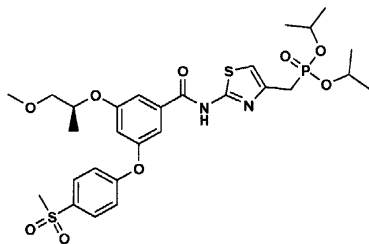
[0891] B.



[0892]

[0893] TFA (2.0 mL)를 DCM (4 mL) 중 부분 A 화합물 (559 mg; 1.48 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가운하고, 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (15 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.41 g; 100%)을 황색 고체로 수득하였다.

[0894] C.

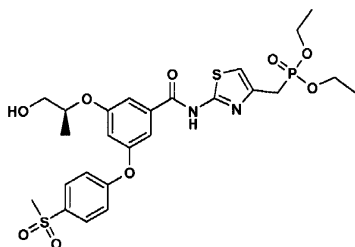


[0895]

[0896] DIPEA (81.3 μ L; 0.467 mmol)를 DMF (1.5 mL) 중 부분 B 화합물 (135.6 mg; 0.487 mmol), 실시예 26 부분 C 화합물 (154.5 mg; 0.406 mmol) 및 HOAt (63.6 mg; 0.467 mmol)의 용액에 첨가하였다. EDAC (89.5 mg; 0.467 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 48시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL) 및 H₂O (12 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 0.5 N 수성 HCl (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 250 mm 컬럼; 유속 = 30 ml/분, 18 분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 25분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (0.24 g; 92%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

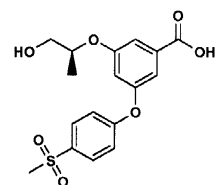
[0897]

[0898] 실시예 46



[0899]

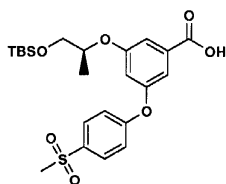
[0900] A.



[0901]

[0902] EtOAc (6 mL) 중 10% Pd/C (100 mg) 및 실시예 42 부분 B 화합물 (1.03 g; 2.26 mmol)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 8시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 촉매를 MeOH (10 mL)로 세정하고, 합한 여액을 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (0.82 g; 99%)을 수득하였다.

[0903] B.



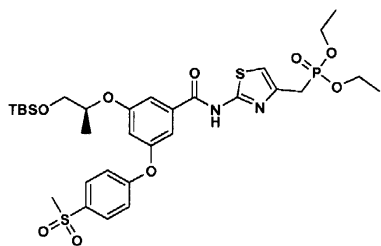
[0904]

[0905] DMF (6 mL) 중 TBSCl (1.01 g; 6.71 mmol)의 용액을 부분 A 화합물 (0.82 g; 2.24 mmol) 및 이어서 이미다졸 (0.91 g; 13.43 mmol)에 첨가하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 포화 수성 NH₄Cl (50 mL)

사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NH_4Cl (25 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 14분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, 100% EtOAc에서 4분 유지) 부분 B 화합물 (725 mg; 68%)을 백색 포움으로 수득하였다.

[0906]

C.



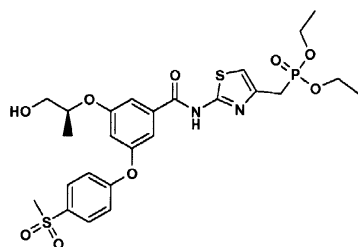
[0907]

[0908]

DIPEA (14.5 μL ; 0.083 mmol)를 DMF (0.33 mL) 중 부분 B 화합물 (30.8 mg; 0.064 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (21.6 mg; 0.086 mmol) 및 HOAt (10.9 mg; 0.080 mmol)의 실온 용액에 첨가하였다. 이어서, EDAC (15.3 mg; 0.080 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 48시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (3 mL) 및 H_2O (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (53 mg; 100%)을 시럽으로 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0909]

D.



[0910]

[0911]

TBAF (THF 중 1.0 M) (152 μL ; 0.152 mmol)를 THF (0.22 mL) 중 부분 C 화합물 (54 mg; 0.76 mmol)의 0 $^{\circ}\text{C}$ 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (2.5 mL) 및 염수 (2.5 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 10분에 걸쳐 10 내지 100% 용매 B, 13분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (23 mg; 51%)을 무색 시럽으로 수득하였다.

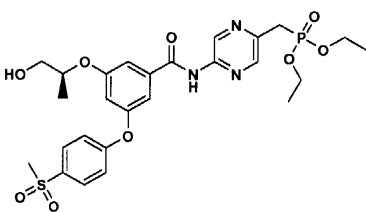
$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 599.3; {}^1\text{H NMR}$$

(400 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (m, 9H), 3.07 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 3.79 (q, 2H), 4.15 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (d, 1H).

[0912]

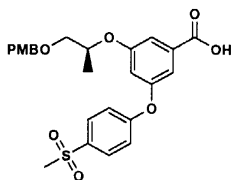
[0913]

실시예 47



[0914]

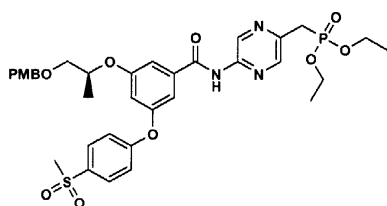
[0915] A.



[0916]

[0917] 분말화된 KOH (141 mg; 2.51 mmol)를 DMSO-D6 (2.5 mL) 중 실시예 46 부분 B 화합물 (0.41 g; 1.12 mmol)의 화합물에 첨가하였다. DMSO-D6 (1 mL) 중 4-메톡시벤질 브로마이드 (0.47 g; 2.35 mmol)의 용액을 첨가하였다. 2시간 후, H₂O (0.5 mL)를 첨가하였다. 30분 후, 용액을 EtOAc (20 mL) 및 H₂O (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 13분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 70% EtOAc의 연속 구배, 70% EtOAc에서 4분 유지) 부분 A 화합물 (195 mg; 33%)을 수득하였다.

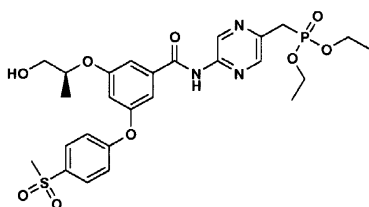
[0918] B.



[0919]

[0920] 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2.0 M) (72 μ L; 0.144 mmol)를 DCM (0.33 mL) 중 부분 A 화합물 (43.9 mg; 0.096 mmol)의 0 $^{\circ}$ C 용액에 첨가하였다. DMF (5 μ L)를 첨가하였다. 기체가 발생하였다. 1.5시간 동안 실온에서 교반한 후, 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CHCl₃ (2 mL)으로부터 스트리핑하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (0.40 mL)에 용해하였다. 실시예 7 부분 B 화합물 (29.4 mg; 0.120 mmol) 및 이어서 피리딘 (23.3 μ L; 0.288 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 14시간 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (3 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (2 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NaHCO₃ (2 mL) 및 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 13분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, EtOAc 중 3% MeOH로 교체 및 7분 유지) 부분 B 화합물 (28 mg; 40%)을 수득하였다.

[0921] C.

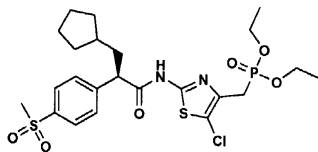


[0922]

[0923] DDQ (9.4 mg; 0.041 mmol)를 DCM (400 μ L) 및 H₂O (25 μ L) 중 부분 B 화합물 (28 mg; 0.039 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (3 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (2 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NaHCO₃ (2 mL) 및 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 10분에 걸쳐 10 내지 100% 용매 B, 14분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:ACN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 ACN:H₂O:TFA)로 정제하여 20 mg의 시럽을 수득하였다. 상기 물질을 추가 크로마토그래피하여 알데히드 오염물을 제거함으로써 (SiO₂; 100% EtOAc로 용리하여 알데히드 제거, 이어서 EtOAc 중 5% MeOH로 교체하여 생성물 용리) 표제 화합물 (12 mg; 52%)을 무색 시럽으로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 594.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (m, 9H), 2.29 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.11 (m, 4H), 4.59 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

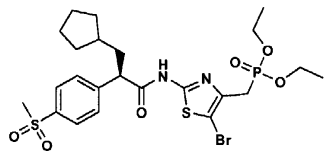
실시예 48



NCS (13.1 mg; 0.098 mmol)를 실온에서 MeOH (0.5 mL) 중 실시예 13 화합물 (52.0 mg; 0.098 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 18분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (42 mg; 76%)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 563.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 3.84 (t, 1H), 4.11 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.89 (d, 2H).

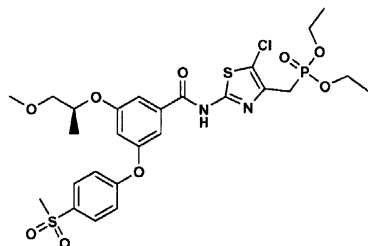
실시예 49



NCS 대신 NBS를 사용한다는 점을 제외하고는 실시예 48의 합성에 대한 절차와 동일한 절차를 이용하여 표제 화합물 (23 mg; 69%; 백색 고체)을 합성하였다. 브롬화 반응을 1시간 이내에 완료하였다.

[M + H]⁺ = 607.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.31 (d, 2H), 3.83 (t, 1H), 4.09 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.89 (d, 2H).

실시예 50

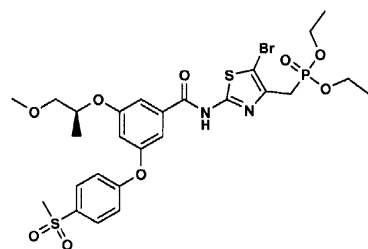


NCS (8.55 mg; 0.064 mmol)를 MeOH (0.4 mL) 중 실시예 37 화합물 (39.0 mg; 0.064 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 48시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 10분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 13분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (27 mg; 66%)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 647.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 (t, 6H), 1.35 (d, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.65 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.94 (d, 2H).

[0936]

[0937] 실시예 51



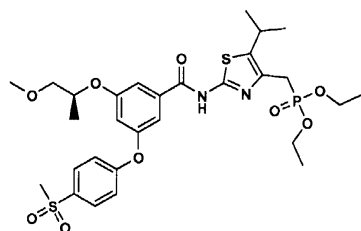
[0938]

[0939] NCS 대신 NBS를 사용한다는 점을 제외하고는 실시예 50의 합성에 대한 절차와 동일한 절차를 이용하여 표제 화합물 (32 mg; 78%; 백색 고체)을 합성하였다. 브롬화 반응을 1시간 이내에 완료하였다.

$[M + H]^+ = 691.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 (t, 6H), 1.34 (d, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 4.09 (m, 4H), 4.65 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.94 (d, 2H).

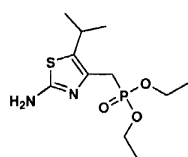
[0940]

[0941] 실시예 52



[0942]

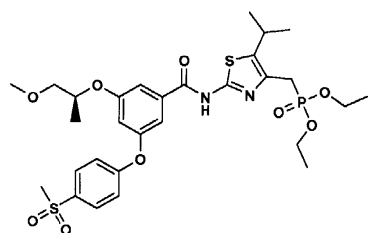
[0943] A.



[0944]

[0945] 실시예 13 부분 E 화합물을 제조하는 데 이용된 동일한 절차를 이용하여 메틸 2-아미노-5-이소프로필-1,3-티아졸-4-카르복실레이트로부터 화합물 A (120 mg; 5 단계 동안 16%; 연질 백색 고체)를 합성하였다.

[0946] B.



[0947]

[0948] DIPEA (19.2 μ L; 0.110 mmol)를 DMF (0.35 mL) 중 부분 A 화합물 (33.6 mg; 0.115 mmol), 실시예 26 부분 C 화합물 (36.4 mg; 0.096 mmol) 및 HOAt (15.0 mg; 0.110 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 EDAC (21.1 mg; 0.110 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 10분에 걸

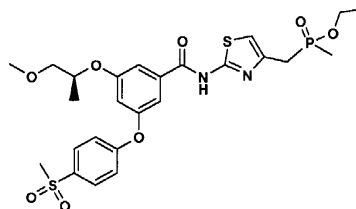
쳐 15 내지 100% 용매 B, 12분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:ACN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 ACN:H₂O:TFA로 정제하여 표제 화합물 (49 mg; 75%)을 무색 잔류물로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 655.3$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, 6H), 1.35 (m, 9H), 3.07 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.13 (m, 4H), 4.84 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

[0949]

[0950]

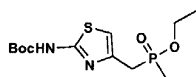
실시예 53



[0951]

[0952]

A.



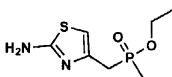
[0953]

[0954]

디에틸 메틸포스포나이트 (690 mg; 5.07 mmol)를 THF (0.5 mL) 중 실시예 13 부분 C 화합물 (496 mg; 1.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 75 °C에서 16시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용액을 바로 12 g SiO₂ 컬럼 상에 적재하고, 조 생성물을 크로마토그래피하여 (4분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, EtOAc 중 5% MeOH로 교체 및 10분 유지) 부분 A 화합물 (493 mg; 91%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

[0955]

B.



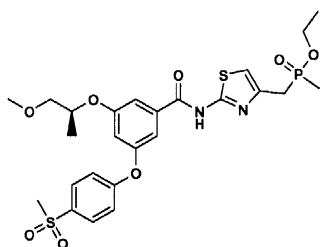
[0956]

[0957]

TFA (2.0 mL)를 DCM (6 mL) 중 부분 A 화합물 (768 mg; 2.40 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (15 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (203 mg; 38%)을 수득하였다.

[0958]

C.



[0959]

[0960]

DIPEA (228 μL; 1.31 mmol)를 DMF (4.0 mL) 중 부분 B 화합물 (369 mg; 1.67 mmol), 실시예 26 부분 C 화합물 (415 mg; 1.09 mmol) 및 HOAt (178 mg; 1.31 mmol)의 용액에 첨가하였다. EDAC (251 mg; 1.31 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 48시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL) 및 H₂O (12 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 0.5 N 수성 HCl (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 6분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 100% EtOAc의 연속 구배, EtOAc 중 1% MeOH로 교체 및 4분 유지, 이어서 EtOAc 중 4% MeOH로 교체 및 10분 유지) 표제 화합물 (354 mg; 56%)을 백색 고체 (부분입체이성질체 혼합물)로 수득하였다.

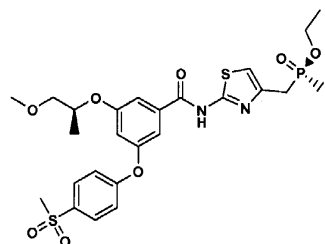
$$[M + H]^+ =$$

583.3; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (m, 6H), 1.50 (d, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.57 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

[0961]

[0962]

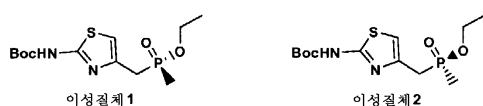
실시예 54



[0963]

[0964]

A.



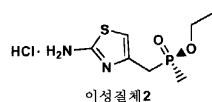
[0965]

[0966]

실시예 53 부분 A 화합물 (2.6 g; 8.12 mmol)의 2종의 이성질체를 키랄 정제용 HPLC (키랄팩 AD, 5 x 50 cm 컬럼, 20 μ , 50/50 MeOH:EtOH 15%;85% 헵탄의 등용매 조성, 2시간 동안 50 ml/분)로 분리하였다. 상기 물질을 3회 정제하였다. 이성질체 1의 체류 시간은 38분이었고, 이성질체 2의 체류 시간은 52분이었다. 이성질체 1을 함유하는 분획을 진공에서 농축하여 1.07 g (82%)의 유리질 고체를 수득하였다. 이성질체 2를 함유하는 분획을 진공에서 농축하여 1.09 g (84%)의 유리질 고체를 수득하였다.

[0967]

B.



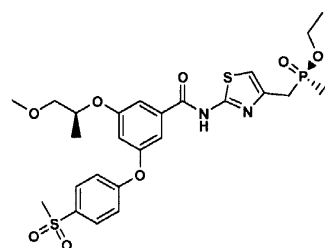
[0968]

[0969]

HCl (1,4 디옥산 중 4.0 N 용액 6.0 mL)을 부분 A 화합물 이성질체 2 (1.05 g; 3.28 mmol)에 첨가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 H_2O (20 mL)에 용해하고, 동결하고, 동결 건조하였다. 동결 건조물을 MeOH (25 mL)에 용해하고, 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.85 g; 100%)을 백색 포움으로 수득하였다.

[0970]

C.



[0971]

[0972]

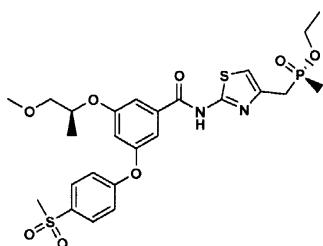
DIPEA (1.45 mL; 8.28 mmol)를 DMF (10.0 mL) 중 부분 B 화합물 (0.85 g; 3.31 mmol), 실시예 26 부분 C 화합물 (1.05 g; 2.76 mmol) 및 HOAt (526 mg; 3.86 mmol)의 용액에 첨가하였다. EDAC (741 mg; 3.86 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 72시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (140 mL) 및 H_2O (120 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 0.5 N 수성 HCl (100 mL), 포화 수성 NaHCO_3 (100 mL) 및 염수 (80 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 4개의 분량으로 나누고, 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 250 mm 컬럼; 유속 = 30 ml/분, 20분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 25분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하였다. MeOH 대신 CH_3CN 을 사용하는 것 외에는 동일한 조건을 이용하여 생성물을 정제용 HPLC로 제2 정제하여 표제 화합물 (920 mg; 57%)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 583.0$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.33 (m, 6H), 1.45 (d, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.91 (d, 2H).

[0973]

실시예 55

[0974]



[0975]

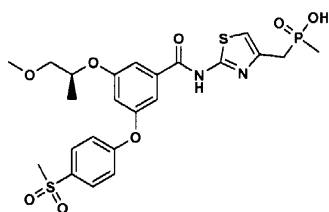
실시예 54에 나타낸 절차를 이용하여 실시예 54 부분 A 이성질체 1로부터 표제 화합물 (133 mg, 44% 조 수율, 백색 고체)을 제조하였다.

$[M + H]^+ = 583.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.33 (m, 6H), 1.45 (d, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.91 (d, 2H).

[0977]

실시예 56

[0978]



[0979]

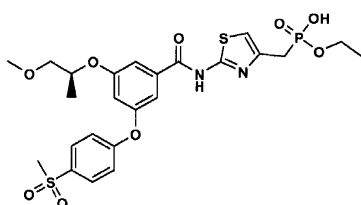
2.0 N 수성 NaOH (81 μ L; 0.162 mmol)를 EtOH (70 μ L) 및 THF (70 μ L) 중 실시예 55 화합물 (31.5 mg; 0.054 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 EtOAc (2 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (1 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (1 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하여 표제 화합물 (27.4 mg; 91%)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 555.0$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.28 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.21 (d, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 4.77 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.93 (d, 2H).

[0981]

실시예 57

[0982]



[0983]

2.5 N 수성 NaOH (131 μ L; 0.328 mmol)를 MeOH (130 μ L) 및 THF (130 μ L) 중 실시예 37 화합물 (67 mg; 0.109 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 50 $^{\circ}C$ 에서 20시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, EtOAc (4 mL) 및 1.0 N 수성 HCl (2 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5 μ m 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 10분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 12분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :ACN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 ACN: H_2O :TFA)로 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 정제용 HPLC로 제2 정제하여 (ACN 대신 MeOH를

[0984]

사용하는 것 외에는 상기와 동일한 조건) 표제 화합물 (30 mg; 47%)을 백색 고체로 수득하였다.

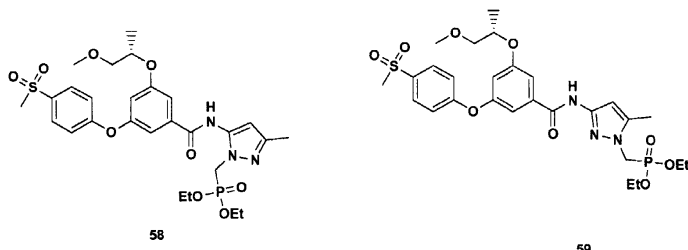
$$[M + H]^+ = 585.0; {}^1\text{H NMR (400}$$

MHz, CD_3OD): δ 1.30 (m, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.97 (d, 2H).

[0985]

[0986]

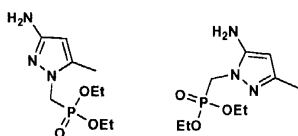
실시예 58 및 59



[0987]

[0988]

A.



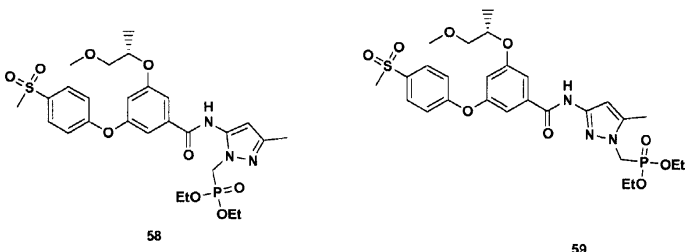
[0989]

[0990]

DMF (4 mL) 중 5-메틸-1H-피라졸-3-아민 (260 mg, 2.68 mmol)의 교반된 0 °C 용액에 KOtBu (601 mg, 5.35 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후, $\text{ICH}_2\text{PO}_3\text{Et}_2$ (1116 mg, 4.02 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 50 °C의 진공에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 및 염수 사이에 분배하였다. 수성층을 EtOAc (4 x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 조질의 잔류물을 정제용 HPLC (루나 5 u 21.2 x 100 mm 컬럼; 유속 = 20 ml/분, 12분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B, 15분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 부분 A 화합물 (1:1 혼합물, 80 mg, 12%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0991]

B.



[0992]

[0993]

DMF (4.5 mL) 중 실시예 26C 산 (0.110 g, 0.288 mmol)의 실온 용액에 EDC (0.110 g, 0.576 mmol), HOAT (0.078 g, 0.576 mmol) 및 DIEA (0.088 mL, 0.5004 mmol)를 첨가하였다. 균일한 황색 용액을 25 °C에서 30분 동안 교반하였다. DIEA (0.088 mL, 0.5004 mmol) 및 DMF (1.5 mL) 중 부분 A 화합물 (0.100 g, 288 mmol)의 용액을 첨가하고, 균일한 황색 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 물 (15 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 추출하고, 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메덱스 루나 5 μ C18 30 x 250 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=20 ml/분; 30분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 7분 유지, 여기서 A=90:10 H_2O :MeOH 및 B=90:10 MeOH: H_2O)로 정제하여 황색 포움 (2종의 위치이성질체의 혼합물)을 제공하였다.

[0994]

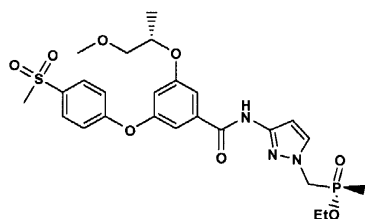
위치이성질체를 키랄 정제용 HPLC (5 cm x 50 cm AD 컬럼, 220 nm에서 검출, 등용매 조성의 50:50 EtOH:MeOH 이동상, 유속 50 ml/분)로 분리하여 표제 화합물 58 (27 mg, 15.2% 수율)을 황갈색 고체로 및 표제 화합물 59

(64 mg, 36.3% 수율)를 회백색 고체로 제공하였다.

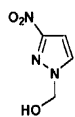
실시예 58: $[M + H]^+ = 610.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=1.75, 1.76$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=1.75, 1.32$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 6.83 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 4.50 (d, $J=10.55$ Hz, 2H), 3.97-4.17 (m, 4H), 3.49-3.64 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.15$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J=7.03$ Hz, 6H).

실시예 59: $[M + H]^+ = 610.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.6 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.79$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 6.83 (t, $J=2.19, 1.76$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.57-4.69 (m, 1H), 4.37 (d, $J=11.42$ Hz, 2H), 4.01-4.15 (m, 4H), 3.48-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.59$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 6H).

실시예 60



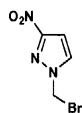
A.



물 (31 mL) 중 3-니트로-1H-피라졸 (1.00 g, 8.84 mmol)의 현탁액에 포름알데히드 (물 중 37 중량%, 1.317 mL, 17.69 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다 (2시간 후, 반응 혼합물은 균일한 담황색 용액이 됨). 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)으로 희석하고, CH_2Cl_2 (4 x 40 mL) 및 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (1.26 g, 99% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=7.70$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J=7.70, 7.69$ Hz, 1H).

B.

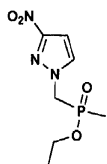


MeCN (54 mL) 중 부분 A 화합물 (1.809 g, 12.64 mmol)의 75 °C 용액에 PBr_3 (1.788 mL, 18.96 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 75 °C에서 15분 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 필터 케이크를 CH_3CN (2 x 2 mL)으로 세정하고, 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 : 연속 구배 0% EtOAc/헥산 내지 70% EtOAc/Hex) 부분 B 화합물 (1.693 g, 65% 수율)을 담황색 오일로 제공하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H).

[1006]

C.



[1007]

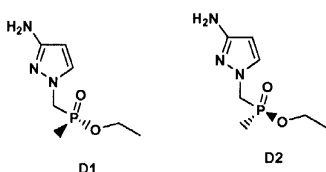
[1008]

THF (4 mL) 중 부분 B 화합물 (1.7366 g, 8.43 mmol)의 용액에 $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (1.377 g, 10.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 추가의 $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (0.53 g, 3.89 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 75 °C에서 24시간 동안 교반한 후, 실온으로 생각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 : 0% MeOH/ CH_2Cl_2 내지 15% MeOH/ CH_2Cl_2 의 연속 구매) 부분 C 화합물 (1.56 g, 80% 수율)을 오렌지색 오일로 제공하였다.

[1009]

[1010]

D.



[1011]

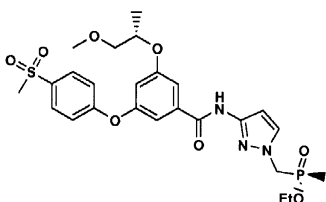
[1012]

MeOH (190 mL) 중 부분 C 화합물 (1.60 g, 6.86 mmol)의 용액에 10% Pd/C (0.730 g, 0.686 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 (g) 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 개별 입체이성질체를 키랄셀 OJ 컬럼 (5 cm x 50 cm, 등용매 조건: 헵탄 중 40% IPA, 220 nm에서 검출, 유속 50 ml/분) 상에서 분리하여 이성질체 D1 (0.59 g, 42.3% 수율)을 회백색 고체로 및 이성질체 D2 (0.56 g, 40% 수율)를 황갈색 고체로 수득하였다.

[1013]

[1014]

E.



[1015]

[1016]

DMF (6 mL) 중 실시예 26 부분 C 화합물 (0.120 g, 0.315 mmol)의 실온 용액에 EDAC (0.121 g, 0.631 mmol), HOAT (0.086 g, 0.631 mmol) 및 DIEA (0.165 mL, 0.946 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 실온에서 30분 동안 교반하고, 부분 D1 화합물 (0.064 g, 0.315 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메렉스 루나 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 20분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구매 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B=90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (0.121 g, 68.1% 수율)을 백색 고체로 제

공하였다.

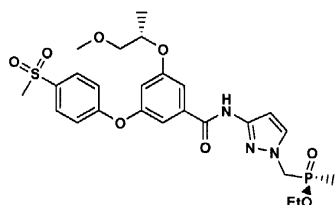
[M

+ H]⁺ = 566.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.24 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.78 Hz 2H), 7.46 (d, J=1.76 Hz, 1H), 7.38 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.23 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.79 Hz, 2H), 6.96 (d, J=2.19 Hz, 1H), 6.84 (t, J=2.20 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.56 (dd, J=16.25, 8.35 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=15.82, 8.35, 9.67 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.51 (d, J=14.5 Hz, 3H), 1.39-1.29 (m, 6H).

[1017]

[1018]

실시예 61



[1019]

[1020]

DMF (6 mL) 중 실시예 26C 산 (0.120 g, 0.315 mmol)의 실온 용액에 EDAC (0.121 g, 0.631 mmol), HOAT (0.086 g, 0.631 mmol) 및 DIEA (0.165 mL, 0.946 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 실온에서 30분 동안 교반하고, 실시예 60 부분 D2 화합물 (0.064 g, 0.315 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 물 (40 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 20분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (0.117 g, 65.4% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

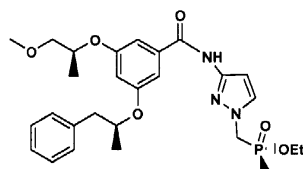
[M + H]⁺ = 566.3; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.19 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.22 Hz 2H), 7.46 (d, J=1.76 Hz, 1H), 7.37 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.22 (t, J=1.76 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.96 (d, J=2.63 Hz, 1H), 6.85 (t, J=2.20 Hz, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.56 (dd, J=16.25, 8.35 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=15.82, 8.35, 9.67 Hz, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.51 (d, J=14.5 Hz, 3H), 1.38-1.29 (m, 6H).

[1021]

[1022]

실시예 62



[1023]

[1024]

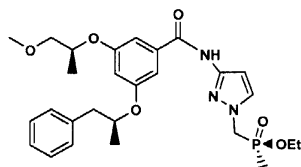
DMF (2.0 mL) 중 실시예 33 부분 A 산 ((0.030 g, 0.087 mmol)의 실온 용액에 EDAC (0.033 g, 0.174 mmol), HOAt (0.024 g, 0.174 mmol) 및 DIEA (0.046 mL, 0.261 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 실온에서 30분 동안 교반한 후, 실시예 60 부분 D1 화합물 (0.018 g, 0.087 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 물 (20 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 5 μm C18 21.2 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 15분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (0.034 g, 74.8% 수율)을 점성 회백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 530.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.16 (s, 1H), 7.45 (d, $J=1.65$ Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 5H), 7.06 (t, $J=1.65$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=1.65$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.19$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.57 (dd, $J=10.45$ Hz, $J=6.04$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=9.89$ Hz, $J=3.85$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (dd, $J=13.74$ Hz, $J=6.04$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=13.75$ Hz, $J=6.05$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J=14.84$ Hz, 3H), 1.35-1.27 (m, 9H).

[1025]

[1026]

실시예 63



[1027]

[1028]

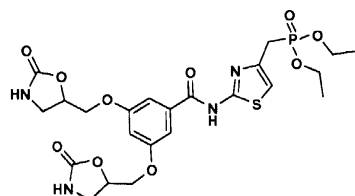
DMF (2.0 mL) 중 실시예 33 부분 A 산 ((0.030 g, 0.087 mmol)의 실온 용액에 EDAC (0.033 g, 0.174 mmol), HOAt (0.024 g, 0.174 mmol) 및 DIEA (0.046 mL, 0.261 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 실온에서 30분 동안 교반한 후, 실시예 60 부분 D2 화합물 (0.018 g, 0.087 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 물 (20 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 5 μ C18 21.2 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 15분에 걸쳐 100% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A=90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B=90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (0.03626 g, 79% 수율)을 점성 백색 고체로 제공하였다.

$[M + H]^+ = 530.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.17 (s, 1H), 7.45 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.32-7.17 (m, 5H), 7.06 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.19$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.70-4.57 (m, 2H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.57 (dd, $J=9.90$ Hz, $J=6.04$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=10.44$ Hz, $J=3.38$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (dd, $J=13.74$ Hz, $J=6.59$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=13.75$ Hz, $J=6.05$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J=14.29$ Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 9H).

[1029]

[1030]

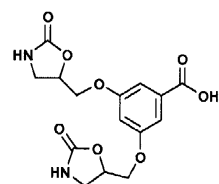
실시예 64



[1031]

[1032]

A.



[1033]

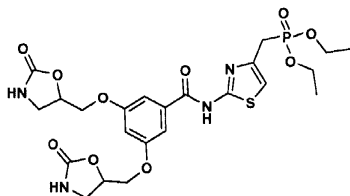
[1034]

DMF (10 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (350 mg, 2.082 mmol), 5-(클로로메틸)옥사졸리딘-2-온 (1.0 g, 7.38 mmol) 및 K_2CO_3 (5.75 g, 41.6 mmol)의 혼합물을 80 $^{\circ}C$ 에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc로 세척하고, 합한 여액을 진공에서 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 조질의 메틸 비스-알킬화 벤조에이트를 THF (1 mL)에 용해하고, 수성 1 N NaOH (1 mL, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA로 산성화한 후, 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μ C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30

% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 A 화합물 (83 mg, 9% 수율)을 적색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 353.1; ¹H NMR (400 MHz, MEOH-d₄) δ 3.56 (dd, J=8.79, 6.60 Hz, 2 H) 3.75 (t, J=9.07 Hz, 2 H) 4.10 - 4.30 (m, 4 H) 4.96 - 5.07 (m, 2 H) 6.77 - 6.85 (m, 0 H) 7.22 (d, J=2.75 Hz, 2 H).

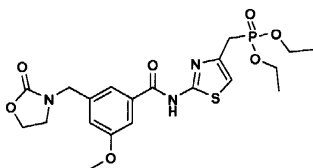
B.



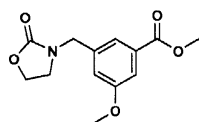
DMF (0.5 mL) 중 부분 A 화합물 (13 mg, 0.037 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (23 mg, 0.037 mmol), HOAt (10 mg, 0.072 mmol), EDCI (20 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 21 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (1 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (1mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (12.5 mg, 58.0% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 585.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, J=7.15 Hz, 6 H) 3.35 (d, J=21.44 Hz, 2 H) 3.63 (dd, J=8.25, 6.60 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=8.79 Hz, 2 H) 4.11 - 4.20 (m, 4 H) 4.21 - 4.37 (m, 4 H) 4.96 - 5.04 (m, 2 H) 5.76 (br. s., 2 H) 6.80 (br. s., 1 H) 7.04 (d, J=3.85 Hz, 1 H) 7.44 (s, 2 H).

실시예 65



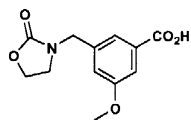
A.



THF (3 mL) 중 NaH (오일 중 60% 현탁액 70 mg, 1.750 mmol)의 현탁액을 0 °C에서 N₂ (g) 분위기하에 15분 동안 교반하였다. 반응물을 -30 °C로 냉각하고, 옥사졸리딘-2-온 (125 mg, 1.436 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -30 °C에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 -30 °C로 냉각하고, THF (2 mL) 중 메틸 3-(브로모메틸)-5-메톡시벤조에이트 (200 mg, 0.772 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반한 후, -30 °C로 냉각하고, 포화 수성 NH₄Cl (1 mL)을 첨가하였다. 수성층을 다시 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 [SiO₂; EtOAc/헥산 (1:1)]하여 부분 A 화합물 (184 mg, 90% 수율)을 투명 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 266.01; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.33 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.44 (s, 2 H) 7.05 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H).

[1046] B.

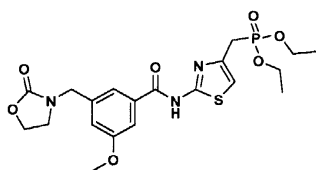


[1047]

[1048] THF (2 mL) 중 부분 A 화합물 (50 mg, 0.188 mmol) 및 NaOH (1 mL, 1.00 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 1 N 수성 HCl (0.5 mL)로 산성화하였다. 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축하고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 B 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (42 mg, 0.167 mmol, 89%).

[1049]

[1050] C.

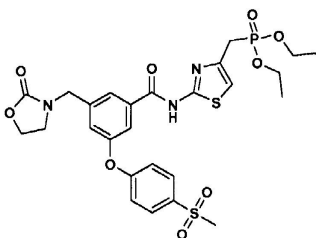


[1051]

[1052] DMF (0.5 mL) 중 부분 B 화합물 (12 mg, 0.048 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (11.95 mg, 0.048 mmol), HOAt (10 mg, 0.072 mmol), DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol) 및 EDCI (20 mg, 0.500 mmol)를 실온에서 18시간 동안 교반한 후, EtOAc (1 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (1 mL)로 세척하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 조질의 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물을 투명 오일로 수득하였다 (20 mg, 87% 수율).

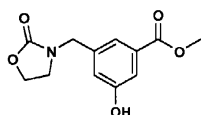
[1053]

[1054] 실시예 66



[1055]

[1056] A.



[1057]

[1058] DCM (1 mL) 중 실시예 64 부분 B 화합물 (177 mg, 0.667 mmol)의 0 °C 용액에 BBr₃ (1 mL, 1.000 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 24시간 동안 교반한 후, 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 MeOH (3 mL)에 용해하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 pH를 약 pH4로 조정하였다. 고체를 여과 제거하고, 여액을 진공에서 농

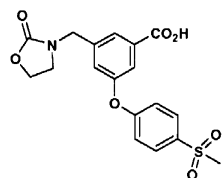
축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 A 화합물 (67 mg, 40% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$$[M + H]^+ = 252.19; {}^1\text{H NMR (400 MHz,}$$

CD₃OD) δ 3.52 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.34 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

[1059]

B.



[1061]

[1062]

DMF (3 mL) 중 부분 A 화합물 (67 mg, 0.267 mmol), 1-플루오로-4-(메틸술폰닐)벤젠 (50 mg, 0.287 mmol) 및 K₂CO₃ (300 mg, 2.171 mmol)의 용액을 밀봉 튜브 내 100 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과 제거하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA로 산성화한 후, 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μ m C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 B 화합물 (73 mg, 69.9% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

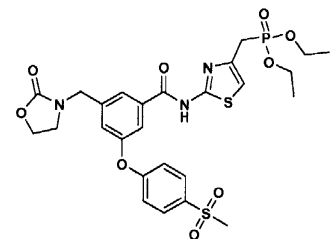
$$[M + H]^+ = 392.01; {}^1\text{H NMR (400}$$

MHz, CD₃OD) δ 3.12 (s, 3 H), 3.57 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 4.36 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 7.20 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.96 (d, J=8.79 Hz, 2 H).

[1063]

[1064]

C.



[1065]

[1066]

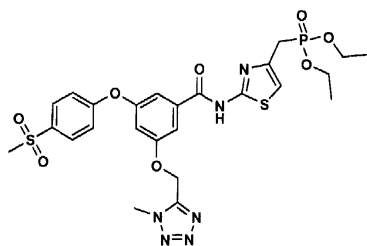
DMF (0.5 mL) 중 부분 B 화합물 (15 mg, 0.038 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (9.59 mg, 0.038 mmol), HOAt (10 mg, 0.072 mmol), EDCI (20 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (1 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (1 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 70% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$$[M + H]^+ = 624.2; {}^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{)}$$

(1.32 (t, J=7.15 Hz, 6 H), 3.07 (s, 3 H), 3.33 (d, J=21.44 Hz, 2 H), 3.64 (t, J=7.70 Hz, 2 H), 4.15 (dd, J=8.25, 7.15 Hz, 4 H), 4.35 (t, J=8.24 Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 7.05 (d, J=3.85 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.76 (t, J=1.65 Hz, 1 H), 7.89 - 7.96 (m, 3 H).

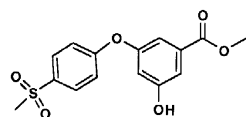
[1067]

[1068] 실시예 67



[1069]

[1070] A.

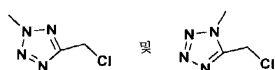


[1071]

[1072] DMF (50 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (10 g, 59.5 mmol) 및 K_2CO_3 (13 g, 94 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 2시간 동안 교반하였다. DMF (10 mL) 중 1-플루오로-4-(메틸술포닐)벤젠 (5 g, 28.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 120 °C에서 또다른 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 생성된 여과 케이크를 DMF (50 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (100 mL) 및 1 N 수성 HCl (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조질의 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; EtOAc/헥산 1:3) 부분 A 화합물 (4 g, 43% 수율)을 황색 고체로 수득하였다.

[1073]

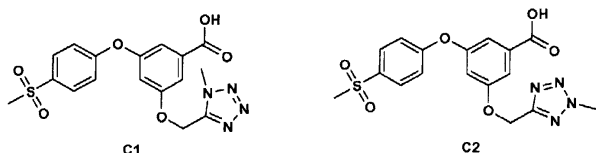
[1074] B.



[1075]

[1076] Et_2O (5 mL) 중 5-(클로로메틸)-2H-테트라졸 (0.5 g, 4.22 mmol)의 교반 용액에 0 °C에서 1-메틸-3-니트로-1-니트로소구아니딘 (700 mg, 4.76 mmol) 및 40% 수성 KOH (4 g, 28.5 mmol, 10 mL 물)로부터 제조된 Et_2O (5 mL) 중 CH_2N_2 의 용액을 적가하였다. 상기 첨가 동안 반응 용액을 0 °C에서 유지하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 공기 스트림을 이용하여 농축하였다. 잔류 용매를 진공에서 제거하여 부분 B 이성질체 화합물을 황색 오일로 수득하였다 (400 mg, 71.5% 수율).

[1077] C.



[1078]

[1079] 부분 A 화합물 (100 mg, 0.310 mmol), 부분 B 화합물 (41.1 mg, 0.310 mmol) 및 K_2CO_3 (300 mg, 2.17 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내 100 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 희석하고, H_2O (5 mL x 2)로 세척하고, 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 상기 조질의 메틸 에스테르를 1 N 수성 NaOH (0.5 mL, 0.500 mmol) 및 THF (1 mL)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하고, TFA로 산성화하였다. 2종의 이성질체를 정제용 HPLC (페노메덱스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속

구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 분리하여 부분 C1 화합물 (40 mg, 31% 수율)을 백색 고체로, 부분 C2 화합물 (72 mg, 57% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

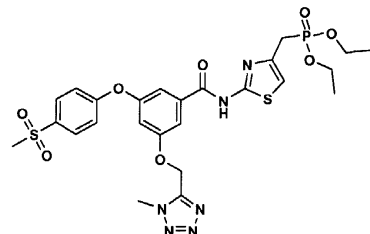
부분 C1 화합물 : [M + H]⁺ = 405.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 3.22 (s, 3 H), 4.13 (s, 3 H), 5.63 (s, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 4 H), 7.49 (s, 1 H), 7.95 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 13.35 (s, 1 H).

부분 C2 화합물 : [M + H]⁺ = 405.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 3.21 (s, 3 H), 4.38 (s, 3 H), 5.47 (s, 2 H), 7.18 (d, J=5.50 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.94 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 13.30 (s, 1 H).

D.

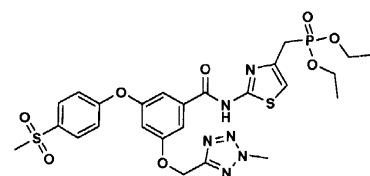


DMF (0.5 mL) 중 부분 C1 화합물 (12 mg, 0.030 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (7.43 mg, 0.030 mmol), HOAt (10 mg, 0.072 mmol), EDCI (20 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (1 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (1 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 64% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 636.99; ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, J=6.87 Hz, 6 H), 3.08 (s, 3 H), 3.29 (d, J=21.44 Hz, 2 H), 4.08 - 4.17 (m, J=7.56, 7.56, 7.42, 7.15 Hz, 4 H), 4.18 (s, 3 H), 5.56 (s, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.03 (d, J=3.30 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.94 (d, J=8.79 Hz, 2 H).

실시예 68



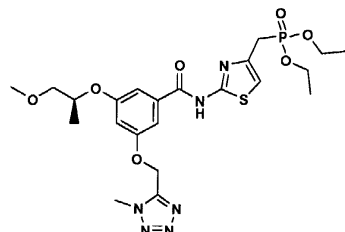
DMF (0.5 mL) 중 실시예 67 부분 C2 화합물 (12 mg, 0.030 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (7.43 mg, 0.030 mmol), HOAt (10 mg, 0.072 mmol), DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol) 및 EDCI (0.500 mL, 0.500 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (1 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (1 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 53% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$$[M + H]^+ = 637.00; {}^1\text{H}$$

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J=7.15$ Hz, 6 H), 3.07 (s, 3 H), 3.32 (d, $J=21.44$ Hz, 2 H), 4.07 - 4.17 (m, $J=7.35, 7.35, 7.28, 7.15$ Hz, 4 H), 4.39 (s, 3 H), 5.48 (s, 2 H), 6.97 - 7.02 (m, 2 H), 7.15 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.93 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H).

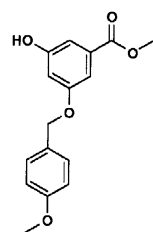
[1088]

[1089] 실시예 69



[1090]

[1091] A.



[1092]

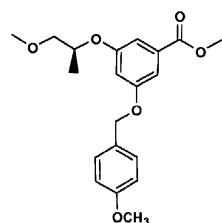
[1093] MeCN (100 mL) 중 1-(브로모메틸)-4-메톡시벤젠 (2.151 mL, 14.92 mmol), 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (5 g, 29.7 mmol) 및 K_2CO_3 (12.33 g, 89 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 3일 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, 12 N HCl (30 mL)을 이용하여 약 pH 2로 산성화하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 : EtOAc/헥산 1:3) 부분 A 화합물 (3.0 g, 35% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$${}^1\text{H}$$

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 5.00 (s, 2 H), 5.14 (s, 1 H), 6.66 (t, $J=2.20$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=8.35$ Hz, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.35 (d, $J=8.35$ Hz, 2 H).

[1094]

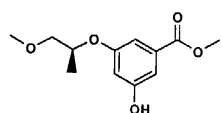
[1095] B.



[1096]

[1097] 건조 THF (5 mL) 중 Ph_3P (1.820 g, 6.94 mmol), 부분 A 화합물 (1 g, 3.47 mmol) 및 (R)-1-메톡시프로판-2-올 (0.365 mL, 4.16 mmol)의 0 °C 용액에 DIAD (1.012 mL, 5.20 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; EtOAc/헥산, 1:5) 조질의 부분 B 화합물 (1.7 g, 136%)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1098] C.



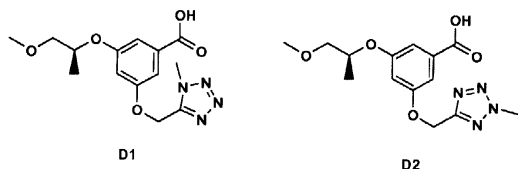
[1099]

[1100] 건조 DCM (5 mL) 중 조질의 부분 B 화합물 (1.75 g, 4.86 mmol) 및 TFA (3 mL, 38.9 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; EtOAc/헥산 1:5) 부분 C 화합물 (407 mg, 35%)을 투명 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 241.27; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (d, J=6.05 Hz, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.47 - 3.62 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 4.95 (br. s., 1 H), 6.65 (s, 1 H), 7.13 (dd, J=5.22, 1.37 Hz, 2 H).

[1101]

[1102] D.



[1103]

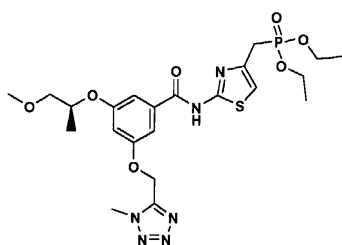
[1104] DMF (3 mL) 중 부분 C 화합물 (300 mg, 1.249 mmol), 실시예 67 부분 B 화합물 (166 mg, 1.249 mmol) 및 K₂CO₃ (300 mg, 2.171 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내 100 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과 제거하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA로 산성화하고, 2종의 이성질체를 정제용 HPLC (페노메닉스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 분리하여 부분 D1 화합물 (160 mg, 40% 수율)을 백색 고체로, 부분 D2 화합물 (33 mg, 8.2% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

부분 D1 화합물 : [M + H]⁺ = 323.15; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (d, J=6.05 Hz, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.50 - 3.64 (m, 2 H), 4.18 (s, 3 H), 4.57 - 4.67 (m, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 6.82 (t, J=2.47 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=2.20, 1.10 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H).

부분 D2 화합물 : [M + H]⁺ = 323.18; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, J=6.05 Hz, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.48 - 3.62 (m, 2 H), 4.39 (s, 3 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 6.86 (t, J=2.47 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.37 (dd, J=2.20, 1.10 Hz, 1 H).

[1105]

[1106] E.

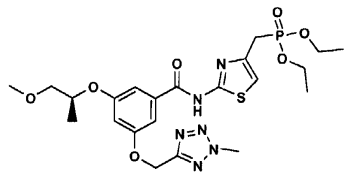


[1107]

[1108] DMF (0.5 mL) 중 부분 D1 화합물 (15 mg, 0.047 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (11.65 mg, 0.047 mmol), HOAt (10 mg, 0.072 mmol), EDCI (20 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (1 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (1 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메닉스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 50% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 555.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 - 1.35 (m, 9 H), 3.29 - 3.36 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 4.09 - 4.19 (m, 7 H), 4.74 (td, $J=6.19, 3.79$ Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 6.84 (t, $J=2.15$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 7.47 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J=2.02, 1.52$ Hz, 1 H).

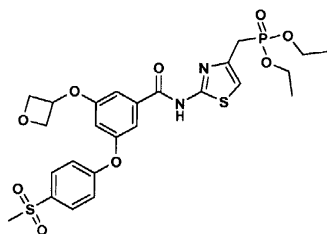
실시예 70



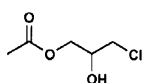
실시예 69 부분 D1 대신 실시예 69 부분 D2를 차례로 사용하였다는 점을 제외하고는 실시예 69 부분 E에 기재된 절차를 이용하여 표제 화합물 (10 mg; 58% 수율; 무색 오일)을 합성하였다.

$[M + H]^+ = 555.3$;
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 - 1.37 (m, 9 H), 3.26 - 3.37 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.47 - 3.62 (m, 2 H), 4.06 - 4.19 (m, 4 H), 4.38 (s, 3 H), 4.71 (td, $J=6.19, 4.04$ Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 6.86 (t, $J=2.27$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H).

실시예 71



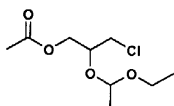
A.



HOAc (68.8 mL, 1202 mmol) 중 $FeCl_3$ (100 mg, 0.62 mmol)의 용액에 2-(클로로메틸)옥시란 (111.2 g, 1202 mmol)을 10분에 걸쳐 교반하면서 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반하면서 70 °C에서 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하여 부분 A 화합물 (183 g, 100% 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

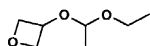
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (2.11 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H), 4.21 (t, $J=4.83$ Hz, 2 H).

B.



조질의 부분 A 화합물 (183 g, 1202 mmol)에 pTsOH (1 g, 5.26 mmol)를 첨가한 후, 에틸 비닐 에테르 (118 mL, 1232 mmol)를 2시간에 걸쳐 적가하였다. 상기 플라스크를 냉각하여 35-37°C의 반응 온도를 유지하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 40-45 °C에서 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하여 조질의 부분 B 화합물 (270 g, 100%)을 적색 액체로 수득하였다.

[1123] C.



[1124]

[1125] 물 (110 mL) 중 NaOH (110 g, 2750 mmol)의 110 °C 용액에 부분 B 화합물 (270 g, 1202 mmol)을 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다른 4시간 동안 환류한 후, 실온으로 냉각하고, 물 (110 mL)로 세척하였다. 수성층을 DCM (110 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 진공에서 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 증류하여 (0.5 mm Hg에서 bp = 45-50 °C) 부분 C 화합물 (15 g, 8.5%) 을 투명 오일로 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (t, J=7.15 Hz, 3 H), 1.25 (d, J=5.50 Hz, 3 H), 3.44 (dd, J=9.34, 7.15 Hz, 1 H), 3.56 (q, J=7.15 Hz, 1 H), 4.55 - 4.84 (m, 4 H).

[1126]

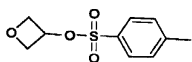
[1127] D.



[1128]

[1129] MeOH (5.26 mL, 125 mmol) 중 부분 C 화합물 (15 g, 103 mmol)의 용액을 15-18 °C로 냉각하고, p-TsOH (100 mg, 0.581 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반한 후, NaHCO₃ (50 mg, 0.595 mmol)을 첨가하였다. 35-40 °C (0.1 mmHg)에서 증류하여 조질의 부분 D 화합물 (7.0 g, 95%)을 투명 오일로 수득하였다.

[1130] E.



[1131]

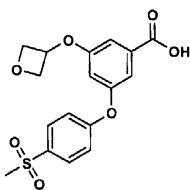
[1132] 물 (15 mL) 중 부분 D 화합물 (7 g, 94 mmol) 및 p-TsCl (12.8 g, 67.1 mmol)의 잘 교반된 50 °C 용액에 물 (15 mL) 중 NaOH (2.69 g, 67.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 50 °C에서 1시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 톨루엔 (10 mL)을 첨가하였다. 수성층을 톨루엔 (5 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진한 NH₄OH (3x) 및 물 (2x)로 세척한 후, 진공에서 농축하였다. 헥산 (50 mL)을 잔류물에 첨가하고, 형성된 고체를 여과로 수집한 후, 진공에서 1시간 동안 건조하여 부분 E 화합물 (10 g, 65% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[M +

H]⁺ = 229.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.46 (s, 3 H), 4.64 - 4.75 (m, 4 H), 5.27 - 5.34 (m, 1 H), 7.37 (d, J=8.25 Hz, 2 H), 7.78 (d, J=8.25 Hz, 2 H).

[1133]

[1134] F.

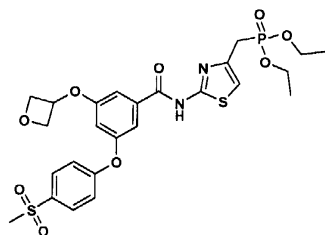


[1135]

[1136] DMF (5 mL) 중 실시예 67 부분 A 화합물 (450 mg, 1.396 mmol), 부분 E 화합물 (500 mg, 2.190 mmol) 및 K₂CO₃ (2.7 g, 19.54 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내 110 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응물을 여과하고, 고체를 DMF로 세척하고, 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA로 중성화하고, 정제용 HPLC (페노메덱스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 F 화합물 (220 mg, 42% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 365.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 3 H), 4.78 (dd, J=7.15, 4.95 Hz, 2 H), 5.02 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 5.23 - 5.31 (m, 1 H), 6.75 (t, J=1.92 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.93 (d, J=8.24 Hz, 2 H).

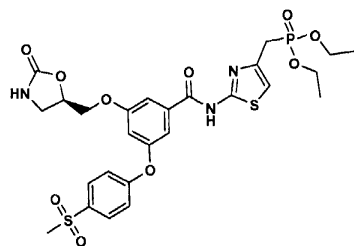
G.



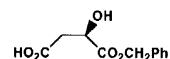
DMF (0.5 mL) 중 부분 F 화합물 (14 mg, 0.038 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (9.62 mg, 0.038 mmol), HOAt (10 mg, 0.072 mmol), EDCI (20 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 40 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (1mL) 및 1 N 수성 HCl (1 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 55.6% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 597.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, J=7.03 Hz, 6 H), 3.08 (s, 3 H), 3.34 (d, J=21.09 Hz, 2 H), 4.04 - 4.16 (m, 4 H), 4.75 (dd, J=7.47, 4.83 Hz, 2 H), 5.05 (t, J=6.81 Hz, 2 H), 5.36 - 5.45 (m, J=5.49, 5.38, 5.33, 5.33 Hz, 1 H), 6.82 (t, J=2.20 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.42 (s, J=1.76, 1.76 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=9.23 Hz, 2 H).

실시예 72



A.

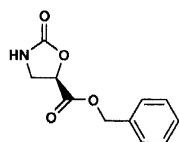


0 °C에서 미리-냉각된 TFAA (25 mL, 177 mmol)를 D-말산 (5 g, 37.3 mmol)에 교반하면서 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 건조 벤질 알코올 (25 mL, 240 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발 물질 (벤질 알코올 및 TFAA)을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 [SiO₂; EtOAc/헥산 (1:1 + 0.5%TFA)] 부분 A 화합물 (7.9 g, 94% 수율)을 무색 오일로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.80 - 2.96 (m, 2 H), 4.55 (dd, J=6.19, 4.42 Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 5 H);

[α]_D²⁰ = +12.19 (c = 1.4% w/v, DMF).

[1149] B.



[1150]

[1151] 톨루엔 (120 mL) 중 부분 A 화합물 (7.9 g, 35.2 mmol) 및 Et₃N (5.6 mL, 40.2 mmol)의 용액에 Ph₂PON₃ (8.64 mL, 40.0 mmol)을 약 30분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하고, 70 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 물에 용해하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 [SiO₂; EtOAc/헥산 (1:1)] 부분 B 화합물 (2.28 g, 27.5% 수율)을 담색 고체로 수득하였다.

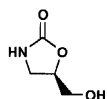
$$[M + H]^+ =$$

222.16; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.58 - 3.73 (m, 1 H), 3.86 (t, J=9.35 Hz, 1 H), 5.02 (dd, J=9.60, 5.56 Hz, 1 H), 5.24 (d, J=1.77 Hz, 2 H), 6.40 (br. s., 1 H), 7.36 (s, 5 H);

[1152]

[1153] [α]_D²⁵=589 nm에서 DMF 중 1.2% w/v에서 -4.56.

[1154] C.



[1155]

[1156] EtOH (50 mL) 중 부분 B 화합물 (2.28 g, 10.31 mmol)의 0 °C 현탁액에 NaBH₄ (0.390 g, 10.31 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 포화 수성 NH₄Cl (2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후, 고체를 여과 제거하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; EtOAc/MeOH, 5:1) 부분 C 화합물 (0.966 g, 80% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

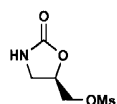
$$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-d}_6\text{) } \delta$$

3.20 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 3.41 - 3.57 (m, 3 H), 4.52 (dt, J=15.39, 4.67 Hz, 1 H), 5.06 (t, J=5.77 Hz, 1 H), 7.39 (br. s., 1 H);

[1157]

[1158] [α]_D²⁵=589 nm에서 EtOH 중 1.1% w/v에서 -33.11.

[1159] D.



[1160]

[1161] DCM (15 mL) 중 부분 C 화합물 (966 mg, 8.25 mmol) 및 피리딘 (10 mL, 124 mmol)의 -5 °C 용액에 MsCl (0.8 mL, 10.27 mmol)을 1시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 3시간 후, 휘발 물질을 최소 온도의 진공에서 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v) 부분 D 화합물 (1.5 g, 93% 수율)을 무색 고체로 수득하였다.

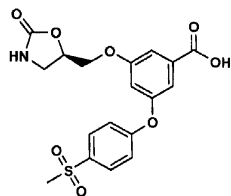
$$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-d}_6\text{) } \delta$$

3.21 - 3.27 (m, 4 H), 3.58 (t, J=9.34 Hz, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 1 H), 4.36 - 4.43 (m, 1 H), 4.80 - 4.88 (m, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H);

[1162]

[1163] [α]_D²⁵=589 nm에서 EtOH 중 0.55% w/v에서 -33.93.

[1164] E.



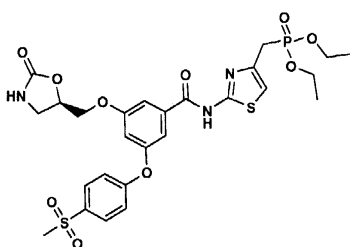
[1165]

[1166] DMF (5 mL) 중 실시예 26 부분 A 화합물 (400 mg, 1.241 mmol), 부분 D 화합물 (242 mg, 1.241 mmol) 및 K_2CO_3 (2.7 g, 19.54 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내 110 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA로 중성화하고, 이어서 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 부분 E 화합물 (260 mg, 51.4% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1167]

[1168] $[M + H]^+ = 408.1$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.12 (s, 3 H), 3.55 (dd, $J=9.01, 6.37$ Hz, 1 H), 3.75 (t, $J=9.23$ Hz, 1 H), 4.17 - 4.24 (m, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.97 - 5.05 (m, 1 H), 6.98 (t, $J=2.20$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=9.23$ Hz, 2 H);

[1169] F.



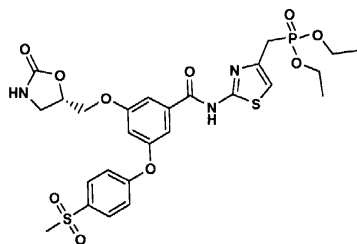
[1170]

[1171] DMF (0.5 mL) 중 부분 E 화합물 (20 mg, 0.049 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (12.29 mg, 0.049 mmol), HOAt (10 mg, 0.072 mmol), EDCI (20 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 51.4% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1172]

$[M + H]^+ = 640.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (td, $J=7.07, 5.05$ Hz, 6 H), 3.07 (s, 3 H), 3.32 (d, $J=21.22$ Hz, 2 H), 3.64 (dd, $J=8.84, 6.32$ Hz, 1 H), 3.82 (t, $J=8.97$ Hz, 1 H), 4.07 - 4.18 (m, 4 H), 4.38 (d, $J=4.55$ Hz, 2 H), 4.96 - 5.06 (m, 1 H), 6.12 (br. s., 1 H), 6.93 (t, $J=2.27$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.50 (dd, $J=2.15, 1.39$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=8.84$ Hz, 2H); e.e.=98.2% (키랄팩 AS, 250 X 4.6 mm ID; 10 μm , RT, 60% (50/50 MeOH-EtOH); 40% 헵탄, 1 mL/min).

[1173] 실시예 73



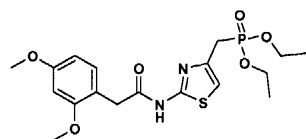
[1174]

[1175] 실시예 72에 기재된 바와 동일한 절차를 이용하여 L-말산으로부터 표제 화합물 (22 mg; 58% 수율; 백색 고체)을 합성하였다.

[1176] $[M + H]^+ = 640.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (t, $J=7.07$ Hz, 6 H), 3.07 (s, 3 H), 3.38 (d, $J=21.47$ Hz, 2 H), 3.64 (dd, $J=8.84, 6.57$ Hz, 1 H), 3.81 (t, $J=8.97$ Hz, 1 H), 4.17 (dd, $J=8.21, 7.20$ Hz, 3 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.40 - 4.48 (m, 1 H), 4.99 - 5.08 (m, 1 H), 5.91 (br. s., 1 H), 6.96 (t, $J=2.15$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.15 (dq, $J=8.84, 4.80$ Hz, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.71 (t, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.93 (dq, $J=8.84, 4.80$ Hz, 1 H); e.c.=99.9% (키랄팩 AS, 250 X 4.6 mm ID; 10 μm , RT, 60% (50/50 MeOH-EtOH): 40% 헵탄, 1 mL/min)

[1177]

[1177] 실시예 74



[1178]

[1179] DMF (0.5 mL) 중 2-(2,4-디메톡시페닐) 아세트산 (20 mg, 0.12 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (25 mg, 0.1 mmol), HOAt (20 mg, 0.015 mmol), EDCI (25 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 25 $^{\circ}C$ 에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (2.6 mg, 6% 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

[1180] $[M + H]^+ = 429.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (t, $J=7.03$ Hz, 6 H), 3.25 - 3.34 (d, $J=21.53$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 4.09 - 4.18 (m, 4 H), 6.46 - 6.50 (m, 2 H), 6.91 (d, $J=3.52$ Hz, 1 H), 7.15 (d, 1 H);

[1181]

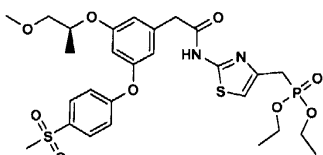
[1181] 실시예 75 내지 77

[1182] 실시예 74와 동일한 방식으로 하기 실시예를 제조하였다.

실시예 번호	구조	[M + H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	수율 및 기재사항
75		429.4	δ 1.29 (t, J=7.03 Hz, 6 H), 3.27 (d, J=21.09 Hz, 2 H), 3.83 - 3.91 (m, 8 H), 4.04 - 4.17 (m, 4 H), 6.83 - 6.93 (m, 3 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H)	8.3 mg (19% 수율); 황색 오일
76		429.4	δ 1.27 (t, J=7.03 Hz, 6 H), 3.25 (d, J=21.09 Hz, 2 H), 3.75 - 3.78 (m, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 4.02 - 4.12 (m, 4 H), 6.40 - 6.43 (m, 1 H), 6.47 (d, J=2.20 Hz, 2 H), 6.82 (없음, 1H)	8.6 mg (20% 수율); 황색 오일
77		429.4	δ 1.29 (t, J=7.03 Hz, 6 H), 3.23 - 3.31 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.82 (s, 5 H), 4.06 - 4.14 (m, 4 H), 6.82 - 6.87 (m, 4 H)	8.3 mg (19% 수율); 황색 오일

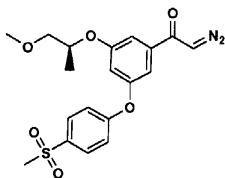
[1183]

[1184] 실시예 78



[1185]

[1186] A.

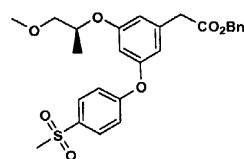


[1187]

[1188] DCM (2 mL) 중 실시예 26C 산 (146 mg, 0.384 mmol) 및 (COCl)₂ (DCM 중 2 M 용액 2 mL, 4 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 조질의 산 클로라이드를 Et₂O (5 mL)에 용해하고, 0 °C에서 1-메틸-3-니트로-1-니트로소구아니딘 (735 mg, 5 mmol) 및 40% 수성 KOH (0.8 g, 15 mmol, 2 mL 물)로부터 제조된 Et₂O (5 mL) 중 CH₂N₂의 0 °C 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 공기 스트림하에 농축하고, 잔류 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; EtOAc/헥산 5:1) 부분 A 화합물 (130 mg, 84% 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

[1189]

[1190] B.



[1191]

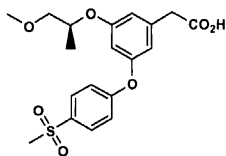
[1192] 건조 THF (2 mL) 중 부분 A 화합물 (130 mg, 0.321 mmol) 및 BnOH (0.5 mL, 5 mmol)의 -25 °C 용액에 Et₃N (1.67 mL, 12 mmol) 중 PhCO₂Ag (206.1mg, 0.9 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온의 암실에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고,

잔류물을 크로마토그래피하여 [SiO₂; EtOAc/헥산(2:1)] 부분 B 화합물 (130 mg, 83.6%)을 투명 오일로 수득하였다.

[M +

H]⁺ = 485.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 6.56 (t, J=2.20 Hz, 1 H), 6.59 (t, J=1.76 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=9.23 Hz, 2 H), 7.28 - 7.38 (m, 5 H), 7.86 (d, J=8.79 Hz, 2 H).

C.

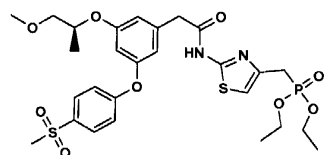


EtOAc (10 mL) 중 부분 B 화합물 (130 mg, 0.268 mmol) 및 10% Pd-C (20 mg)의 용액을 H₂ (g; 60 psi)하에 18 시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여액을 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (86 mg, 81.4%)을 투명 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 395.1; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 1.28 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 4.46 - 4.56 (m, 1 H), 6.55 (t, J=2.20 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 7.09 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.87 (d, 2 H).

D.

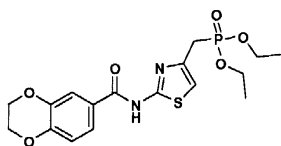


DCM (3 mL) 중 부분 C 화합물 (43 mg, 0.109 mmol) 및 (COCl)₂ (DCM 중 2 M 용액 3.0 mL, 6 mmol)의 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 조질의 산 클로라이드를 DCM (2 mL)에 용해하고, DCM (3 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (37 mg, 0.148 mmol) 및 피리딘 (0.2 mL, 2.5 mmol)의 0 °C 용액에 15분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 29% 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 627.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 - 1.34 (m, 6 H),

3.06 (s, 3 H), 3.23 - 3.34 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 3.51 - 3.59 (m, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 4.03 - 4.15 (m, 4 H), 4.46 - 4.58 (m, 1 H), 6.58 (t, J=2.20 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.85 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.88 (d, 2 H).

실시예 19



DMF (1 mL) 중 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르복실산 (20 mg, 0.11 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (20 mg, 0.083 mmol), HOAt (20 mg, 0.147 mmol), EDCI (40 mg, 0.21 mmol) 및 DIPEA (40 mg, 0.31 mmol)의 용액을 25 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 정제용 HPLC (페노메

넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (8.2 mg, 24% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 413.3$; ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, J=7.03 Hz, 6 H), 3.27 - 3.36 (d, J=21.09 Hz, 2 H), 4.06 - 4.16

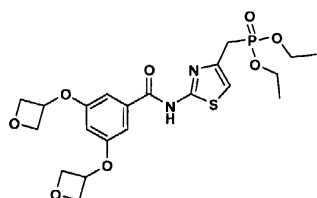
(m, 4 H), 4.28 - 4.37 (m, 4 H), 6.94 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.35 Hz, 1 H),

7.64 - 7.71 (m, 2 H).

[1205]

[1206]

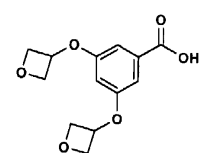
실시예 80



[1207]

[1208]

A.



[1209]

[1210]

DMF (10 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (200 mg, 1.189 mmol), 실시예 71 부분 E 화합물 (600 mg, 2.63 mmol) 및 K₂CO₃ (2 g, 14.47 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내 115 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과 제거하고, DMF로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA로 중성화하고, 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 A 화합물 (60 mg, 19.0%)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 267.2$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.68

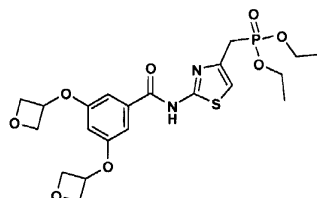
(dd, J=7.15, 4.95 Hz, 4 H), 5.02 (t, J=6.60 Hz, 4 H), 5.26 - 5.35 (m, 2 H), 6.46 (t,

J=2.20 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=2.20 Hz, 2 H).

[1211]

[1212]

B.



[1213]

[1214]

DMF (0.5 mL) 중 부분 A 화합물 (21 mg, 0.079 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (19.74 mg, 0.079 mmol), HOAt (20 mg, 0.145 mmol), EDCI (20 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 63.6% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 499.3$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (7.09 (2 H, d), 7.03 (1

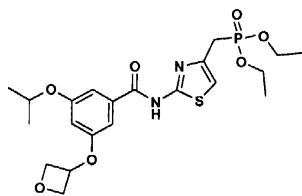
H, d, J=3.30 Hz), 6.54 (1 H, t, J=2.20 Hz), 5.31 - 5.39 (2 H, m), 5.04 (4 H, t, J=6.60

Hz), 4.74 (4 H, dd, J=7.70, 4.95 Hz), 4.10 - 4.19 (4 H, m), 3.36 (1 H, s), 3.31 (1 H, s),

1.32 (6 H, t, J=6.87 Hz).

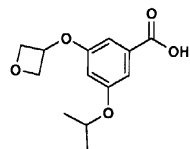
[1215]

[1216] 실시예 81



[1217]

[1218] A.

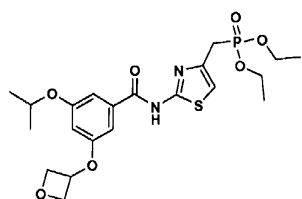


[1219]

[1220] DMF (5 mL) 중 메틸 3-히드록시-5-이소프로폭시벤조에이트 (100 mg, 0.476 mmol), 실시예 71 부분 E 화합물 (180 mg, 0.789 mmol) 및 K_2CO_3 (1 g, 7.24 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내 115 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과 제거하고, DMF로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA로 중성화하고, 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μ m C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 부분 A 화합물 (100 mg, 83% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1221]

[1222] B.



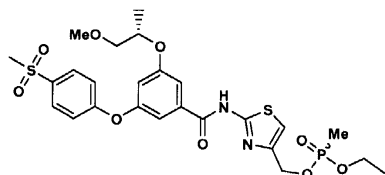
[1223]

[1224] DMF (0.5 mL) 중 부분 A 화합물 (21 mg, 0.083 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (20.83 mg, 0.083 mmol), HOAt (20 mg, 0.145 mmol), EDCI (20 mg, 0.500 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 TFA로 중성화하고, 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μ m C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (28 mg, 0.058 mmol, 69.4% 수율)을 투명 왁스로 수득하였다.

[1225]

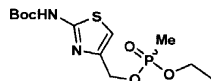
$[M + H]^+ = 485.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (1 H, t, $J=1.52$ Hz), 6.96 - 7.01 (2 H, m), 6.56 (1 H, t, $J=2.27$ Hz), 5.28 - 5.35 (1 H, m, $J=5.53, 5.53, 5.49, 5.43$ Hz), 5.03 (2 H, t, $J=6.95$ Hz), 4.64 - 4.78 (3 H, m), 4.13 (4 H, dd, $J=8.21, 7.20$ Hz), 3.36 (1 H, s), 3.30 (1 H, s), 1.35 (6 H, d, $J=6.06$ Hz), 1.30 (6 H, t, $J=7.07$ Hz).

[1226] 실시예 82



[1227]

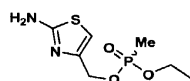
[1228] A.



[1229]

[1230] Ar하에 실온에서 MeCN (4.0 mL) 중 tert-부틸 4-(클로로메틸)티아졸-2-일카르바메이트 (249 mg, 1.00 mmol) 및 $\text{CH}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (124.2 mg, 1.00 mmol)의 용액에 18-크라운-6 (52.9 mg, 0.2 mmol), K_2CO_3 (138.2 mg, 1.00 mmol) 및 $(n\text{-Bu})_4\text{NI}$ (74.0 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류 오일을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 0% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc/헥산의 연속 구배) 부분 A 화합물 (171 mg, 51% 물질 수지, HPLC 결과 90% 순도)을 무색 오일로 제공하였다.

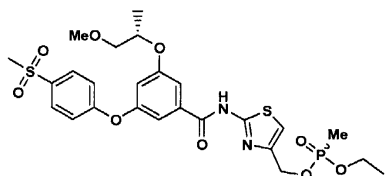
[1231] B.



[1232]

[1233] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중 실시예 82 부분 A 화합물 (171 mg, 약 0.51 mmol)의 실온 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다 [주의: 플라스크에는 대기 수분으로부터 보호하기 위한 CaCl_2 -충전된 건조 튜브가 장착되어 있음]. 반응물을 실온에서 14시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하고, 이어서 CH_2Cl_2 로 스트립핑하였다. 오일성 잔류물을 추가 정제 또는 특성화 없이 또는 부분 C에서 사용하였다.

[1234] C.



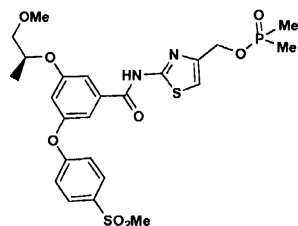
[1235]

[1236] CH_2Cl_2 (2.0 mL) 중 실시예 26 부분 C 산 (193.4 mg, 0.51 mmol)의 실온 용액을 옥살릴 클로라이드 (CH_2Cl_2 중 2 M 용액 0.305 mL, 0.61 mmol) 및 DMF (0.020 mL)로 처리하였다 [주의: 플라스크에는 대기 수분으로부터 보호하기 위한 CaCl_2 -충전된 건조 튜브가 장착되어 있음]. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하고, CH_2Cl_2 (2 mL)에 재용해하였다. Ar하의 상기 실온 용액에 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 부분 B 화합물의 용액, 및 이어서 Et₃N (0.213 mL, 1.53 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 15시간 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 추출물을 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 5u C18 30 x 250 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 30 ml/분; 20분에 걸쳐 20% B 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 5분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O : CH_3CN :TFA 및 B = 10:90:0.1 H_2O : CH_3CN :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (33 mg, 11%)을 무색의 진한 오일로 제공하였다.

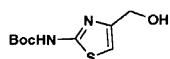
$[M + H]^+ = 599.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

11.23 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.22 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.56 (ddd, $J=6.6, 10.5, 30.3$ Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 1.51 (dd, $J=13.7, 17.6$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.27 (dt, $J=2.2, 7.2$ Hz, 3H).

실시예 83

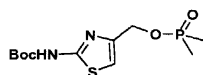


A.



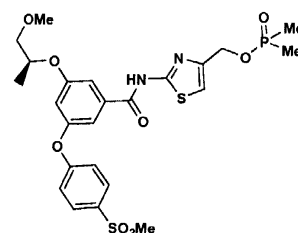
Ar하에 -78°C 에서 CH_2Cl_2 (25 mL) 중 에틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노) 티아졸-4-카르복실레이트 (2.24 g, 8.23 mmol)의 교반 용액에 DiBALH (25.5 mL, CH_2Cl_2 중 1.0 M, 25.5 mmol)의 용액을 -65°C 이하의 온도가 유지되는 속도로 첨가하였다. 반응물을 -65°C 에서 20분 동안 교반한 후, -30°C 로 가온하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 1 M 나트륨 칼륨 타르테이트 용액 (30 mL)으로 켄칭하고, 실온으로 가온하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, CH_2Cl_2 로 세척하였다. 합한 여액을 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 0% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc/헥산의 연속 구배) 부분 A 화합물 (1.66 g, 88% 수율)을 비결정성 백색 고체로 수득하였다.

B.



Ar하에 CH_2Cl_2 (5 mL) 중 부분 A 화합물 (310 mg, 1.35 mmol)의 0°C 용액에 디메틸포스핀산 클로라이드 (182 mg, 1.62 mmol) 및 이어서 Et_3N (0.244 mL, 1.75 mmol)을 2분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 14시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 혼합물을 1% 수성 HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (413 mg, 100% 조질). 상기 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

C.



C1: 실온에서 CH_2Cl_2 (3 mL) 중 부분 B 화합물 (410 mg, 1.34 mmol)의 교반 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다 [주의: 플라스크에는 대기 수분으로부터 보호하기 위한 CaCl_2 -충전된 건조 튜브가 장착되어 있음]. 반응물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, MeOH (5 mL)에 재용해하였다. 용액을 2 스트라트로스피어스(StratoSpheres, 상표명) PL- HCO_3 MP SPE 카트리지 (0.9 meq 용량)에 통과시키고, 용리액을

진공에서 증발시켜 부분 C1 화합물을 제공하였다. 생성된 무색 오일 (225 mg)을 CH_2Cl_2 (2 mL)에 재용해하였다. 상기 용액의 절반 (중량 기준)을 더이상 특성화하지 않고 부분 C2에서 사용하였다.

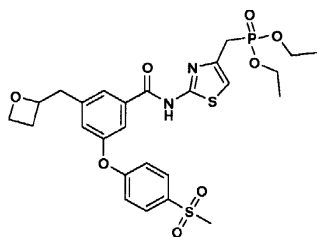
- [1249] C2: Ar하에 실온에서 CH_2Cl_2 (2.4 mL) 중 실시예 26 부분 C 화합물 (152 mg, 0.40 mmol) 및 HOAt (54.5 mg, 0.40 mmol)의 교반 슬러리에 EDC (76.3 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 잠시 후 투명 용액이 형성되었다. 30 분 후, C1으로부터의 CH_2Cl_2 중 부분 C1 화합물의 용액, 및 이어서 iPr_2NEt (0.028 mL, 0.20 mmol) 및 DMAP (5 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH_4Cl 로 킨칭하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 루나 5u 30 x 75 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 0% B 내지 100% B의 연속 구배 + 60% B에서 10분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 B = 10:90:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물 (28.9 mg, 13% 수율)을 백색 왁스 고체로 제공하였다.

$$[\text{M} + \text{H}]^+ =$$

569.0; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 11.75 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.55 (ddd, $J=6.0, 9.9, 30.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 1.53 (dd, $J=2.8, 14.3$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

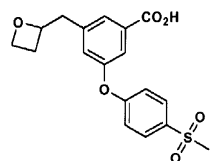
[1250]

[1251] 실시예 84



[1252]

[1253] A.



[1254]

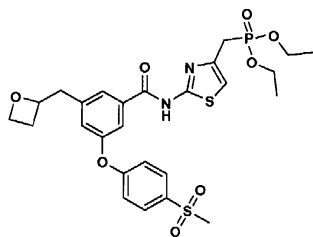
- [1255] THF (5 mL) 중 실시예 26 부분 A 화합물 (100 mg, 0.310 mmol), Ph_3P (150 mg, 0.572 mmol) 및 옥세탄-2-일메탄올 (40 mg, 0.454 mmol)의 0 °C 용액에 DIAD (0.2 mL, 1.029 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (EtOAc/헥산, 1:1) 조질의 메틸 에스테르를 수득하였다. MeOH (1 mL) 중 상기 물질의 용액에 1 N 수성 NaOH (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, TFA로 산성화하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 및 B = 90:10:0.1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 부분 A 화합물 (40 mg, 34.1% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 377.2; ^1\text{H}$$

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.66 - 2.88 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 4.20 (d, $J=3.85$ Hz, 2 H), 4.66 - 4.81 (m, 2 H), 5.16 - 5.25 (m, 1 H), 6.92 (t, $J=2.47$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=2.20, 1.10$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H).

[1256]

[1257] B.



[1258]

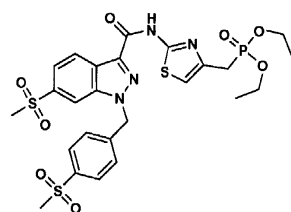
[1259] DMF (0.5 mL) 중 부분 A 화합물 (15 mg, 0.040 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (20 mg, 0.080 mmol), HOAt (20 mg, 0.145 mmol), EDCI (40 mg, 1.000 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.148 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조질의 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 30% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 1분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (9.8 mg, 0.016 mmol, 39.7% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

$$[M + H]^+ = 611.3; {}^1\text{H NMR}$$

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (2 H, d, *J*=8.79 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.39 (1 H, s), 7.15 (2 H, d, *J*=8.79 Hz), 6.94 - 6.98 (2 H, m), 5.12 - 5.20 (1 H, m), 4.62 - 4.78 (2 H, m), 4.22 - 4.32 (2 H, m), 4.06 - 4.17 (4 H, m, *J*=7.35, 7.35, 7.28, 7.15 Hz), 3.32 (2 H, d, *J*=20.89 Hz), 3.08 (3 H, s), 2.64 - 2.86 (2 H, m), 1.30 (6 H, t, *J*=6.87 Hz).

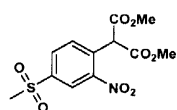
[1260]

[1261] 실시예 85



[1262]

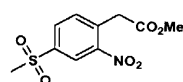
[1263] A.



[1264]

[1265] *t*-BuOH (10 mL) 중 KO^tBu (17.1 mL, 17.1 mmol)의 용액에 디메틸 말로에이트 (2.0 mL, 17.1 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물에 *t*-BuOH (10 mL) 중 1-클로로-4-(메틸sulfonyl) 2-니트로벤젠 (2.0 g, 8.6 mmol)의 가온 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 15시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (각각 30 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (2.8 g, 100%)을 제공하였다.

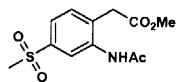
[1266] B.



[1267]

[1268] DMSO (10 mL) 중 부분 A 화합물 (2.8 g, 8.6 mmol)의 용액에 NaCl (1.0 g, 17.1 mmol) 및 물 (2 mL, 111 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120 °C에서 5시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 유기층을 물 및 염수 (각각 35 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 100% 내지 0% hexan/EtOAc의 30분 구배) 부분 B 화합물 (863 mg, 2 단계에 걸쳐 37% 수율)을 제공하였다.

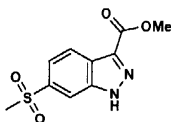
[1269] C.



[1270]

[1271] 톨루엔 (10 mL) 중 부분 B 화합물 (830 mg, 3.0 mmol) 및 Ac₂O (2.0 mL, 21.6 mmol)의 용액에 10% Pd/C (200 mg, 1.7 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 H₂ (g) (1 atm) 분위기하에 4시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 톨루엔 (2x)으로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하여 조질의 부분 C 화합물 (398 mg, 46%)을 제공하였다.

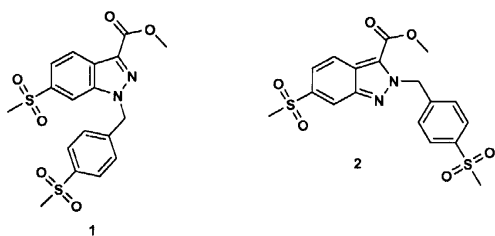
[1272] D.



[1273]

[1274] AcOH (6 mL) 중 부분 C 화합물 (398 mg, 1.4 mmol)의 90-95 °C 용액에 t-부틸 니트라이트 (0.18 mL, 1.5 mmol)를 적가하였다. 반응물을 95 °C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, EtOAc (30 mL)로 희석하였다. 유기층을 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 고체가 침전될 때까지 진공에서 농축하였다. 상기 고체 침전물을 여과로 수집하고, 톨루엔으로 세척하여 부분 D 화합물 (280 mg, 79% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

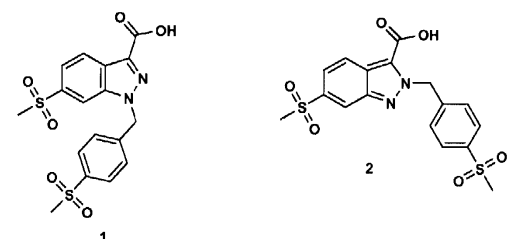
[1275] E.



[1276]

[1277] CH₃CN (1.5 mL) 중 부분 D 화합물 (30 mg, 0.12 mmol)의 용액에 1-(클로로메틸)-4-(메틸sul포닐)벤젠 (72.4 mg, 0.35 mmol), K₂CO₃ (48.9 mg, 0.35 mmol) 및 (n-Bu)₄NI (3.5 mg, 9.4 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 80 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과 제거하고, 아세톤으로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하여 부분 E 화합물의 혼합물을 수득하였다.

[1278] F.

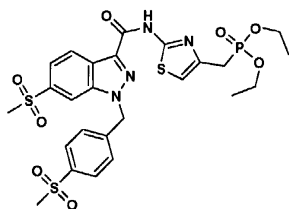


[1279]

[1280] THF (1 mL) 중 부분 E 화합물 (0.12 mmol 이론적 수율)의 용액에 1 N 수성 NaOH (0.4 mL, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, EtOAc (4 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (0.45 mL)로 산성화하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 혼합물을 정제용 HPLC (페노메닉스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 25 ml/분; 10분에 걸쳐 60% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 F1 화합물 (15.2 mg, 2 단계에 걸쳐 32% 수율) 및 부분 F2 화합물 (9.0 mg, 2 단계에 걸쳐 19% 수율)을 수득하였다.

[1281]

G.



[1282]

[1283]

CH_2Cl_2 (0.8 mL) 중 부분 F1 화합물 (7 mg, 0.02 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (DCM 중 2 M 용액 0.03 mL, 0.05 mmol) 및 DMF (1.3 μL , 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 THF (0.4 mL)에 용해하고, THF/ H_2O (1:1, 0.8 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (17.2 mg, 0.07 mmol) 및 NaHCO_3 (7.2 mg, 0.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, EtOAc (4 mL) 및 물 (1 mL)로 희석하였다. 유기층을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하여 표제 화합물 (0.63 mg, 5.7% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 641.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (1 H, d, $J=8.35$ Hz), 8.21 (1 H, s), 7.96 (2 H, d, $J=8.35$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=8.35$ Hz), 7.63 (2 H, d, $J=8.35$ Hz), 6.94 - 7.04 (1 H, m), 5.81 (2 H, s), 4.05 - 4.21 (4 H, m), 3.35 (2 H, d, $J=21.09$ Hz), 3.16 (3 H, s), 3.05 (3 H, s), 1.33 (6 H, t, $J=7.03$ Hz).

[1284]

[1285]

실시예 86 내지 92

[1286]

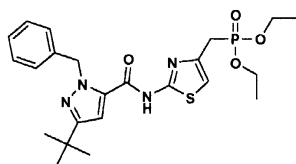
실시예 85 화합물의 제조에 대해 기재된 일반 합성 경로를 이용하여 실시예 85 부분 D 화합물로부터 하기 실시예를 합성하였다.

실시예 번호	구조	$[\text{M} + \text{H}]^+$	$^1\text{H NMR}$	수율 및 기재사항
86		527.0	(400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (1 H, d, $J=8.79$ Hz), 8.24 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, $J=8.35$ Hz), 6.94 (1 H, d, $J=3.95$ Hz), 4.41 (2 H, d, $J=7.03$ Hz), 4.04 - 4.21 (4 H, m), 3.35 (2 H, d, $J=21.09$ Hz), 3.16 (3 H, s), 1.41 - 1.52 (1 H, m), 1.32 (6 H, t, $J=7.03$ Hz), 0.66 - 0.75 (2 H, m), 0.50 - 0.58 (2 H, m)	4.0 mg (24% 수율), 백색 고체
87		581.1	(400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (1 H, d, $J=7.91$ Hz), 8.18 (1 H, s), 7.79 - 7.89 (1 H, m), 7.34 (2 H, dd, $J=8.57, 5.05$ Hz), 7.06 (2 H, t, $J=8.57$ Hz), 6.92 (1 H, d, $J=3.52$ Hz), 5.67 (2 H, s), 4.02 - 4.20 (4 H, m), 3.34 (2 H, d, $J=21.09$ Hz), 3.13 (3 H, s), 1.31 (6 H, t, $J=7.03$ Hz)	8.5 mg (37% 수율), 회색 고체
88		555.1	(500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 8.22 (1 H, s), 7.85 (1 H, d, $J=7.15$ Hz), 6.96 (1 H, d, $J=3.85$ Hz), 4.46 (2 H, d, $J=7.15$ Hz), 4.06 - 4.21 (4 H, m), 3.35 (2 H, d, $J=20.89$ Hz), 3.17 (3 H, s), 2.62 - 2.75 (1 H, m), 1.68 - 1.81 (4 H, m), 1.57 - 1.68 (2 H, m), 1.34 - 1.43 (2 H, m), 1.32 (6 H, t, $J=7.15$ Hz)	8.5 mg (40% 수율), 백색 고체

[1287]

실시예 번호	구조	[M + H] ⁺	¹ H NMR	수율 및 기제사항
89		527.0	(500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, <i>J</i> =8.80 Hz), 7.75 (1 H, d, <i>J</i> =9.35 Hz), 7.07 (1 H, d, <i>J</i> =3.30 Hz), 4.77 (2 H, d, <i>J</i> =7.15 Hz), 4.08 - 4.24 (4 H, m), 3.38 (2 H, d, <i>J</i> =21.44 Hz), 3.12 (3 H, s), 1.46 - 1.63 (1 H, m), 1.26 - 1.37 (6 H, m), 0.51 - 0.65 (4 H, m)	3.0 mg (21% 수율), 오일
90		555.1	(500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.54 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, <i>J</i> =8.80 Hz), 7.74 (1 H, d, <i>J</i> =9.35 Hz), 7.05 (1 H, d, <i>J</i> =3.30 Hz), 4.87 (2 H, d, <i>J</i> =7.70 Hz), 4.09 - 4.21 (4 H, m), 3.36 (2 H, d, <i>J</i> =21.44 Hz), 3.12 (3 H, s), 2.56 - 2.71 (1 H, m), 1.64 - 1.76 (4 H, m), 1.51 - 1.63 (2 H, m), 1.35 - 1.43 (2 H, m), 1.32 (6 H, t, <i>J</i> =7.15 Hz)	3.5 mg (29% 수율), 오일
91		571.3	(500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.57 (1 H, d, <i>J</i> =8.25 Hz), 8.22 (1 H, s), 7.88 (1 H, d, <i>J</i> =9.90 Hz), 7.04 (1 H, d, <i>J</i> =3.85 Hz), 4.43 (2 H, d, <i>J</i> =7.15 Hz), 4.12 - 4.24 (4 H, m), 4.01 (2 H, dd, <i>J</i> =11.55, 2.75 Hz), 3.43 - 3.49 (2 H, m), 3.40 (2 H, d, <i>J</i> =21.44 Hz), 3.18 (3 H, s), 2.51 - 2.68 (1 H, m), 1.43 - 1.64 (4 H, m), 1.34 (6 H, t, <i>J</i> =7.15 Hz)	10.5 mg (37% 수율), 회색 고체
92		571.3	(500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.55 (1 H, s), 8.04 (1 H, d, <i>J</i> =8.80 Hz), 7.76 (1 H, d, <i>J</i> =10.45 Hz), 7.12 (1 H, d, <i>J</i> =3.85 Hz), 4.81 (2 H, d, <i>J</i> =7.15 Hz), 4.13 - 4.28 (4 H, m), 3.99 - 4.08 (2 H, m), 3.33 - 3.48 (4 H, m), 3.13 (3 H, s), 2.32 - 2.53 (1 H, m), 1.48 - 1.65 (4 H, m), 1.36 (6 H, t, <i>J</i> =6.87 Hz)	4.8 mg (24% 수율), 황색 오일

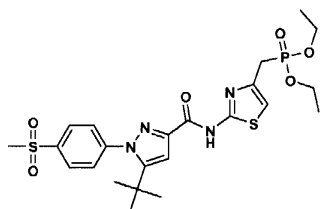
실시예 93



DCM (1 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (50 mg, 0.20 mmol)의 용액에 1-벤질-3-tert-부틸-1H-피라졸-5-카르보닐 클로라이드 (71.9 mg, 0.26 mmol) 및 피리딘 (0.02 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메덱스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 50% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (64 mg, 65% 수율)을 오일로 수득하였다.

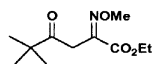
[M + H]⁺ = 491.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (1 H, s), 7.17 - 7.30 (5 H, m), 6.96 (1 H, d, *J*=3.52 Hz), 5.81 (2 H, s), 4.05 - 4.19 (4 H, m), 3.31 (2 H, d, *J*=21.09 Hz), 1.36 (9 H, s), 1.29 (6 H, t, *J*=7.03 Hz).

[1293] 실시예 94



[1294]

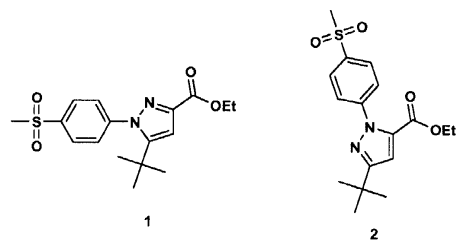
[1295] A.



[1296]

[1297] 건조 EtOH (1 mL) 중 에틸 트리메틸아세토포루베이트 (205 mg, 1.02 mmol)의 용액에 O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (90 mg, 1.07 mmol) 및 3A 분자체를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 여과하고, EtOH로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Et₂O 및 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. Et₂O 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (176 mg, 75%)을 적색-오렌지색 오일로 수득하였다.

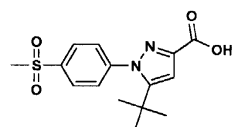
[1298] B.



[1299]

[1300] AcOH:EtOH (1.5 mL) 중 부분 A 화합물 (176 mg, 0.77 mmol)의 용액에 (4-(메틸술폰닐)페닐)히드라진 (286 mg, 1.54 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90 °C에서 10시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 EtOAc 및 0.2 N 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 0% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc/헥산의 15분 구배) 부분 B1 화합물 (214 mg, 80%) 및 부분 B2 화합물 (20 mg, 7%)을 제공하였다.

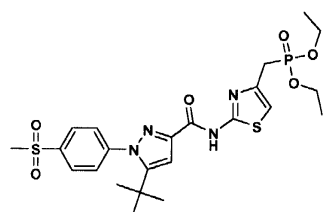
[1301] C.



[1302]

[1303] THF (1 mL) 중 부분 B1 화합물 (23 mg, 0.07 mmol)의 용액에 1 N 수성 NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, EtOAc (4 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (0.5 mL)로 산성화하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 조질의 부분 C 화합물 (23 mg, 109% 회수)을 수득하였다.

[1304] D.



[1305]

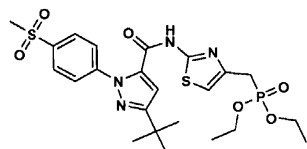
[1306] DMF (1 mL) 중 부분 C 화합물 (21.3 mg, 0.07 mmol)의 용액에 실시예 13 부분 E 화합물 (33.0 mg, 0.13 mmol),

EDCI (25.3 mg, 0.13 mmol), HOBt (20.2 mg, 0.13 mmol) 및 후니그 염기 (0.034 mL, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 50% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 바로 정제하여 표제 화합물 (14 mg, 38% 수율)을 황색 오일로 제공하였다.

$$[M + H]^+ = 555.1; {}^1\text{H NMR (500}$$

MHz, CDCl₃) δ 8.11 (2 H, d), 7.71 (2 H, d, J=8.25 Hz), 6.99 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J=3.85 Hz), 4.10 - 4.18 (4 H, m), 3.98 (1 H, s), 3.35 (2 H, d, J=21.44 Hz), 3.13 (3 H, s), 1.30 (6 H, t, J=7.15 Hz), 1.27 (9 H, s).

실시예 95

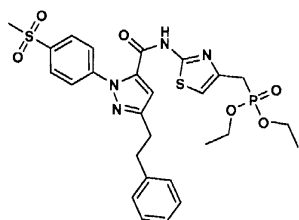


실시예 94에서 사용된 절차를 이용하여 실시예 94 부분 B2 화합물로부터 표제 화합물 (10 mg, 32% 수율, 갈색 고체)을 합성하였다.

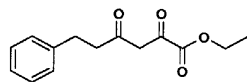
$$[M +$$

H]⁺ = 555.1; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.68 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J=3.85 Hz), 4.15 - 4.22 (4 H, m), 3.37 (2 H, d, J=21.44 Hz), 3.11 (3 H, s), 1.40 (9 H, s), 1.34 (6 H, t, J=6.87 Hz).

실시예 96

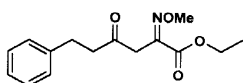


A.



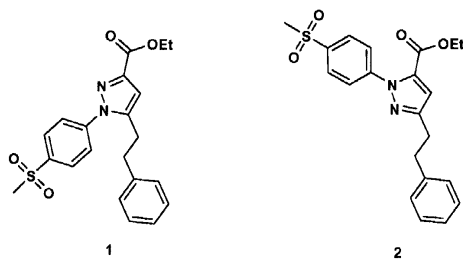
건조 EtOH (6 mL) 중 벤질아세톤 (0.54 mL, 3.6 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (0.53 mL, 3.9 mmol)의 0 °C 용액에 NaOEt (0.31 mL, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 가온하고, 실온에서 15시간 동안 교반한 후, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (0.65 g, 73% 수율)을 황색 오일로 제공하였다.

B.



건조 EtOH (5 mL) 중 부분 A 화합물 (0.65 g, 2.6 mmol)의 용액에 O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (0.31 g, 3.7 mmol) 및 3A 분자체 (2 g)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 여과하고, EtOH로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Et₂O 및 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. Et₂O 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 0% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc/헥산의 16분 구배) 부분 B 화합물 (117 mg, 16%)을 제공하였다.

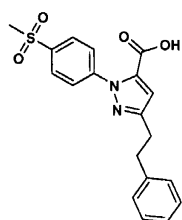
[1320] C.



[1321]

[1322] AcOH:EtOH (1.5 mL) 중 부분 B 화합물 (117 mg, 0.42 mmol)의 용액에 (4-(메틸술포닐)페닐)히드라진 (157 mg, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100 °C에서 10시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 0.2 N 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 0% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc/헥산의 22분 연속 구배) 부분 C1 화합물 (20 mg, 12%) 및 부분 C2 화합물 (95 mg, 57%)을 수득하였다.

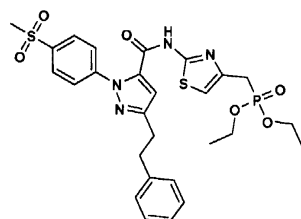
[1323] D.



[1324]

[1325] THF (1 mL) 중 부분 C2 화합물 (28 mg, 0.07 mmol)의 용액에 수성 NaOH (1 M 용액 0.3 mL, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, EtOAc (4 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (0.5 mL)로 산성화하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 D 화합물 (29 mg, 111% 조질)을 수득하였다.

[1326] E.



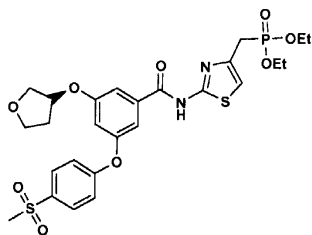
[1327]

[1328] DMF (1 mL) 중 부분 D 화합물 (25.9 mg, 0.07 mmol)의 용액에 실시예 13 부분 E 화합물 (35.0 mg, 0.14 mmol), EDCI (26.8 mg, 0.14 mmol), HOBT (21.4 mg, 0.14 mmol) 및 후니그 염기 (0.037 mL, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메텍스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 50% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 17% 수율)을 회색 고체로 제공하였다.

[1329]

$[M + H]^+ = 603.0$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.67 (2 H, d, *J*=8.25 Hz), 7.18 - 7.36 (5 H, m), 7.14 (1 H, br. s.), 6.90 (1 H, s), 4.01 - 4.17 (4 H, m), 3.32 (2 H, d, *J*=21.44 Hz), 3.00 - 3.15 (7 H, m), 1.22 - 1.35 (6 H, m).

[1330] 실시예 97



[1331]

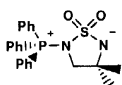
[1332] A.



[1333]

[1334] 무수 피리딘 (109.0 mL) 중 술파미드 (6.09 mL; 102.0 mmol)의 환류 용액에 2-메틸프로판-1,2-디아민 (10.7 mL; 102.0 mmol)을 30분에 걸쳐 주사기 펌프로 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류한 후, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 여액이 거의 무색이 될 때까지 잔류물을 헥산으로 처리하였다. 생성된 고체를 진공에서 건조하여 부분 A 화합물 (14.89 g, 97%)을 베이지색 고체로 수득하였다.

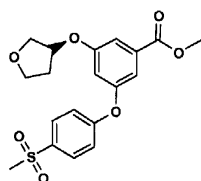
[1335] B.



[1336]

[1337] 무수 THF (300 mL) 중 Ph_3P (26.0 g; 99.0 mmol) 및 부분 A 화합물 (14.89 g; 99.0 mmol)의 교반 용액에 DIAD (19.3 mL; 99.0 mmol)를 Ar하에 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 회백색 고체를 여과 제거하고, 무수 THF 및 무수 Et_2O 로 세척한 후, 진공에서 건조하여 부분 B 화합물 (36.68 g, 90%)을 회백색 고체로 수득하였다.

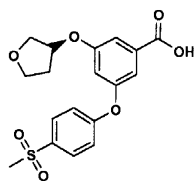
[1338] C.



[1339]

[1340] DCM (6 mL) 중 부분 B 화합물 (1.4 g, 3.5 mmol)의 현탁액에 톨루엔 (2 mL) 중 실시예 26 화합물 (141 mg, 0.44 mmol) 및 (R)-(-)-3-히드록시테트라히드로푸란 (0.08 mL, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 0% EtOAc/헥산 내지 100% EtOAc/0% 헥산의 19분 구배) 부분 C 화합물 (254 mg, 148% 수율)을 제공하였다.

[1341] D.

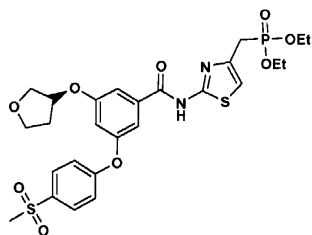


[1342]

[1343] THF (2 mL) 중 부분 C 화합물 (254 mg, 0.65 mmol)의 혼합물에 1 N 수성 NaOH (1 mL, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, EtOAc (6 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (0.5 mL)로 산성화하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 mL/분; 10분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속 구배,

여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA로 정제하여 부분 D 화합물 (90 mg, 2 단계에 걸쳐 54% 수율)을 무색 오일로 수득하였다.

E.

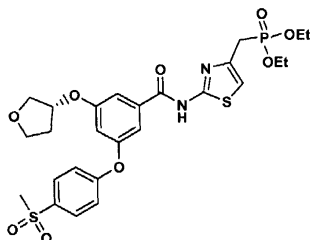


DMF (1 mL) 중 부분 D 화합물 (43.0 mg, 0.11 mmol)의 용액에 실시예 13 부분 E 화합물 (56.9 mg, 0.23 mmol), EDCI (43.6 mg, 0.23 mmol), HOBt (34.8 mg, 0.23 mmol) 및 후니그 염기 (0.059 mL, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (36 mg, 52% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

$$[M + H]^+ = 611.3; {}^1\text{H NMR (500}$$

MHz, CDCl₃) δ 7.94 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.49 (1 H, s), 7.16 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 7.07 (1 H, d, $J=3.85$ Hz), 6.91 (1 H, s), 5.22 - 5.33 (1 H, m), 4.12 - 4.24 (4 H, m), 3.85 - 4.08 (4 H, m), 3.37 (2 H, d, $J=20.89$ Hz), 3.08 (3 H, s), 2.08 - 2.41 (2 H, m), 1.34 (6 H, t, $J=7.15$ Hz).

실시예 98

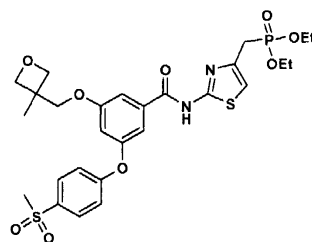


실시예 97 화합물의 합성에 대해 기재된 바와 동일한 절차를 이용하여 (S)-(+)-3-히드록시테트라히드로푸란으로부터 표제 화합물 (10 mg, 16% 수율, 백색 고체)을 제조하였다.

$$[M + H]^+ = 611.3; {}^1\text{H NMR (500 MHz, CDCl}_3\text{)}$$

δ 7.94 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 7.57 (1 H, s), 7.44 (1 H, s), 7.16 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J=3.30$ Hz), 6.89 (1 H, s), 5.15 - 5.26 (1 H, m), 4.06 - 4.19 (4 H, m), 3.86 - 4.06 (4 H, m), 3.32 (2 H, d, $J=20.89$ Hz), 3.08 (3 H, s), 2.06 - 2.39 (2 H, m), 1.30 (6 H, t, $J=7.15$ Hz).

실시예 99



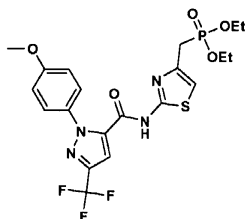
실시예 97 화합물의 합성에 대해 기재된 바와 동일한 절차를 이용하여 3-메틸-3-옥세탄-메탄올로부터 표제 화합물 (24 mg, 42% 수율, 백색 고체)을 제조하였다.

$[M + H]^+ = 625.3$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.94 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 7.70 (1 H, s), 7.51 (1 H, s), 7.13 - 7.20 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, $J=3.30$ Hz), 6.97 (1 H, s), 4.70 (2 H, d, $J=6.05$ Hz), 4.51 (2 H, d, $J=6.05$ Hz), 4.13 - 4.26 (6 H, m), 3.98 (1 H, s), 3.38 (2 H, d, $J=21.44$ Hz), 3.08 (3 H, s), 1.47 (3 H, s), 1.34 (6 H, t, $J=7.15$ Hz).

[1355]

[1356] 실시예 100



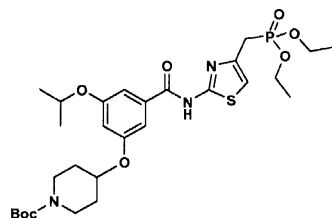
[1357]

[1358] DMF (1 ml) 중 1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 (61 mg, 0.213 mmol) [WO 1998/57937호 참조]의 용액에 실시예 13 부분 E 화합물 (107 mg, 0.426 mmol), EDC (82 mg, 0.426 mmol), HOBT (65.3 mg, 0.426 mmol) 및 DIPEA (0.111 ml, 0.639 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 50% B 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 바로 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 12% 수율)을 회색 고체로 제공하였다.

$[M + H]^+ = 519.0$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (1 H, s), 7.33 - 7.46 (2 H, m), 6.91 - 7.02 (2 H, m), 6.80 (1 H, d, $J=3.52$ Hz), 3.99 - 4.15 (4 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.51 (2 H, d, $J=21.53$ Hz), 1.26 (6 H, t, $J=7.03$ Hz).

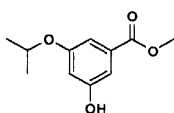
[1359]

[1360] 실시예 101



[1361]

[1362] A.



[1363]

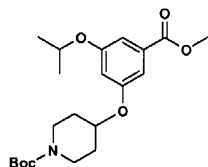
[1364] CH_3CN (35 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (2.7 g, 16.06 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.70 g, 19.54 mmol)을 첨가한 후, 2-브로모프로판 (1.975 g, 16.06 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 $^{\circ}C$ 로 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 ; 15% EtOAc/Hex 내지 60% EtOAc/헥산의 연속 구배)로 정제하여 부분 A 화합물 (1.22 g, 36% 수율)을 황색 고체로 제공하였다.

$[M + H]^+ = 211.0$; ^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (d, $J=6.15$ Hz, 6 H), 3.89 (s, 3 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 6.59 (t, $J=2.42$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H).

[1365]

[1366] B.

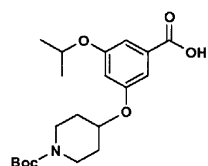


[1367]

[1368] 톨루엔 (2 mL) 중 부분 A 화합물 (300 mg, 1.427 mmol) 및 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (1.15 g, 5.7 mmol)의 용액에 DCM (2 mL) 중 실시예 97B 화합물 (2.34 g, 5.7 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 10 % EtOAc/Hex 내지 60% EtOAc/헥산의 연속 구배) 부분 B 화합물 (490 mg, 87%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

[1369]

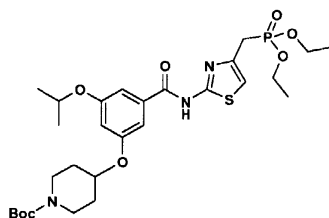
[1370] C.



[1371]

[1372] THF/물 (1/1, 4 mL) 중 부분 B 화합물 (490 mg, 1.245 mmol)의 0 °C 용액에 LiOH·H₂O (209 mg, 4.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 1 N 수성 HCl을 사용하여 약 pH 4-5로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 HCl, H₂O 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (440 mg, 93% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

[1373] D.



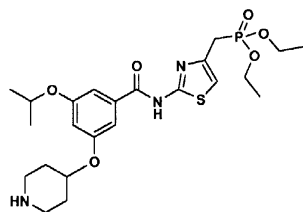
[1374]

[1375] DCM/DMF (1/1) 중 부분 C 화합물 (200 mg, 0.527 mmol) 및 실시예 13 부분 E 화합물 (132 mg, 0.527 mmol) (DIEA로 완충됨)의 용액에 HOAT (201 mg, 1.476 mmol), EDCI (202 mg, 1.054 mmol) 및 DIEA (641 μL, 3.69 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, DCM으로 희석하였다. 유기층을 물 (2x) 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 0% DCM/MeOH 내지 5% DCM/MeOH의 연속 구배) 표제 화합물 (140 mg, 43% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1376]

[M + H]⁺ = 612; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J=7.15 Hz, 6 H), 1.33 (d, J=6.05 Hz, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 1.63 (s, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H), 1.92 (dd, J=12.65, 3.85 Hz, 2 H), 3.21 - 3.39 (m, 4 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 4.00 - 4.14 (m, 4 H), 4.44 - 4.53 (m, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 6.63 (t, J=2.20 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=3.85 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H).

[1377] 실시예 102

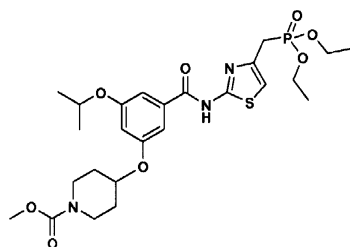


[1378]

[1379] DCM (0.5 mL) 중 실시예 101 화합물 (15 mg, 0.025 mmol)의 용액에 TFA (0.15 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 35% B 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 85% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1380]

[1381] 실시예 103

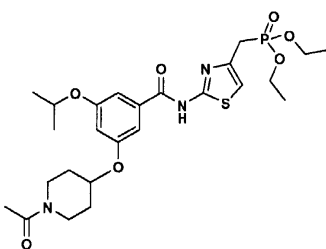


[1382]

[1383] THF (1 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (1 mL) 중 실시예 102 화합물 (30 mg, 0.059 mmol)의 용액에 메틸 클로로포르메이트 (6.77 μ L, 0.088 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 35% B 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 48% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1384]

[1385] 실시예 104



[1386]

[1387] DCM (1 mL) 중 실시예 102 화합물 (30 mg, 0.059 mmol)의 용액에 피리딘 (0.1 mL) 및 아세틸 클로라이드 (6.90

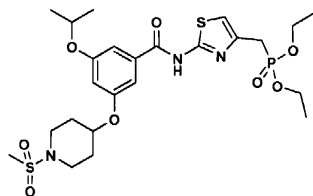
mg, 0.088 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메덱스 AXIA 5u C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 35% B 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 68% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 554.4$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, *J*=7.15 Hz, 6 H), 1.36 (d, *J*=6.05 Hz, 6 H), 1.79 - 2.04 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 3.36 (d, *J*=21.44 Hz, 2 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.63 - 3.86 (m, 3 H), 4.12 - 4.24 (m, 4 H), 4.68 - 4.86 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.06 (d, *J*=3.30 Hz, 2 H), 7.39 (s, 2 H).

[1388]

[1389]

실시예 105



[1390]

[1391]

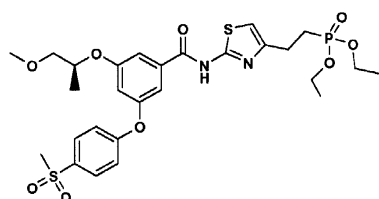
DCM (0.5 mL) 중 실시예 102 화합물 (50 mg, 0.098 mmol) 및 Et₃N (10 mg, 0.098 mmol)의 용액에 DCM (0.5 mL) 중 메탄술폰닐 클로라이드 (11.20 mg, 0.098 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메덱스 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 35% B 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (19.5 mg, 34% 수율)을 무색 오일로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 590.3$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.38 (m, 12H), 1.93-2.10 (m, 4 H), 2.97 (s, 3H), 3.29-3.40 (m, 6 H), 4.12 - 4.22 (m, 4 H), 4.68 - 4.75 (m, 2 H), 6.70 (t, *J*=2.20 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J*=3.85 Hz, 1 H), 7.337 (d, 1.10 Hz, 2 H).

[1392]

[1393]

실시예 106



[1394]

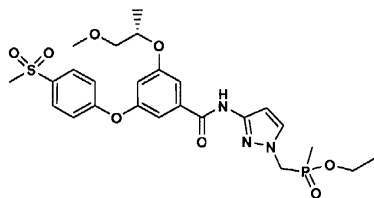
[1395]

DMF (0.25 mL) 중 실시예 26 부분 C 화합물 (25.0 mg; 0.066 mmol), 실시예 18 부분 D 화합물 (20.9 mg; 0.079 mmol) 및 HOAt (10.3 mg; 0.076 mmol)의 용액에 DIPEA (13.2 μL; 0.076 mmol) 및 EDAC (14.6 mg; 0.076 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, EtOAc (4 mL) 및 H₂O (3 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 0.5 N 수성 HCl (3 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (3 mL) 및 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5 μm 20 x 100 mm 컬럼; 유속 = 20 ml/분, 10분에 걸쳐 15 내지 100% 용매 B, 14분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (22.0 mg; 54%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 627.1$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (m, 9H), 2.19 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 4.12 (m, 4H), 4.89 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

[1396]

[1397] 실시예 107



[1398]

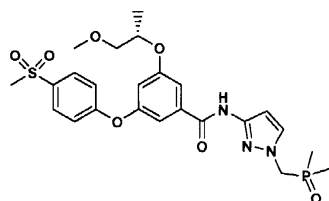
[1399] 실시예 58을 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 라세미체-에틸 (3-아미노-1H-피라졸-1-일) 메틸(메틸) 포스피네이트로부터 표제 화합물 (20 mg, 65% 수율, 백색 고체)을 제조하였다.

$$[M + H]^+ = 566.3; {}^1\text{H NMR}$$

(400 MHz, CD_3OD): δ 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 14.3$ Hz, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.53-3.63 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.52 (dd, $J = 2.4, 6.0$ Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

[1400]

[1401] 실시예 108



[1402]

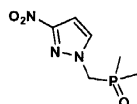
[1403] A.



[1404]

[1405] Et_2O (10 mL) 중 클로로메틸(메틸)포스핀산 클로라이드 (2 g, 13.61 mmol)의 교반된 10 °C 용액에 MeMgBr (Et_2O 중 3 M 용액 4.54 mL, 13.61 mmol)을 적가하였다. 반응물이 흐려지고 점성으로 변환 후, 1시간 동안 실온으로 서서히 가온하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 으로 조심스럽게 켄칭하고, CHCl_3 (4x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 생성된 투명한 오일에 헥산 (50 mL)을 첨가하고, 백색 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과하여 백색 고체 (결정성, 미세 침형)를 부분 A 화합물 (360 mg, 21%)로서 수집하였다.

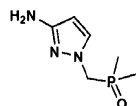
[1406] B.



[1407]

[1408] DMF (2 mL) 중 3-니트로-1H-피라졸 (45 mg, 0.398 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (70 mg, 0.506 mmol) 및 부분 A 화합물 (70 mg, 0.553 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 75 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 수성층을 CHCl_3 (10x)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (50 mg, 62% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

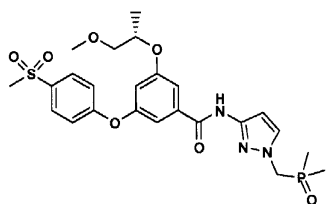
[1409] C.



[1410]

[1411] MeOH (3 mL) 중 부분 B 화합물 (50 mg, 0.246 mmol)의 교반 용액에 Pd/C (26.2 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 H₂ (벌룬) 분위기하에 교반한 후, 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (35 mg, 82%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다.

[1412] D.



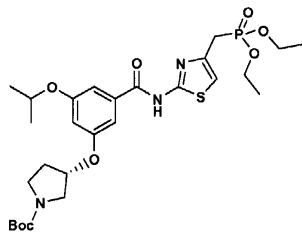
[1413]

[1414] DMF (2 mL) 중 실시예 26 부분 C 산 (77 mg, 0.202 mmol)의 교반 용액에 HOBT (55.0 mg, 0.404 mmol), EDC (77 mg, 0.404 mmol) 및 후니그 염기 (0.106 mL, 0.606 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 부분 C 화합물 (35 mg, 0.202 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 1 N 수성 HCl 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NH₄Cl 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (루나 5 μ m 21.2 x 100 mm 컬럼; 유속 = 20 ml/분, 12분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B, 15분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (59 mg, 55% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 536.3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.48-3.61 (m, 2H), 4.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

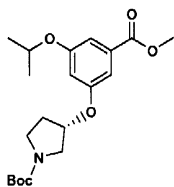
[1415]

[1416] 실시예 109



[1417]

[1418] A.



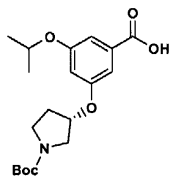
[1419]

[1420] 톨루엔 (2 mL) 중 실시예 101 부분 A 화합물 (300 mg, 1.427 mmol) 및 (R) tert-부틸-3-히드록시피롤리딘-카르복실레이트 (534 mg, 2.85 mmol)의 용액에 DCM (2 mL) 중 실시예 97 부분 B 화합물 (1.17 g, 2.85 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 10% EtOAc/Hex 내지 60% EtOAc/헥산의 연속 구배) 부분 A 화합물 (500 mg, 92%)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 402; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (d, J=6.15 Hz, 6H), 1.39 (d, J=7.47 Hz, 9H), 1.95 - 2.22 (m, 2H), 3.25 - 3.46 (m, 4H), 3.47 - 3.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.61 - 4.73 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.76 (t, J=2.42 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.03 (s, 1H).

[1421]

[1422] B.

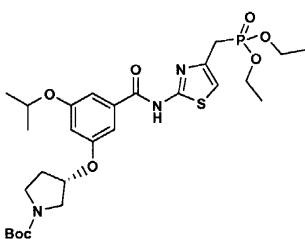


[1423]

[1424] THF/물 (1/1, 4 mL) 중 부분 A 화합물 (500 mg, 1.318 mmol)의 0 °C 용액에 LiOH.H₂O (270 mg, 6.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 1 N 수성 HCl을 사용하여 약 pH 4-5로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 HCl, H₂O 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (480 mg, 100% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

MS [M - H]⁻ = 364.4.

[1425] C.

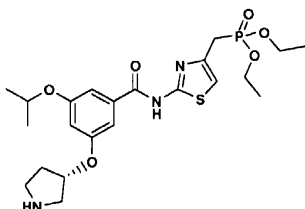


[1426]

[1427] DCM/DMF (1/1; DIEA로 완충됨) 중 부분 B 화합물 (200 mg, 0.547 mmol) 및 실시예 13 부분 E 화합물 (137 mg, 0.547 mmol)의 용액에 HOAT (208 mg, 1.53 mmol), EDCI (210 mg, 1.094 mmol) 및 DIPEA (665 μL, 3.83 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, DCM으로 희석하였다. 유기상을 물 (2x) 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 0 % DCM/MeOH 내지 5 % DCM/MeOH의 연속 구배) 표제 화합물 (160 mg, 49% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1428]

[1429] 실시예 110



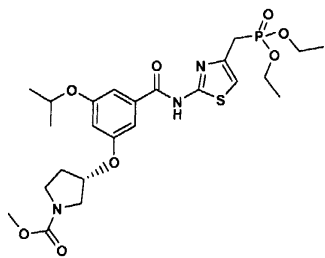
[1430]

[1431] 실시예 102를 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 실시예 109 화합물로부터 표제 화합물 (10.4 mg, 71% 수율, 백색 고체)을 제조하였다.

[1432]

[M + H]⁺ = 498.0; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 - 1.29 (m, 6 H), 1.32 (d, J=6.05 Hz, 6 H), 2.22 - 2.44 (m, 2 H), 3.26 (d, J=21.44 Hz, 2 H), 4.01 - 4.16 (m, 4 H), 4.58 - 4.70 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.93 (d, J=3.30 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H).

[1433] 실시예 111

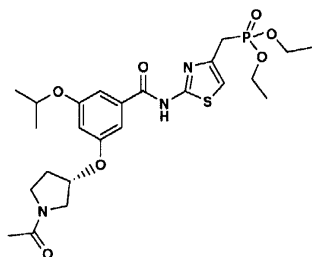


[1434]

[1435] 실시예 103을 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 실시예 110 화합물로부터 표제 화합물 (22.5 mg, 68% 수율, 무색 오일)을 제조하였다.

[1436]

[1437] 실시예 112

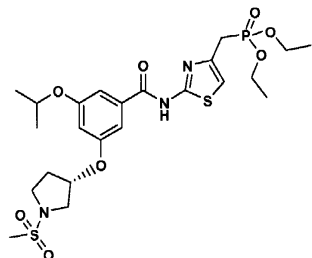


[1438]

[1439] 실시예 104를 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 실시예 110 화합물로부터 표제 화합물 (24 mg, 74% 수율, 밝은 황색 오일)을 제조하였다.

[1440]

[1441] 실시예 113



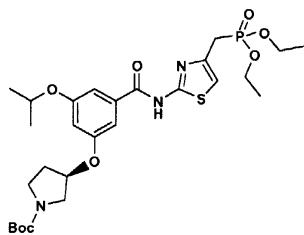
[1442]

[1443] 실시예 105를 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 실시예 110 화합물로부터 표제 화합물 (28 mg, 43% 수율, 백색 고체)을 제조하였다.

[1444]

$[M + H]^+ = 576.3$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 (t, $J=7.15$ Hz, 6 H), 1.35 (dd, $J=6.05, 1.10$ Hz, 6 H), 2.17 - 2.37 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 3.34 (d, $J=20.89$ Hz, 2 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.54 - 3.71 (m, 3 H), 4.11 - 4.23 (m, 4 H), 4.65 - 4.77 (m, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 6.64 (t, $J=2.20$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.41 (d, $J=3.30$ Hz, 1 H).

[1445] 실시예 114



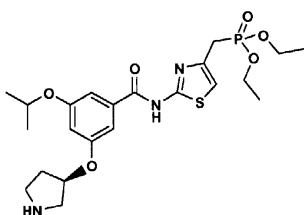
[1446]

[1447] 실시예 109를 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 (S) tert-부틸-3-히드록시피롤리딘-카르복실레이트로부터 표제 화합물 (176 mg, 32% 수율, 백색 고체)을 제조하였다.

[1448] $[M + H]^+ = 598.4$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, $J=7.15$ Hz, 6 H), 1.34 (d, $J=5.50$ Hz, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 1.63 (s, 2 H), 2.00 - 2.27 (m, 2 H), 3.28 (d, $J=20.89$ Hz, 2 H), 3.39 - 3.70 (m, 4 H), 3.99 - 4.18 (m, 4 H), 4.50 - 4.66 (m, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.96 - 7.10 (m, 2 H).

[1449]

[1450] 실시예 115



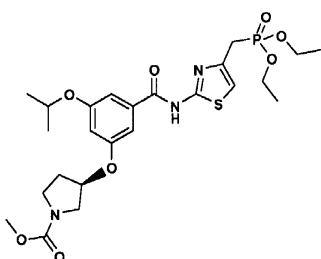
[1451]

[1452] 실시예 110을 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 실시예 114 화합물로부터 표제 화합물 (13.4 mg, 67% 수율, 백색 고체)을 제조하였다.

[1453] $[M + H]^+ = 498.3$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 - 1.28 (m, 6 H), 1.32 (d, $J=6.05$ Hz, 6 H), 2.24 - 2.40 (m, 2 H), 3.24 (d, $J=21.44$ Hz, 2 H), 3.41 - 3.69 (m, 4 H), 3.97 - 4.13 (m, 4 H), 4.56 - 4.69 (m, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 6.64 (t, $J=2.20$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=3.85$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H).

[1454]

[1455] 실시예 116



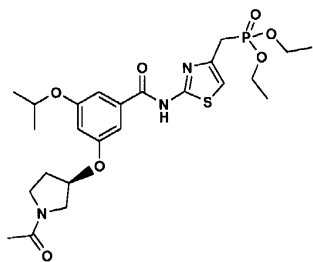
[1456]

[1457] 실시예 111을 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 실시예 115 화합물로부터 표제 화합물 (32.5 mg, 83% 수율, 무색 오일)을 제조하였다.

[1458] $[M + H]^+ = 554$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 - 1.32 (m, 6 H), 1.33 (d, $J=5.50$ Hz, 6 H), 2.05 - 2.28 (m, 2 H), 3.35 (d, $J=21.44$ Hz, 2 H), 3.45 - 3.74 (m, 7 H), 4.11 - 4.22 (m, 4 H), 4.65 - 4.74 (m, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 6.66 (t, $J=1.92$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J=3.30$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H).

[1459]

[1457] 실시예 117



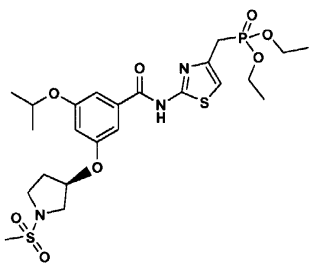
[1458]

[1459] 실시예 112를 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 실시예 115 화합물로부터 표제 화합물 (28.5 mg, 75% 수율, 밝은 황색 오일)을 제조하였다.

$[M + H]^+ = 540.2$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 - 1.32 (m, 6 H), 1.32 - 1.36 (m, 6 H), 2.12 (d, $J=23.09$ Hz, 3 H), 2.19 - 2.39 (m, 2 H), 3.34 (d, $J=21.44$ Hz, 2 H), 3.55 - 3.88 (m, 4 H), 4.11 - 4.21 (m, 4 H), 4.64 - 4.73 (m, 1 H), 5.17 - 5.28 (m, 1 H), 6.64 - 6.69 (m, 1 H), 7.04 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H).

[1460]

[1461] 실시예 118



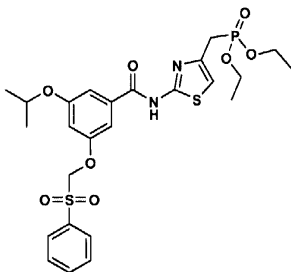
[1462]

[1463] 실시예 113을 제조하는 데 이용된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 실시예 115 화합물로부터 표제 화합물 (12 mg, 30% 수율, 밝은 황색 오일)을 제조하였다.

$[M + H]^+ = 576.2$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 - 1.34 (m, 6 H), 1.36 (d, $J=6.05$ Hz, 6 H), 2.08 - 2.39 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 3.37 (d, $J=21.44$ Hz, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, 3 H), 4.13 - 4.25 (m, 4 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 7.07 (d, $J=3.30$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H).

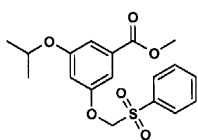
[1464]

[1465] 실시예 119



[1466]

[1467] A.

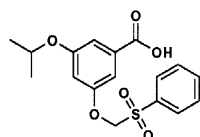


[1468]

[1469] Ar 하에 MeCN (2.2 mL) 중 실시예 101 부분 A 에스테르 (94.7 mg, 0.450 mmol)의 실온 용액에 1,4,7,10,13,16-

헥사옥사시클로옥타데칸 (16 mg, 0.061 mmol), K_2CO_3 (178 mg, 1.288 mmol) 및 브로모메틸 페닐 술폰 (120 mg, 0.510 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 6시간, 및 이어서 90 °C에서 4시간 동안 가열하였다. DMF (1 mL)를 첨가하고, 반응물을 115 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 24시간 후, 보다 많은 브로모메틸 페닐 술폰 (90 mg, 0.382 mmol)을 첨가하고, 반응물을 115 °C에서 3일 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 암갈색 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 , 12 g, 0-10%, 이어서 35% EtOAc:헥산으로 용리, 최종적으로 100% EtOAc로 플러싱) 불순한 부분 A 화합물 (70 mg)을 오일로 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 루나 5 μ , 75 x 30 mm, 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 15분에 걸쳐 40% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 3분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O : CH_3CN :TFA 및 B = 90:10:0.1 CH_3CN : H_2O :TFA)로 추가 정제하여 부분 A 화합물 (9.2 mg, 5.5%)을 오일성 고체로 수득하였다.

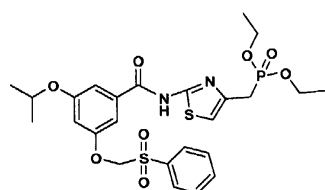
[1470] B.



[1471]

[1472] Ar하에 THF (0.2 mL) 및 MeOH (0.1 mL) 중 부분 A 화합물 (9 mg, 0.025 mmol)의 실온 용액에 4 N 수성 LiOH (0.062 mL, 0.247 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8시간 동안 교반한 후, -20 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 가온하고, EtOAc로 희석한 후, 휘발 물질을 진공에서 제거하여 무색 고체를 수득하였다. 잔류물을 물에 현탁하고, 1 N 수성 HCl (0.3 mL)로 pH 1이 되게 하고, 수성층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (10.6 mg, >100% 회수)을 무색 고체로 수득하였다.

[1473] C.



[1474]

[1475] 부분 B 산 (8.76 mg, 0.025 mmol)에 CH_2Cl_2 (0.800 mL) 중 실시예 13 부분 E 아민 (21 mg, 0.084 mmol)의 실온 용액을 Ar하에 첨가하였다. 생성된 혼합물에 iPr_2NEt (0.030 mL, 0.175 mmol) 및 이어서 HATU (14.2 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 실시예 13 부분 E 아민의 또다른 부분 (15 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반을 계속하였다. 15분 동안 교반한 후, 반응물을 EtOAc 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 5 μ m 21.2 x 100 mm 컬럼, 220 nm에서 검출; 유속 = 20 ml/분; 10분에 걸쳐 60% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 정제하였다. 상기 물질을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나, 5 μ m 21.2 x 100 mm, 220 nm에서 검출; 유속 = 20 ml/분; 10분에 걸쳐 35% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA)로 추가 정제하였다. 상기 물질을 최종적으로 MeOH로 세척하면서 폴리머 랩 스트라토스피어스(Polymer Lab StratoSpheres) TM SPE PL- HCO_3 MP SPE 수지 (500 mg)의 MeOH-처리된 카트리지에 통과시켜 정제하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 생성된 고체를 CH_2Cl_2 /MeOH에 용해하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (5 mg, 34%)을 황갈색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 583.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (t, $J=6.87$ Hz, 6 H), 1.33 (d, $J=6.05$ Hz, 6 H), 3.33 (d, $J=20.89$ Hz, 2 H), 4.07 (td, $J=7.15, 4.40$ Hz, 4 H), 4.55 – 4.58 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 6.83 (d, $J=3.30$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.59 (t, $J=7.70$ Hz, 2 H), 7.69 (t, $J=7.15$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=7.15$ Hz, 2 H).

[1476]

[1477]

실시예 120

[1478]

[1479]

A.

[1480]

[1481]

Ar하에 DMPU (4.5 mL) 중 실시예 101 부분 A 화합물 (183.9 mg, 0.875 mmol)의 0 °C 용액에 NaH (오일 중 60% 분산액 35.0 mg, 0.875 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에 2-브로모아세트페논 (174 mg, 0.875 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 수 분 동안 0 °C에서 교반한 후, 실온으로 가온하고, 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 보다 많은 2-브로모아세트페논 (39 mg, 0.19 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 물 (2x) 및 염수 (1x)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 , 12 g, 0-5% EtOAc: CH_2Cl_2 로 용리, 이어서 90% EtOAc로 플러싱) 부분 A 화합물 (274 mg, 95%)을 황색 오일로 수득하였다.

[1482]

B.

[1483]

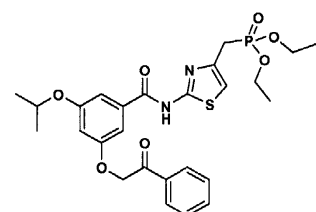
[1484]

Ar하에 TF (2.4 mL) 중 부분 A 화합물 (101.4 mg, 0.309 mmol)의 실온 용액에 물 (0.6 mL) 및 이어서 LiOH. H_2O (54.7 mg, 1.304 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 수성 LiOH (4 M 용액 0.2 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 5.5시간 동안 교반한 후, MeOH (0.5 mL)를 첨가하고, 실온에서 2.5시간 동안 교반을 계속하고, 반응물을 -20 °C에서 18시간 동안 저장하였다. 실온으로 가온한 후, 반응물을 또다른 4.5시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하여 오렌지색 수성 혼합물을 수득하고, 이를 1 N 수성 HCl (1.9 mL)로 산성화한 후, EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하여 조질의 부분 B 화합물 (88 mg, 49%)을 황색 오일로 수득하였다.

[1485]

C.

[1486]



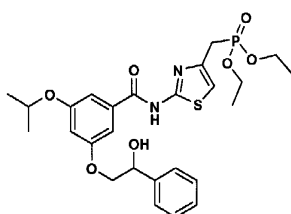
[1487] Ar하에 CH₂Cl₂ (1.4 mL) 중 부분 B 산 (≤88 mg, ≤0.280 mmol)의 실온 용액에 HATU (166 mg, 0.437 mmol), DIPEA (0.34 mL, 1.952 mmol), 및 CH₂Cl₂ (0.6 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (162 mg, 0.445 mmol)의 용액을 연속적으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 65시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC ODS S5 30 x 250 mm 컬럼, 220 nm에서 검출; 유속 = 25 ml/분; 20분에 걸쳐 50% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 5분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (33 mg, 22%)을 점성 황색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 545.3; ¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD): δ 1.28 (t, J=7.15 Hz, 6 H), 1.34 (d, J=6.05 Hz, 6 H), 3.36 (d, J=16.49 Hz, 2 H), 4.04 - 4.14 (m, 4 H), 4.64 - 4.86 (m, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 6.78 - 6.80 (m, 1 H), 6.95 - 6.97 (m, 1 H), 7.18 - 7.21 (m, 2 H), 7.50 - 7.58 (t, J=7.97 Hz 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 8.07 (d, J=7.15 Hz, 2 H).

[1488]

[1489] 실시예 121



[1490]

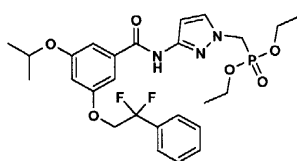
[1491] Ar하에 MeOH (1 mL) 중 실시예 120 케톤 (28 mg, 0.051 mmol)의 0 °C 용액에 NaBH₄ (10 mg, 0.264 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -20 °C에서 18시간 동안 저장한 후, pH 3의 수성 포스페이트 완충액으로 처리하고, 실온으로 가온하고, 실온에서 40분 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 생성된 수성 혼합물을 물, 포스페이트 완충액 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메닉스 AXIA 루나 5 μmm 75 x 30 mm, 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 15분에 걸쳐 40% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 3분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 목적하는 표제 화합물을 함유한 2개의 분획을 수득하였다. 두 분획을 MeOH로 세척하면서 폴리머 랩 스트라토스피어스 TM SPE PL-HCO₃ MP SPE 수지 (500 mg)의 MeOH-처리된 카트리지에 통과시켰다. 여액을 진공에서 농축하고, 생성된 고체를 CH₂Cl₂/MeOH에 용해하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (17 mg, 60%)을 황갈색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 549.2; [M - H]⁻ = 547.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ

1.28 (t, J=6.87 Hz, 6 H), 1.33 (d, J=6.05 Hz, 6 H), 3.35 (d, J=20.89 Hz, 2 H), 4.05 - 4.17 (m, 6 H), 4.63 - 4.69 (m, 1 H), 5.02 - 5.07 (m, 1 H), 6.71 - 6.73 (m, 1 H), 6.95 (d, J=3.85 Hz, 1 H), 7.13 - 7.15 (m, 2 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.37 (t, J=7.42 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=7.15 Hz, 2 H).

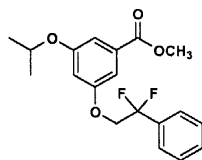
[1492]

[1493] 실시예 122



[1494]

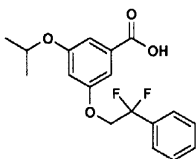
[1495] A.



[1496]

[1497] Ar하에 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 중 실시예 120 부분 A 화합물 (53.7 mg, 0.164 mmol)의 실온 용액에 비스-(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (0.3 mL, 1.627 mmol)를 첨가하였다. 오렌지색 용액을 Ar하에 실온에서 18시간 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 로 희석하고, 이를 얼음 및 포화 수성 NaHCO_3 의 교반 혼합물에 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 및 포화 수성 NaHCO_3 사이에 분배하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (2x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하여 조질의 부분 A 에스테르 (54.4 mg, 95% 회수됨)를 황색 오일로 수득하였다.

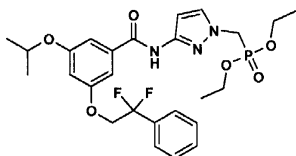
[1498] B.



[1499]

[1500] Ar하에 THF (0.8 mL) 및 MeOH (0.4 mL) 중 부분 A 에스테르 (54.4 mg, 0.155 mmol)의 실온 용액에 4 N 수성 LiOH (0.35 mL, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 오렌지색 수성 혼합물을 1 N 수성 HCl (1.5 mL)로 산성화하였다. 생성된 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (46.7 mg, 89% 회수됨)을 황색 오일성 고체로 수득하였다.

[1501] C.



[1502]

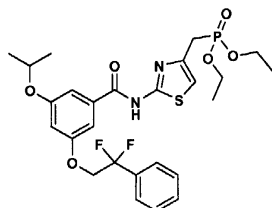
[1503] Ar하에 CH_2Cl_2 (0.6 mL) 중 부분 B 화합물 (21.2 mg, 0.063 mmol)의 실온 용액에 HATU (34 mg, 0.089 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (35 μL , 0.201 mmol), 및 CH_2Cl_2 (0.3 mL) 중 실시예 32 부분 A 아민 (20.6 mg, 0.088 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 41시간 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 , 포화 수성 NaHCO_3 및 EtOAc로 희석하고, 이어서 15분 동안 교반하고, EtOAc 및 수성 NaHCO_3 사이에 분배하였다. 수성층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC ODS 30 x 250 mm 컬럼, 220 nm에서 검출; 유속 = 25 ml/분; 25분에 걸쳐 50% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 7분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 B = 90:10:0.1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 다소 불순한 표제 화합물 (34.3 mg)을 무색 오일로 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm 컬럼, 220 nm에서 검출; 유속 = 40 ml/분; 10분에 걸쳐 60% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 5분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 및 B = 90:10:0.1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 추가 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 59%, TFA 염)을 무색 오일로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 552.2$; $[M - H]^- = 550.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.28 (t, $J=7.15$ Hz, 6 H), 1.32 (d, $J=6.05$ Hz, 6 H), 4.04 - 4.14 (m, 4 H), 4.37 - 4.48 (m, 4 H), 4.59 (dt, $J=12.09$, 6.05 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 4 H), 7.55 - 7.61 (m, 2 H), 9.10 (s, 1 H), ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ -75.98, -103.82, -103.86.

[1504]

[1505]

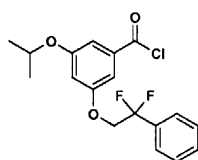
실시예 123



[1506]

[1507]

A.



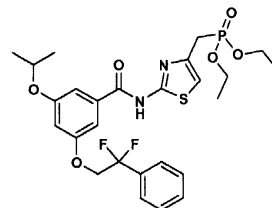
[1508]

[1509]

Ar하에 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중 실시예 122 부분 B 산 (46.7 mg, 0.139 mmol)의 0 °C 용액에 옥살릴 클로라이드 (CH_2Cl_2 2 M 중 2 M 용액 250 μ L; 0.5 mmol) 및 DMF (15 μ L)를 연속적으로 적가하였다. 15분 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 황색 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하여 부분 A 화합물 (68.8 mg, >100% 회수됨)을 오렌지색 오일성 고체로 수득하였다.

[1510]

B.



[1511]

[1512]

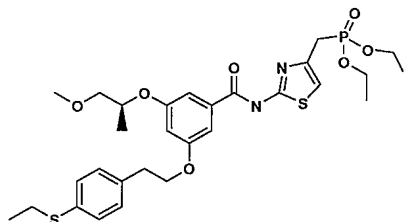
Ar하에 THF (0.4 mL) 중 실시예 13 부분 E 아민 (36.7 mg, 0.147 mmol)의 0 °C 용액에 iPr_2NEt (120 μ L, 0.689 mmol), CH_2Cl_2 (0.4 mL) 중 부분 A 화합물 (24.7 mg, 0.0695 mmol)의 용액, 및 최종적으로 DMAP (1.7 mg, 0.014 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, 부분 A 산 클로라이드 (24.7 mg, 0.0695 mmol) 및 실시예 13 부분 E 아민 (36.7 mg, 0.147 mmol)을 사용하여 유사한 실험으로부터의 조질의 반응 혼합물과 합하였다. 합한 반응 혼합물을 희석된 수성 $NaHCO_3$ 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (2x)로 추출하고, 합한 유기층을 건조하고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 먼저 정제용 HPLC (YMC ODS 30 x 250 mm 컬럼, 220 nm에서 검출; 유속 = 25 ml/분; 30분에 걸쳐 50% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 7분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 $H_2O:CH_3CN:TFA$ 및 B = 90:10:0.1 $CH_3CN:H_2O:TFA$)로 정제하였다. 잔류물을 MeOH에 용해하고, MeOH로 세척하면서 폴리머 랩 스트라토스피어스 TM SPE PL- HCO_3 MP SPE (500 mg) 수지의 MeOH 처리된 카트리지에 통과시켰다. 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 /MeOH에 용해하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (5.6 mg, 7%)을 황갈색 점성 고체로 수득하였다.

$$[M + H]^+ = 569.3; [M -$$

$H]^+ = 567.3$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (t, $J=7.15$ Hz, 6 H), 1.30 (d, $J=6.05$ Hz, 6 H), 3.28 (d, $J=20.89$ Hz, 2 H), 3.98 - 4.09 (m, 4 H), 4.36 (t, $J=12.37$ Hz, 2 H), 4.53 (dt, $J=12.09, 6.05$ Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.77 (d, $J=3.30$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 3 H), 7.51 - 7.59 (m, 2 H), 8.01 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H); ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ -103.73, -103.76, -103.80.

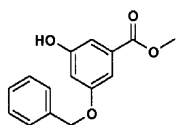
[1513]

[1514] 실시예 124



[1515]

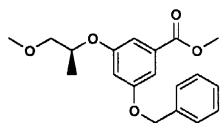
[1516] A.



[1517]

[1518] Ar하에 DMF (60.0 mL) 중 메틸-3,5-디히드록시 벤조에이트 (10.00 g; 59.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (12.4 g; 89.7 mmol)을 첨가한 후, 벤질 브로마이드 (10.0 mL; 84.2 mmol)를 10분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH_4Cl (50 mL) 및 물 (350 mL)로 켄칭하였다. 수성 현탁액을 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10-20-30-50% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (4.599 g; 30%)을 회백색 분말로 수득하였다.

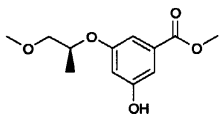
[1519] B.



[1520]

[1521] THF (52.7 mL) 중 부분 A 화합물 (3.130 g; 12.12 mmol)의 0 °C 용액에 (R)-1-메톡시프로판-2-올 (1.64 g; 18.18 mmol) 및 Ph_3P (4.77 g; 18.18 mmol)를 첨가한 후, DIAD (3.53 mL; 18.18 mmol)를 주사기 펌프를 통해 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 5-10-30-50% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 B 화합물 (2.892 g; 53%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[1522] C.

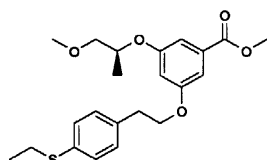


[1523]

[1524] MeOH (109 mL) 중 부분 B 화합물 (2.892 g; 8.75 mmol)을 함유하는 플라스크를 비우고, Ar로 플러싱하였다. 10% Pd/C (0.931 g; 0.875 mmol)를 첨가한 후, 플라스크를 비우고, H_2 (g; 1 기압)로 재충전하였다. 반응물을 H_2 하에 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 촉매를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농

축하여 부분 C 화합물 (2.075 g; 83%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

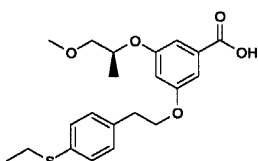
[1525] D.



[1526]

[1527] THF (2.60 mL) 중 부분 C 화합물 (0.125 g; 0.519 mmol)의 0 °C 용액에 2-(4-(에틸티오)페닐)에탄올 (0.208 g; 1.142 mmol) 및 Ph_3P (0.299 g; 1.142 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.222 mL; 1.142 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 5-10-20-30-50% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 D 화합물 (0.121 g; 49%)을 투명한 황색 오일로 수득하였다.

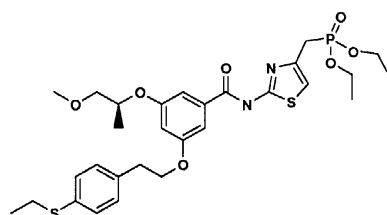
[1528] E.



[1529]

[1530] THF (2.47 mL) 및 물 (0.25 mL) 중 부분 D 화합물 (0.1208 g; 0.299 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.014 g; 0.597 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 E 화합물 (0.1082 g; 76%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

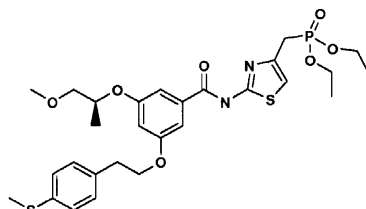
[1531] F.



[1532]

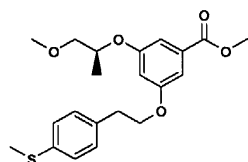
[1533] DMF (2.05 mL) 중 부분 E 화합물 (0.160 g; 0.411 mmol)의 용액에 HOAT (0.064 g; 0.47 mmol), 실시예 13 부분 E 화합물 (0.123 g; 0.493 mmol) 및 DIPEA (0.08 mL; 0.47 mmol), 최종적으로 EDCI (0.091 g; 0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH_4Cl , 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물 (80.4 mg; 31%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 623.2$.

[1534] 실시예 125



[1535]

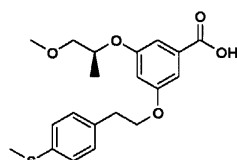
[1536] A.



[1537]

[1538] THF (2.60 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.125 g; 0.519 mmol)의 0 °C 용액에 2-(4-(메틸티오)페닐)에탄올 (0.208 g; 1.142 mmol) 및 Ph_3P (0.299 g; 1.142 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.222 mL; 1.142 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 5-10-20-30-50% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.121 g; 49%)을 투명한 황색 오일로 수득하였다.

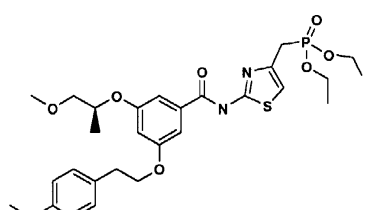
[1539] B.



[1540]

[1541] THF (2.47 mL) 및 물 (0.25 mL) 중 부분 A 화합물 (0.1208 g; 0.299 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.014 g; 0.597 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.1082 g; 76%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[1542] C.

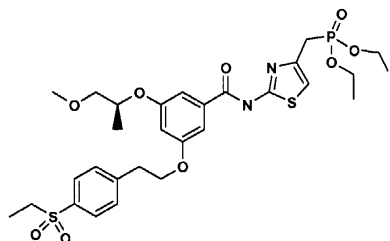


[1543]

[1544] DMF (2.13 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.13 g; 0.51 mmol)의 용액에 HOAT (0.067 g; 0.49 mmol), 부분 B 화합물 (0.16 g; 0.43 mmol), DIPEA (0.63 mL; 0.49 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.094 g; 0.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH_4Cl , 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H_2O : CH_3CN :TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH_3CN : H_2O :TFA)로 정제하여 표

제 화합물 (47.0 mg; 17%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다. $[M + H]^+ = 609.1$.

[1545] 실시예 126

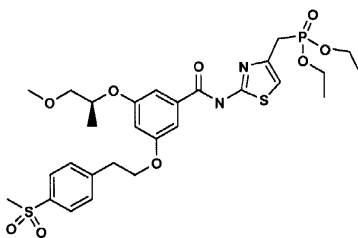


[1546]

[1547] iPrOH (1.46 mL) 및 물 (0.73 mL) 중 실시예 124 부분 F 화합물 (0.04 g; 0.07 mmol)에 옥손 (0.09 g; 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 여과하고, EtOAc로 추출하였다. 여액을 물 및 염수 사이에 분배하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (48.0 mg; 55%)을 백색 고체로 수득하였다.

[1548]

[1549] 실시예 127



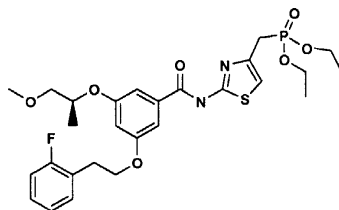
[1550]

[1551] iPrOH (1.46 mL) 및 물 (0.73 mL) 중 실시예 125 부분 C 화합물 (0.04 g; 0.07 mmol)에 옥손 (0.09 g; 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 여과하고, EtOAc로 세정하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (14.2 mg; 33%)을 백색 고체로 수득하였다.

[1552]

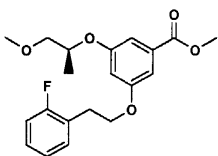
$[M + H]^+ = 641.3$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 - 1.30 (m, *J*=7.42, 7.42 Hz, 9 H), 2.97 (s, 3 H), 3.12 (t, *J*=6.05 Hz, 2 H), 3.26 (s, 1 H), 3.29 - 3.36 (m, 4 H), 3.41 - 3.55 (m, 2 H), 4.03 - 4.16 (m, 4 H), 4.25 (t, *J*=6.32 Hz, 2 H), 4.60 - 4.72 (m, 1 H), 6.62 - 6.71 (m, 1 H), 6.91 - 7.01 (m, *J*=3.85 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=16.49 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J*=8.25 Hz, 2 H), 7.81 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H).

[1553] 실시예 128



[1554]

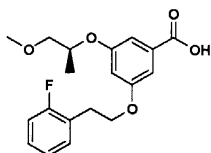
[1555] A.



[1556]

[1557] 실시예 124 부분 C 화합물 (0.100 g; 0.416 mmol)에 2-(2-플루오로페닐)에탄올 (0.24 g; 톨루엔 중 1.67 mmol; 2.08 mL), 및 이어서 CH_2Cl_2 (7.6 mL) 중 실시예 97 부분 B 화합물 (0.68 g; 1.67 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10-20-30% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.146 g; 90%)을 수득하였다.

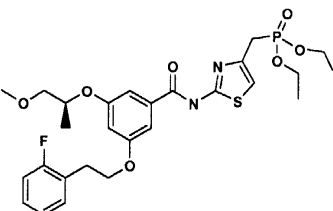
[1558] B.



[1559]

[1560] THF (2.23 mL) 및 물 (0.22 mL) 중 부분 A 화합물 (0.100 g; 0.27 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.013 g; 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.107 g; 100%)을 수득하였다.

[1561] C.



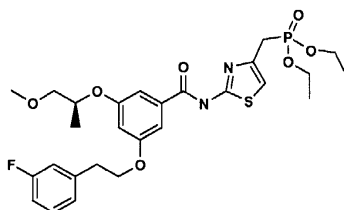
[1562]

[1563] DMF (1.21 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.073 g; 0.29 mmol)의 용액에 HOAT (0.038 g; 0.278 mmol), 부분 B 화합물 (0.084 g; 0.242 mmol) 및 DIPEA (0.049 mL; 0.278 mmol), 및 최종적으로 EDCI (0.053 g; 0.278 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH_4Cl , 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5 μm 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1

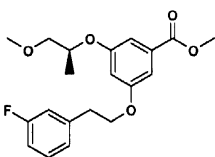
CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (69.7 mg; 49%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 581.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 - 1.26 (m, 9 H), 3.06 (t, *J*=6.87 Hz, 2 H), 3.21 (s, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 3.31 - 3.35 (m, 3 H), 3.41 - 3.53 (m, 2 H), 3.98 - 4.10 (m, 4 H), 4.18 (t, *J*=6.60 Hz, 2 H), 4.61 - 4.71 (m, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 1 H), 6.84 - 7.06 (m, 3 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, *J*=12.64 Hz, 3 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H).

실시예 129

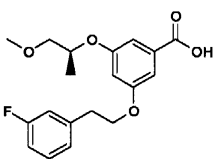


A.



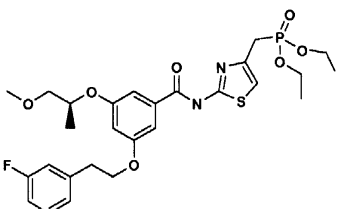
실시예 124 부분 C 화합물 (0.100 g; 0.416 mmol)에 2-(3-플루오로페닐)에탄올 (0.24 g; 톨루엔 (2.08 mL) 중 1.67 mmol), 및 이어서 CH₂Cl₂ (7.6 mL) 중 실시예 97 부분 B 화합물 (0.68 g; 1.67 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 10-20-30% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.146 g; 90%)을 수득하였다.

B.



THF (2.23 mL) 및 물 (0.22 mL) 중 부분 A 화합물 (0.100 g; 0.27 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.013 g; 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH·H₂O를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.107 g; 100%)을 수득하였다.

C.

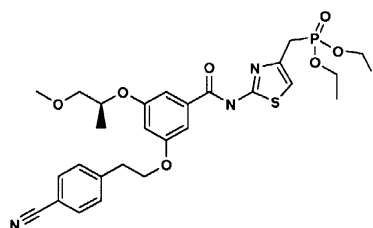


DMF (1.54 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.092 g; 0.37 mmol)의 용액에 HOAT (0.038 g; 0.35 mmol), 부분

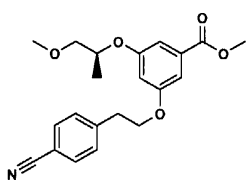
B 화합물 (0.107 g; 0.308 mmol), DIPEA (0.062 mL; 0.35 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.068 g; 0.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5 μ m 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (78.5 mg; 44%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 581.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 - 1.28 (m, 9 H), 3.01 (t, J=6.32 Hz, 2 H), 3.24 (s, 1 H), 3.26 - 3.36 (m, 4 H), 3.42 - 3.54 (m, 2 H), 4.00 - 4.14 (m, 4 H), 4.19 (t, J=6.32 Hz, 2 H), 4.62 - 4.73 (m, 1 H), 6.64 - 6.70 (m, 1 H), 6.79 - 6.88 (m, J=8.52, 8.52 Hz, 1 H), 6.88 - 7.02 (m, 3 H), 7.12 - 7.22 (m, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H).

실시예 130

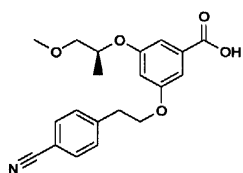


A.



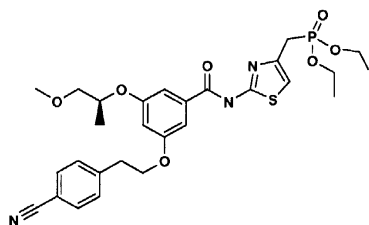
실시예 124 부분 C 화합물 (0.100 g; 0.416 mmol)에 4-(2-히드록시에틸)벤조니트릴 (0.09 g; 톨루엔 (2.08 mL) 중 0.62 mmol), 및 이어서 CH₂Cl₂ (7.14 mL) 중 실시예 97 부분 B 화합물 (0.26 g; 0.62 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 5-10-20% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.100 g; 63%)을 수득하였다.

B.



THF (3.27 mL) 및 물 (0.33 mL) 중 부분 A 화합물 (0.15 g; 0.40 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.019 g; 0.79 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.140 g; 85%)을 수득하였다.

[1585] C.

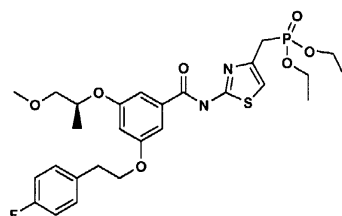


[1586]

[1587] DMF (1.89 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.114 g; 0.454 mmol)의 용액에 HOAT (0.059 g; 0.44 mmol), 부분 B 화합물 (0.134 g; 0.378 mmol), DIPEA (0.076 mL; 0.35 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.083 g; 0.435 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (86.5 mg; 39%)을 점성의 투명한 백색 고체로 수득하였다.

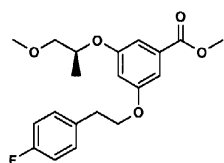
[1588]

[1589] 실시예 131



[1590]

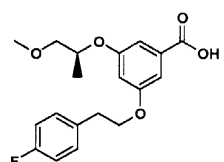
[1591] A.



[1592]

[1593] 실시예 124 부분 C 화합물 (0.100 g; 0.416 mmol)에 톨루엔 (2.18 mL) 중 2-(4-플루오로페닐)에탄올 (0.58 g; 4.16 mmol)의 용액, 및 CH₂Cl₂ (7.60 mL) 중 실시예 97 부분 B 화합물 (1.71 g; 4.16 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 5-10-15-20% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.137 g; 86%)을 수득하였다.

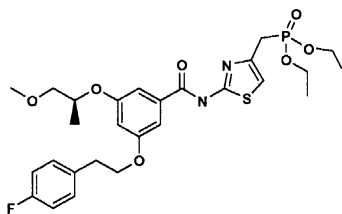
[1594] B.



[1595]

[1596] THF (3.27 mL) 및 물 (0.33 mL) 중 부분 A 화합물 (0.14 g; 0.38 mmol)의 용액에 LiOH.H₂O (0.010 g; 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH 2 미만으로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.122 g; 78%)을 수득하였다.

[1597] C.



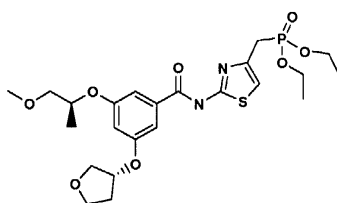
[1598]

[1599] DMF (1.76 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.106 g; 0.422 mmol)의 용액에 HOAT (0.055 g; 0.404 mmol), 부분 B 화합물 (0.122 g; 0.351 mmol), DIPEA (0.071 mL; 0.404 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.077 g; 0.404 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (80.0 mg; 39%)을 투명한 담황색 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 581.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 - 1.33 (m, 9 H), 3.06 (t, 2 H), 3.25 (s, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.45 - 3.60 (m, 2 H), 4.00 - 4.15 (m, 4 H), 4.19 (t, 2 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 6.65 - 6.72 (m, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.99 (t, 2 H), 7.13 - 7.27 (m, 4 H), 11.77 (s, 1 H).

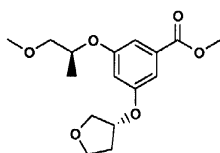
[1600]

[1601] 실시예 132



[1602]

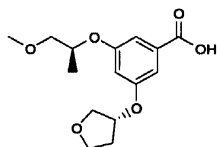
[1603] A.



[1604]

[1605] THF (2.08 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.100 g; 0.416 mmol)의 냉각 용액 (0 °C)에 (S)-(+)-3-히드록시 테트라히드로푸란 (0.074 mL; 0.916 mmol) 및 Ph₃P (0.24 g; 0.916 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.178 mL; 0.916 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 분위기하에 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 10-15-20% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.105 g; 75%)을 수득하였다.

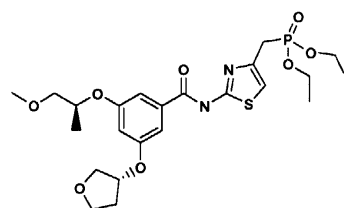
[1606] B.



[1607]

[1608] THF (2.79 mL) 및 물 (0.279 mL) 중 부분 A 화합물 (0.105 g; 0.337 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.028 g; 0.674 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.0964 g; 97 %)을 수득하였다.

[1609] C.



[1610]

[1611] DMF (1.63 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.098 g; 0.390 mmol)의 용액에 HOAT (0.051 g; 0.374 mmol), 부분 B 화합물 (0.096 g; 0.325 mmol), DIPEA (0.065 mL; 0.374 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.072 g; 0.374 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (84.3 mg; 49%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 529.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 - 1.34 (m, 9 H),

2.06 - 2.30 (m, 2 H), 3.25 (s, 1 H), 3.30 (s, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.43 - 3.61 (m, 2 H),

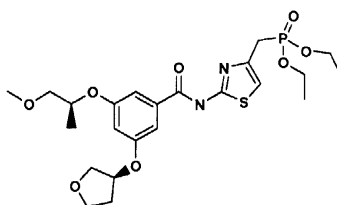
3.84 - 4.00 (m, 4 H), 4.00 - 4.13 (m, 4 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H), 4.91 - 5.00 (m, 1 H),

6.62 - 6.70 (m, 1 H), 6.80 - 6.88 (m, *J*=3.85 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H),

10.53 (s, 1 H).

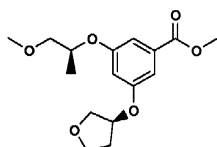
[1612]

[1613] 실시예 133



[1614]

[1615] A.

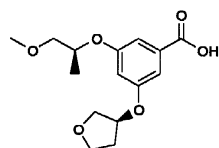


[1616]

[1617] THF (2.08 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.100 g; 0.416 mmol)의 0 °C 용액에 (R)-(-)-3-히드록시테트라히드로푸란 (0.033 mL; 0.416 mmol) 및 Ph₃P (0.24 g; 0.916 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.178 mL; 0.916 mmol)

1)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar하에 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 10-15-20% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.088 g; 62%)을 수득하였다.

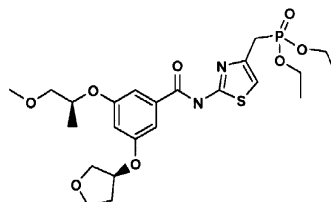
[1618] B.



[1619]

[1620] THF (2.33 mL) 및 물 (0.233 mL) 중 부분 A 화합물 (0.088 g; 0.282 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.024 g; 0.565 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.0654 g; 74 %)을 수득하였다.

[1621] C.

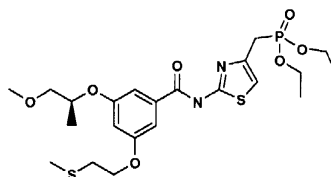


[1622]

[1623] DMF (1.10 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.066 g; 0.265 mmol)의 용액에 HOAT (0.035 g; 0.254 mmol), 부분 B 화합물 (0.065 g; 0.221 mmol), DIPEA (0.044 mL; 0.254 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.049 g; 0.254 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (50.5 mg; 43%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[1624]

[1625] 실시예 134



[1626]

[M + H]⁺ = 529.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 - 1.33 (m, 9 H),

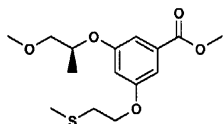
2.03 - 2.17 (m, 1 H), 2.17 - 2.28 (m, 1 H), 3.25 (s, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 3.38 (s, 3 H),

3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.52 - 3.59 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.83 - 3.92 (m, 1 H), 3.93 -

4.01 (m, 2 H), 4.03 - 4.12 (m, 3 H), 4.57 - 4.67 (m, 1 H), 4.96 - 5.02 (m, J=2.20 Hz, 1

H), 6.67 (s, 1 H), 6.85 - 6.92 (m, J=3.85 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H).

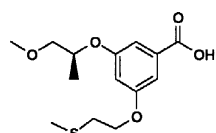
[1627] A.



[1628]

[1629] THF (2.60 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.125 g; 0.519 mmol)의 0 °C 용액에 2-(메틸티오)에탄올 (0.105 mL; 1.14 mmol) 및 Ph_3P (0.30 g; 1.142 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.222 mL; 1.142 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar하에 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 20-30-50-60% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (61.8 mg; 38%)을 수득하였다.

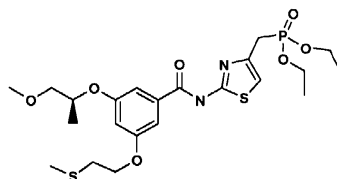
[1630] B.



[1631]

[1632] THF (1.63 mL) 및 물 (0.163 mL) 중 부분 A 화합물 (0.062 g; 0.197 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.016 g; 0.393 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.052 g; 88%)을 수득하였다.

[1633] C.



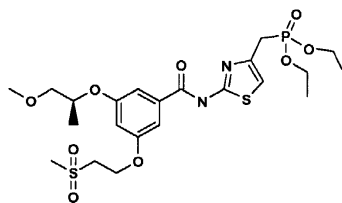
[1634]

[1635] DMF (0.98 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.059 g; 0.236 mmol)의 용액에 HOAT (0.031 g; 0.226 mmol), 부분 B 화합물 (0.059 g; 0.196 mmol), DIPEA (0.034 mL; 0.196 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.043 g; 0.226 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH_4Cl , 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물 (62.3 mg; 60%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[1636]

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 533.4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 - 1.31 (m, 9 H), 2.15 (s, 3 H), 3.27 (s, 1 H), 3.31 - 3.37 (m, 4 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.99 - 4.15 (m, 4 H), 4.19 (t, 2 H), 4.65 - 4.77 (m, 1 H), 6.69 - 6.74 (m, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H).

[1637] 실시예 135

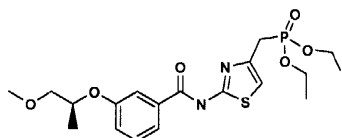


[1638]

[1639] CH_2Cl_2 (0.75 mL) 중 실시예 134 부분 C 화합물 (0.040 g; 0.075 mmol)의 0 °C 용액에 mCPBA (0.026 g; 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 0 °C에서 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 켄칭하고, CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물 (10.6 mg; 25%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

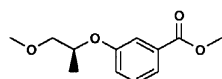
[1640]

[1641] 실시예 136



[1642]

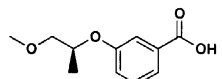
[1643] A.



[1644]

[1645] THF (5.70 mL) 중 2-히드록시-메틸벤조에이트 (0.20 g; 1.31 mmol)의 냉각 용액 (0 °C)에 (R)-(-)-1-메톡시-2-프로판올 (0.178 g; 1.97 mmol) 및 Ph_3P (0.517 g; 1.97 mmol)를 첨가한 후, 이어서 DIAD (0.398 g; 1.97 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 이어서 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10-20-30% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.219 g; 74%)을 수득하였다.

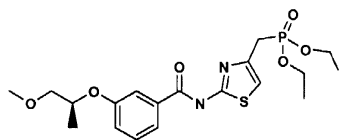
[1646] B.



[1647]

[1648] THF (3.75 mL) 및 물 (1.19 mL) 중 부분 A 화합물 (0.219 g; 0.975 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.049 g; 1.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.221 g; 100%)을 수득하였다.

[1649] C.

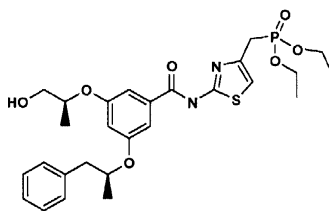


[1650]

[1651] DMF (0.55 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.043 g; 0.171 mmol)의 용액에 HOAT (0.022 g; 0.164 mmol), 부분 B 화합물 (0.030 g; 0.143 mmol), DIPEA (0.029 mL; 0.164 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.031 g; 0.164 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5 μ m, 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (17.3 mg; 27%)을 점성 담황색 오일로 수득하였다.

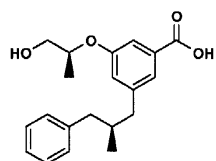
[1652]

[1653] 실시예 137



[1654]

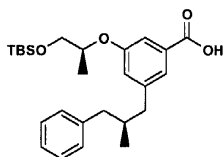
[1655] A.



[1656]

[1657] Ar하에 Et₂O (1.30 mL) 중 실시예 33 부분 A 산 (0.058 g; 0.17 mmol)의 용액에 TMSI (0.203 g; 1.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, -40 °C로 냉각하고, 물로 조심스럽게 켄칭하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 1 N 수성 HCl로 희석하였다. 유기층을 10% (w/v) 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (0.056 g; 99%)을 황색 오일로 수득하였다.

[1658] B.



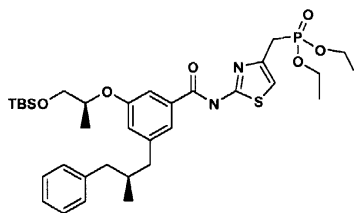
[1659]

[1660] DMF (0.37 mL) 중 TBSCl (0.076 g; 0.504 mmol)의 용액을 부분 A 화합물 (0.056 g; 0.17 mmol)에 첨가하였다. 이미다졸 (0.069 g; 1.01 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 포화 수성 NH₄Cl 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 수성 NH₄Cl 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 20-25-30% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용

매 B = EtOAc) 부분 B 화합물 (0.057 g; 76%)을 수득하였다.

[1661]

C.



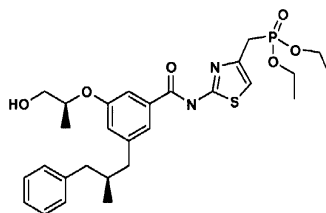
[1662]

[1663]

DMF (0.49 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.038 g; 0.152 mmol)의 용액에 HOAT (0.020 g; 0.146 mmol), 부분 B 화합물 (0.057 g; 0.127 mmol), DIPEA (0.026 mL; 0.146 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.028 g; 0.146 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (0.063 g; 74%)을 투명한 금색 오일로 수득하였다.

[1664]

D.



[1665]

[1666]

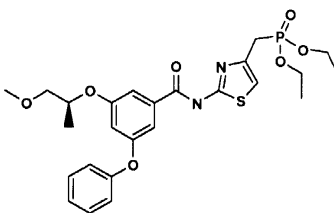
THF (0.47 mL) 중 부분 C 화합물 (0.063; 0.094 mmol)의 0 °C 용액에 TBAF (0.090 mL의 1 M 용액; 0.094 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 0 °C에서 교반하고, 추가 당량의 TBAF (0.090 mL의 1 M 용액; 0.094 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 또다른 1시간 동안 0 °C에서 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 염수 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5 μm 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (23.6 mg; 45%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[1667]

[M + H]⁺ = 563.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 - 1.31 (m, J=11.82, 6.32 Hz, 12 H), 1.98 (s, 1 H), 2.77 - 2.87 (m, J=13.74 Hz, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, J=13.74 Hz, 1 H), 3.27 (s, 1 H), 3.32 (s, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.69 - 3.76 (m, 1 H), 4.01 - 4.14 (m, 4 H), 4.60 - 4.72 (m, 2 H), 6.62 - 6.66 (m, J=2.20, 2.20 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=3.85 Hz, 1 H), 7.09 - 7.24 (m, 5 H), 7.28 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H).

[1668]

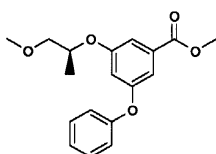
실시예 138



[1669]

[1670]

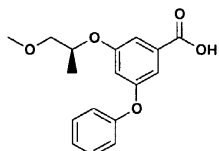
A.



[1671]

[1672] CH_2Cl_2 (8.32 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.100 g; 0.416 mmol), 페닐보론산 (0.102 g; 0.832 mmol), 아세트산구리(II) (0.151 g; 0.832 mmol), Et_3N (0.211 g; 2.08 mmol) 및 새로 활성화된 4A 분자체 (1.2 g)의 용액을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 추가 용매 (8 mL), 각각 2당량의 보론산, 아세트산구리(II) 및 Et_3N 을 2일 후 첨가하였다. 총 5일 후, 70% 전환이 관찰되었다. 반응 혼합물을 여과하고, CH_2Cl_2 로 세척하였다. 합한 여액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 EtOAc 및 1 N 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10-20-30% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (70.2 mg; 회수된 출발 물질에 기초한 수율 83%)을 수득하였다.

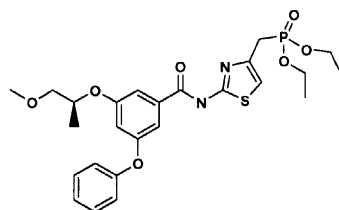
[1673] B.



[1674]

[1675] THF (0.85 mL) 및 물 (0.27 mL) 중 부분 A 화합물 (0.070 g; 0.222 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.010 g; 0.244 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 추가의 3시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl 을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.060 g; 90%)을 수득하였다.

[1676] C.



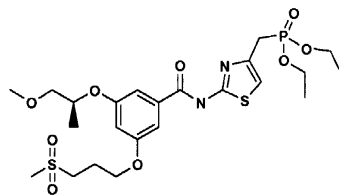
[1677]

[1678] DMF (0.38 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.030 g; 0.119 mmol)의 용액에 HOAT (0.016 g; 0.114 mmol), 부분 B 화합물 (0.03 g; 0.099 mmol), DIPEA (0.020 mL; 0.114 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.022 g; 0.114 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 추가 당량의 실시예 13 부분 E 화합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 더 25 °C에서 교반하였고, 추가 전환은 없었다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH_4Cl , 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5 μm 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (0.010 mg; 20%)로 정제하여 점성 황색 유리를 수득하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 535.5$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 - 1.31 (m, 9 H), 3.26 (s, 1 H), 3.29 - 3.36 (m, 4 H), 3.46 - 3.53 (m, 2 H), 4.02 - 4.15 (m, 4 H), 4.73 - 4.87 (m, 1 H), 6.74 - 6.81 (m, 1 H), 6.92 - 7.02 (m, 3 H), 7.09 (t, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H).

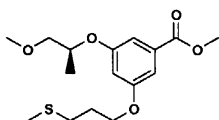
[1679]

[1680] 실시예 139



[1681]

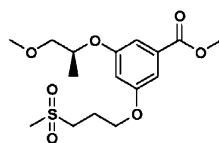
[1682] A.



[1683]

[1684] THF (2.29 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.110 g; 0.458 mmol)의 0 °C 용액에 3-(메틸티오)프로판-1-올 (0.107 mL; 1.01 mmol) 및 Ph_3P (0.265 g; 1.01 mmol)을 첨가한 후, DIAD (0.195 mL; 1.01 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10-20% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.110 g; 73%)을 수득하였다.

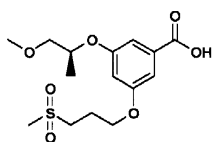
[1685] B.



[1686]

[1687] CH_2Cl_2 (3.34 mL) 중 부분 A 화합물 (0.110 g; 0.334 mmol)의 0 °C 용액에 mCPBA (0.115 g; 0.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NaHCO_3 을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.161 g; 88%)을 수득하였다.

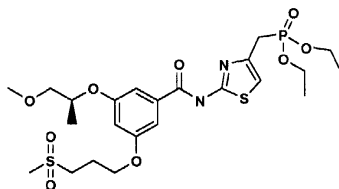
[1688] C.



[1689]

[1690] THF (1.73 mL) 및 물 (0.549 mL) 중 부분 C 화합물 (0.162 g; 0.450 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.021 g; 0.495 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (0.147 g; 94%)을 수득하였다.

[1691] D.

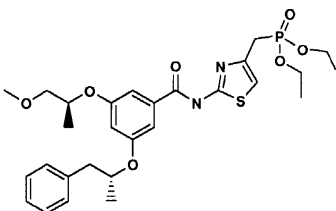


[1692]

[1693] DMF (0.33 mL) 중 실시에 13 부분 E 화합물 (0.026 g; 0.104 mmol)의 용액에 HOAT (0.014 g; 0.100 mmol), 부분 C 화합물 (0.030 g; 0.087 mmol), DIPEA (0.017 mL; 0.100 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.019 g; 0.100 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 16% 수율)을 백색 고체 동결건조물로 수득하였다.

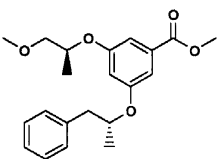
[M + H]⁺ = 579.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.14 - 1.28 (m, 9 H), 2.20 - 2.33 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 4 H), 3.33 (s, 3 H), 3.40 - 3.54 (m, 2 H), 3.92 - 4.05 (m, 4 H), 4.05 - 4.12 (m, *J*=5.77, 5.77 Hz, 2 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 6.61 - 6.65 (m, 1 H), 6.78 - 6.86 (m, *J*=3.85 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H).

[1695] 실시예 140



[1696]

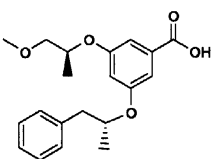
[1697] A.



[1698]

[1699] THF (2.29 mL) 중 실시에 124 부분 C 화합물 (0.110 g; 0.458 mmol)의 0 °C 용액에 (S)-(+)-1-페닐-2-프로판올 (0.138 mL; 1.01 mmol) 및 Ph_3P (0.265 g; 1.01 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.195 mL; 1.01 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 첨가한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 5-10% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.133 g; 81%)을 수득하였다.

[1700] B.

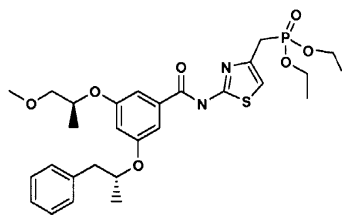


[1701]

[1702] THF (1.43 mL) 및 물 (0.45 mL) 중 부분 A 화합물 (0.133 g; 0.371 mmol)의 용액에 LiOH.H₂O (0.017 g; 0.408 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨

가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.123 g; 96 %)을 수득하였다.

[1703] C.

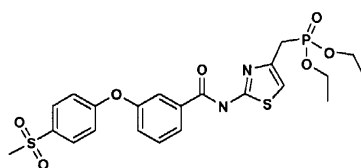


[1704]

[1705] DMF (0.34 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.026 g; 0.105 mmol)의 용액에 HOAT (0.014 g; 0.100 mmol), 부분 B 화합물 (0.030 g; 0.087 mmol), DIPEA (0.017 mL; 0.100 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.019 g; 0.100 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (16.4 mg; 33%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

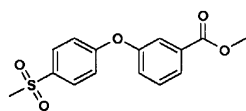
[1706]

[1707] 실시예 141



[1708]

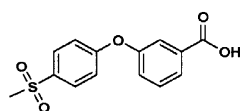
[1709] A.



[1710]

[1711] DMF (8.23 mL) 중 3-히드록시-메틸벤조에이트 (0.500 g; 3.29 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (0.908 g; 6.57 mmol) 및 플루오로-4-(메틸sul포닐)벤젠 (0.573 g; 3.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 °C에서 2일 동안 Ar하에 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 1 N 수성 HCl 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 20-30-40% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.583 g; 58%)을 수득하였다.

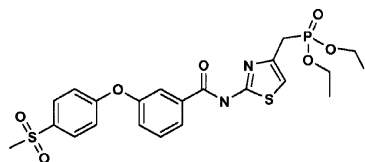
[1712] B.



[1713]

[1714] THF (2.51 mL) 및 물 (0.80 mL) 중 부분 A 화합물 (0.200 g; 0.653 mmol)의 용액에 LiOH.H₂O (0.030 g; 0.718 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.176 g; 92%)을 수득하였다.

[1715] C.



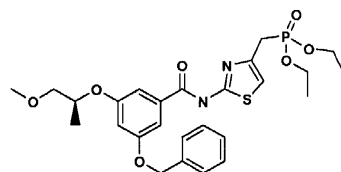
[1716]

[1717] DMF (0.40 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.309 g; 0.124 mmol)의 용액에 HOAT (0.016 g; 0.118 mmol), 부분 B 화합물 (0.030 g; 0.103 mmol), DIPEA (0.021 mL; 0.118 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.023 g; 0.118 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (14.7 mg; 27%)을 점성 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 525.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, J=7.15 Hz, 6 H), 2.99 (s, 3 H), 3.21 (s, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 3.95 - 4.08 (m, 4 H), 6.85 - 6.92 (m, J=3.30 Hz, 1 H), 7.00 - 7.10 (m, J=8.79 Hz, 2 H), 7.24 - 7.32 (m, J=7.70 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=7.97 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.74 - 7.80 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.92 (d, J=7.70 Hz, 1 H).

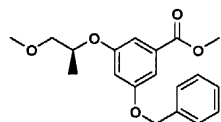
[1718]

[1719] 실시예 142



[1720]

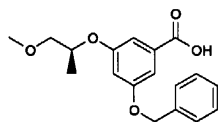
[1721] A.



[1722]

[1723] THF (2.29 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.110 g; 0.458 mmol)의 0 °C 용액에 벤질 알코올 (0.109 mL; 1.01 mmol) 및 Ph₃P (0.265 g; 1.01 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.195 mL; 1.01 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 10-15-20% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.160 g; 100%)을 수득하였다.

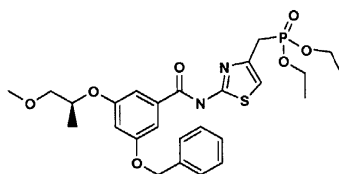
[1724] B.



[1725]

[1726] THF (1.86 mL) 및 물 (0.59 mL) 중 부분 A 화합물 (0.160 g; 0.483 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.022 g; 0.532 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C 2시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.137 g; 90%)을 수득하였다.

[1727] C.

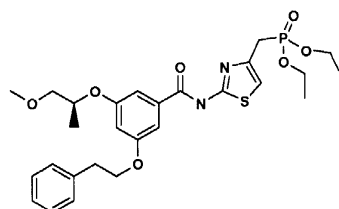


[1728]

[1729] DMF (0.37 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.029 g; 0.114 mmol)의 용액에 HOAT (0.015 g; 0.109 mmol), 부분 B 화합물 (0.030 g; 0.095 mmol), DIPEA (0.019 mL; 0.109 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.021 g; 0.109 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (18.6 mg; 36%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

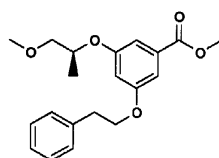
[1730]

[1731] 실시예 143



[1732]

[1733] A.

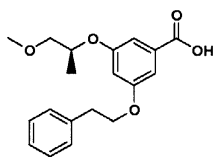


[1734]

[1735] THF (2.29 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.110 g; 0.458 mmol)의 0 °C 용액에 2-페닐에탄올 (0.121 mL; 1.01 mmol) 및 Ph₃P (0.265 g; 1.01 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.195 mL; 1.01 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래

피하여 (SiO₂; 10-15-20% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.127 g; 81%)을 수득하였다.

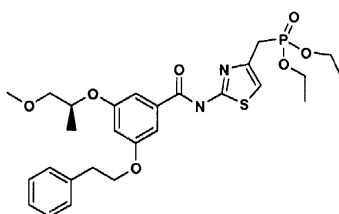
[1736] B.



[1737]

[1738] THF (1.42 mL) 및 물 (0.45 mL) 중 부분 A 화합물 (0.127 g; 0.370 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.017 g; 0.407 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C 2시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.112 g; 91%)을 수득하였다.

[1739] C.

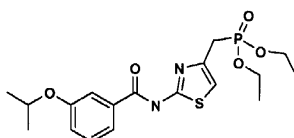


[1740]

[1741] DMF (0.35 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.027 g; 0.109 mmol)의 용액에 HOAT (0.014 g; 0.104 mmol), 부분 B 화합물 (0.030 g; 0.091 mmol), DIPEA (0.018 mL; 0.104 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.020 g; 0.104 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (24.5 mg; 48%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[1742]

[1743] 실시예 144



[1744]

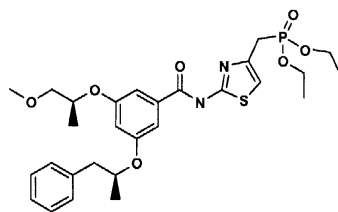
[1745] DMF (2.0 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.100 g; 0.400 mmol)의 용액에 HOAT (0.052 g; 0.383 mmol), 3-이소프로폭시벤조산 (0.060 g; 0.333 mmol), DIPEA (0.07 mL; 0.383 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.073 g; 0.383 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 0.5 N 수성 HCl 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (9.4 mg; 7%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 413.1$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 - 1.34 (m, $J=7.15$, 7.15 Hz, 12 H), 3.26 (s, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 4.00 - 4.14 (m, 4 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 7.04 - 7.12 (m, $J=8.25$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H).

[1746]

[1747]

실시예 145



[1748]

[1749]

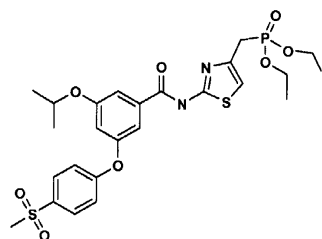
DMF (0.34 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.027 g; 0.105 mmol)의 용액에 HOAT (0.013 g; 0.093 mmol), 실시예 33 부분 A 산 (0.030 g; 0.087 mmol), DIPEA (0.016 mL; 0.093 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.018 g; 0.932 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH_4Cl , 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $H_2O:CH_3CN:TFA$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $CH_3CN:H_2O:TFA$)로 정제하여 표제 화합물 (35.2 mg; 70%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 577.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 - 1.37 (m, 12 H), 2.82 - 2.93 (m, $J=14.02$, 5.22 Hz, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 3.32 - 3.48 (m, 5 H), 3.51 - 3.66 (m, 2 H), 4.06 - 4.26 (m, 4 H), 4.68 - 4.84 (m, 2 H), 6.68 - 6.77 (m, 1 H), 6.96 - 7.07 (m, $J=3.85$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.41 (m, 7 H), 10.77 (s, 1 H).

[1750]

[1751]

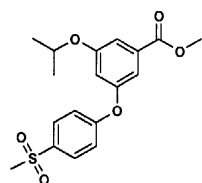
실시예 146



[1752]

[1753]

A.

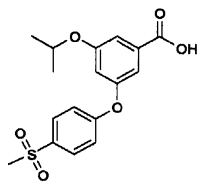


[1754]

[1755]

THF (2.60 mL) 중 실시예 26 부분 A 화합물 (0.166 g; 0.515 mmol)의 0 °C 용액에 iPrOH (0.087 mL; 1.13 mmol) 및 Ph_3P (0.30 g; 1.13 mmol)를 첨가한 후, DIAD (0.219 mL; 1.13 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 20-40% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.258 g; >100%, 환원된 DIAD로 오염됨)을 수득하였다

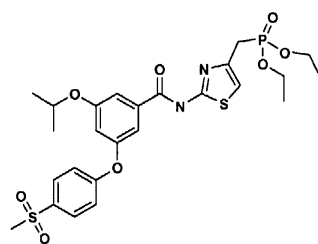
[1756] B.



[1757]

[1758] THF (3.22 mL) 및 물 (0.62 mL) 중 부분 A 화합물 (0.189 g; 0.515 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.024 g; 0.567 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.214 g; >100%, 환원된 DIAD로 오염됨)을 수득하였다.

[1759] C.

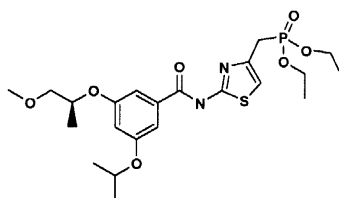


[1760]

[1761] DMF (0.55 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.043 g; 0.17 mmol)의 용액에 HOAT (0.022 g; 0.164 mmol), 부분 B 화합물 (0.050 g; 0.143 mmol), DIPEA (0.029 mL; 0.164 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.031 g; 0.164 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (37.5 mg; 60%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

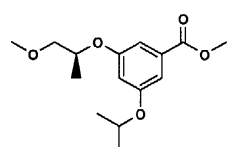
[1762]

[1763] 실시예 147



[1764]

[1765] A.

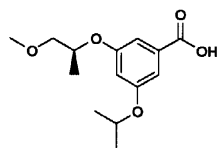


[1766]

[1767] THF (2.08 mL) 중 실시예 124 부분 C 화합물 (0.100 g; 0.416 mmol)의 0 °C 용액에 iPrOH (0.019 mL; 0.916

mmol) 및 Ph_3P (0.240 g; 0.916 mmol)을 첨가한 후, DIAD (0.177 mL; 0.916 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 5-10% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (82.2 mg; 70%)을 수득하였다.

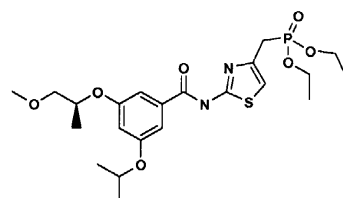
[1768] B.



[1769]

[1770] THF (1.82 mL) 및 물 (0.45 mL) 중 부분 A 화합물 (0.082 g; 0.291 mmol)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.014 g; 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 역추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (83.0 mg; 100%)을 수득하였다.

[1771] C.



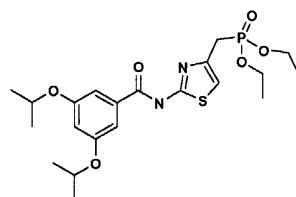
[1772]

[1773] DMF (0.43 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.034 g; 0.134 mmol)의 용액에 HOAT (0.018 g; 0.129 mmol), 부분 B 화합물 (0.030 g; 0.112 mmol), DIPEA (0.023 mL; 0.129 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.025 g; 0.129 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH_4Cl , 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물 (28.0 mg; 50%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[1774] $[\text{M} + \text{H}]^+ = 501.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 - 1.30 (m, 15 H), 3.22 (s, 1 H), 3.27 (s, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.42 - 3.56 (m, 2 H), 4.00 - 4.12 (m, 4 H), 4.56 - 4.70 (m, 2 H), 6.64 - 6.69 (m, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, $J=3.30$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H).

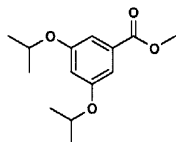
[1775]

[1776] 실시예 148



[1776]

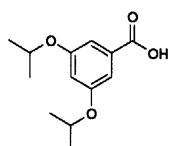
[1777] A.



[1778]

[1779] THF (29.8 mL) 중 3,5-디히드록시-메틸벤조에이트 (1.00 g; 5.95 mmol)의 냉각 용액 (0 °C)에 iPrOH (0.787 mL; 13.10 mmol) 및 Ph_3P (3.43 g; 13.10 mmol)를 첨가한 후, DIAD (2.58 mL; 13.1 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 Ar하에 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 10-20-30% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (1.27 g; 85%)을 수득하였다.

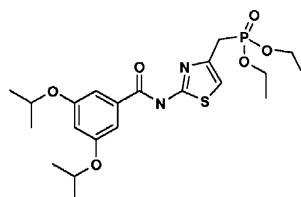
[1780] B.



[1781]

[1782] THF (7.44 mL) 및 물 (1.45 mL) 중 부분 A 화합물 (0.300 g; 1.19 mmol)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.055 g; 1.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.290 g; 100%)을 수득하였다.

[1783] C.



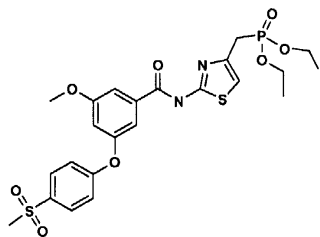
[1784]

[1785] DMF (2.14 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.167 g; 0.668 mmol)의 용액에 HOAT (0.087 g; 0.641 mmol), 부분 B 화합물 (0.133 g; 0.557 mmol), DIPEA (0.116 mL; 0.641 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.123 g; 0.668 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH_4Cl , 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물 (95.1 mg; 36%)을 백색 고체로 수득하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 471.5$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 - 1.37 (m, 18 H), 3.27 (s, 1 H), 3.32 (s, 1 H), 4.01 - 4.19 (m, 4 H), 4.58 - 4.72 (m, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, $J=3.85$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H).

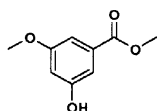
[1786]

[1787] 실시예 149



[1788]

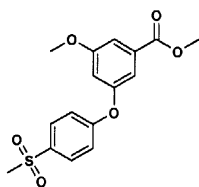
[1789] A.



[1790]

[1791] 아세톤 (14 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (1.75 g; 10.41 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.88 g; 20.82 mmol) 및 nBu_4NI (384 mg; 1.04 mmol), 및 이어서 디메틸 술페이트 (985 μ L; 10.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도 (약 65 $^{\circ}C$)에서 3시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 40분에 걸쳐 0 내지 45% 용매 B의 연속 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.74 g; 39%)을 백색 고체로 수득하였다.

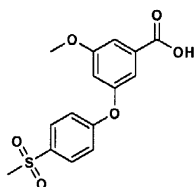
[1792] B.



[1793]

[1794] 부분 A 화합물 (75 mg; 0.412 mmol), 4-플루오로페닐 메틸 술폰 (72 mg; 0.412 mmol) 및 K_2CO_3 (114 mg; 0.824 mmol)의 혼합물에 DMF (1.6 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 $^{\circ}C$ 에서 5시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 H_2O (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 12분에 걸쳐 0 내지 80% 용매 B의 연속 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 B 화합물 (119 mg; 86%)을 무색 시럽으로 수득하였다.

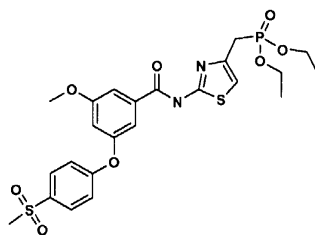
[1795] C.



[1796]

[1797] THF (0.47 mL), MeOH (0.47 mL) 및 H_2O (0.47 mL) 중 부분 B 화합물 (118 mg; 0.351 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (44 mg; 1.053 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (6 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (6 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (6 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (6 mL)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (94 mg; 83%)을 백색 고체로 수득하였다.

[1798] D.

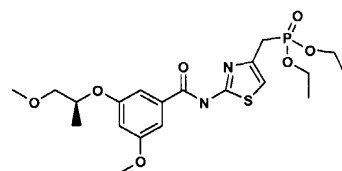


[1799]

[1800] DMF (0.48 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.038 g; 0.150 mmol)의 용액에 HOAT (0.020 g; 0.144 mmol), 부분 C 화합물 (0.040 g; 0.125 mmol), DIPEA (0.025 mL; 0.144 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.028 g; 0.144 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (27.6 mg; 40%)을 백색 고체로 수득하였다.

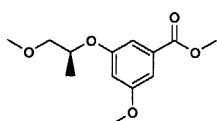
[1801]

[1802] 실시예 150



[1803]

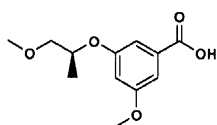
[1804] A.



[1805]

[1806] THF (2 mL) 중 실시예 149 부분 A 화합물 (100 mg; 0.549 mmol), R-(-)-1-메톡시-2-프로판올 (70 μL; 0.714 mmol) 및 중합체-결합된 PPh₃ (0.47 g; 1.43 mmol)의 0 °C 혼합물에 THF (0.20 mL) 중 DIAD (162 μL; 0.823 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 수지를 THF (2 x 4 mL)로 세정하고, 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 20분에 걸쳐 0 내지 45 % 용매 B의 연속 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (78 mg; 56%)을 무색 오일로 수득하였다.

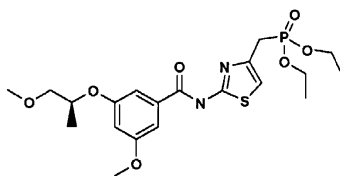
[1807] B.



[1808]

[1809] THF (0.39 mL), MeOH (0.39 mL) 및 H₂O (0.39 mL) 중 부분 A 화합물 (74 mg; 0.291 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (37 mg; 0.873 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, EtOAc (5 mL) 및 0.5 N 수성 HCl (5 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (68 mg; 97%)을 무색 시럽으로 수득하였다.

[1810] C.

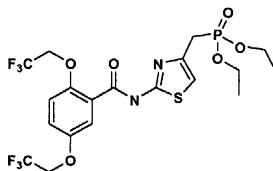


[1811]

[1812] DMF (0.52 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.041 g; 0.164 mmol)의 용액에 HOAT (0.087 g; 0.641 mmol), 부분 B 화합물 (0.033 g; 0.137 mmol) 및 DIPEA (0.028 mL; 0.158 mmol), 및 최종적으로 EDCI (0.030 g; 0.158 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5 μm 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 25 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (38.1 mg; 59%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

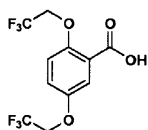
[1813]

[1814] 실시예 151



[1815]

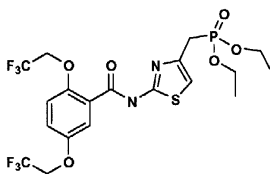
[1816] A.



[1817]

[1818] THF (2.49 mL) 및 물 (0.25 mL) 중 메틸 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조에이트 (0.029 g; 1.20 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.100 g; 0.301 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (0.0954 g; 99%)을 수득하였다.

[1819] B.



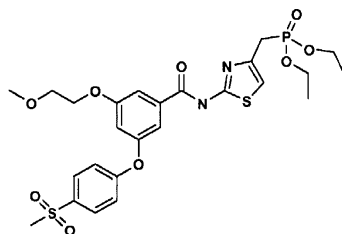
[1820]

[1821] DMF (0.476 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.029 g; 0.114 mmol)의 용액에 HOAT (0.015 g; 0.11 mmol), 부분 A 화합물 (0.030 g; 0.095 mmol), DIPEA (0.019 mL; 0.110 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.021 g; 0.110 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고

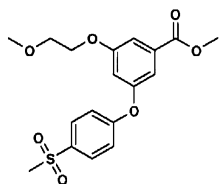
(MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (13.8 mg; 26%)을 백색 동결 건조물로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 551.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, J=7.15 Hz, 6 H), 3.23 (s, 1 H), 3.28 (s, 1 H), 3.94 - 4.10 (m, 4 H), 4.27 - 4.39 (m, J=7.88, 7.88, 7.88 Hz, 2 H), 4.46 - 4.58 (m, J=8.06, 8.06, 8.06 Hz, 2 H), 6.81 - 6.86 (m, J=3.30 Hz, 1 H), 6.93 - 6.98 (m, J=9.34 Hz, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, J=9.34, 3.30 Hz, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, J=3.30 Hz, 1 H).

실시예 152

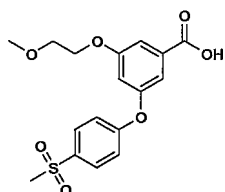


A.



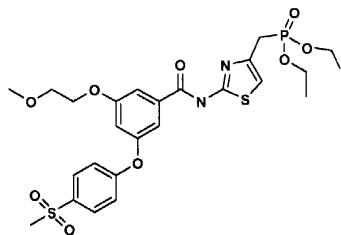
실시예 26 부분 A 화합물 (0.130 g; 0.403 mmol)에 톨루엔 (2.02 mL) 중 2-메톡시에탄올 (0.046 g; 0.605 mmol), 및 CH₂Cl₂ (1.1 mL) 중 실시예 97 부분 B 화합물 (0.248 g; 0.605 mmol)의 현탁액을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 50-60% 용매 B의 단계적 구배, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.157 g; 93%)을 수득하였다.

B.



THF (3.42 mL) 및 물 (0.342 mL) 중 부분 A 화합물 (0.157 g; 0.413 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.020 g; 0.827 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.166 g; 100%)을 수득하였다.

[1831] C.



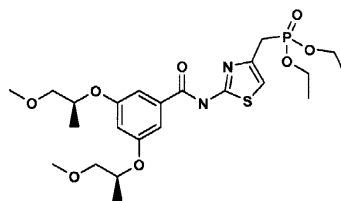
[1832]

[1833] DMF (0.542 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.033 g; 0.130 mmol)의 용액에 HOAT (0.017 g; 0.125 mmol), 부분 B 화합물 (0.040 g; 0.108 mmol), DIPEA (0.022 mL; 0.125 mmol) 및 최종적으로 EDCI (0.024 g; 0.125 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5 μm 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 mL/분, 12분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (34.4 mg; 51%)을 백색 동결 건조물로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 599.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, J=6.87 Hz, 6 H), 3.00 (s, 3 H), 3.24 (s, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 4.00 - 4.15 (m, 4 H), 4.18 - 4.28 (m, 2 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, J=3.30 Hz, 1 H), 7.04 - 7.12 (m, J=8.79 Hz, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, J=8.79 Hz, 2 H).

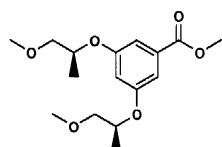
[1834]

[1835] 실시예 153



[1836]

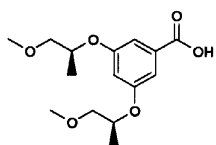
[1837] A.



[1838]

[1839] 메틸-3,5-디히드록시벤조에이트 (0.100 g; 0.595 mmol)에 톨루엔 (2.97 mL) 중 (R)-1-메톡시-프로판-2-올 (0.134 g; 1.487 mmol), 및 이어서 CH₂Cl₂ (2.72 mL) 중 실시예 97 부분 B 화합물 (0.610 g; 1.487 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 2일 동안, 및 이어서 45 °C에서 2일 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 N 수성 NaOH 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 10-20% 용매 B의 단계적 구매, 여기서 용매 A = 헥산 및 용매 B = EtOAc) 부분 A 화합물 (0.080 g; 40%)을 수득하였다.

[1840] B.



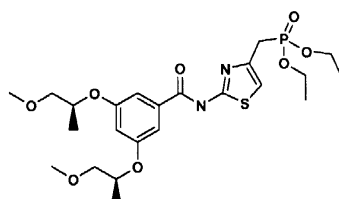
[1841]

[1842] THF (2.13 mL) 및 물 (0.213 mL) 중 부분 A 화합물 (0.080 g; 0.257 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.012 g; 0.514

mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 추가 당량의 LiOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.082 g; 100 %)을 수득하였다.

[1843]

C.



[1844]

[1845]

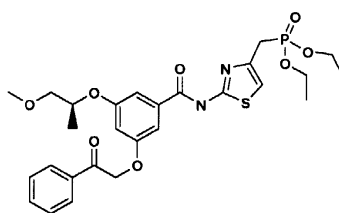
DMF (0.592 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (0.036 g; 0.142 mmol)의 용액에 HOAT (0.019 g; 0.136 mmol), 부분 B 화합물 (0.035 g; 0.118 mmol) 및 DIPEA (0.024 mL; 0.136 mmol), 최종적으로 EDCI (0.026 g; 0.136 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (28.2 mg; 45%)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[1846]

[M + H]⁺ = 531.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 - 1.29 (m, J=6.87, 6.87 Hz, 12 H), 3.28 (s, 1 H), 3.32 - 3.38 (m, 7 H), 3.44 - 3.56 (m, 4 H), 4.06 - 4.16 (m, 4 H), 4.64 - 4.73 (m, 2 H), 6.70 - 6.76 (m, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, J=3.85 Hz, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, J=2.20 Hz, 2 H).

[1847]

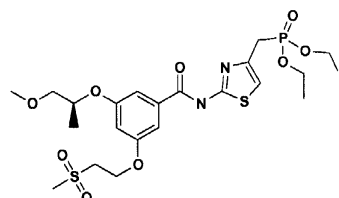
실시예 154



[1848]

[1849]

A.

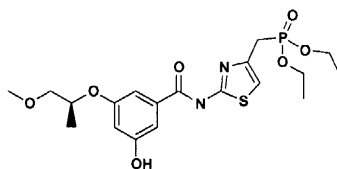


[1850]

[1851]

iPrOH (12.43 mL) 및 물 (6.22 mL) 중 실시예 134 화합물 (0.298 g; 0.560 mmol)의 용액에 옥손 (0.791 g; 1.287 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 여과하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 여액을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 A 화합물 (0.206 g; 38%)을 수득하였다.

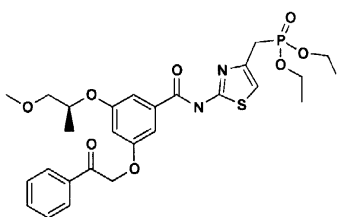
[1852] B.



[1853]

[1854] THF (1.03 mL) 및 물 (0.103 mL) 중 부분 A 화합물 (0.070 g; 0.125 mmol)의 용액에 LiOH.H₂O (0.006 g; 0.249 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 바이알 내 45 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 2당량의 LiOH.H₂O를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 20분 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 남은 수용액을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 pH < 2로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (0.082 g; 87%)을 수득하였다.

[1855] C.

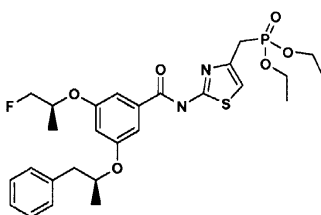


[1856]

[1857] NMP (0.146 mL) 중 부분 B 화합물 (0.020 g; 0.044 mmol)의 0 °C 용액에 THF (0.087 mL; 0.087 mmol) 중 1 M LiHMDS를 첨가하였다. 15분 후, 2-브로모-1-페닐에탄온 (0.017 g; 0.087 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (2x) 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 0 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (6.0 mg; 24%)을 황색 오일로 수득하였다.

[1858]

[1859] 실시예 155



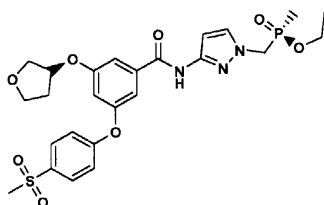
[1860]

[1861] 무수 CH₂Cl₂ (0.369 mL) 중 실시예 137 화합물 (0.021 g; 0.036 mmol)의 0 °C 용액에 DAST (0.005 mL; 0.036 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NaHCO₃을 조심스럽게 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 포화 수성 NaHCO₃ 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배하였다. 수성층을 CH₂Cl₂ (3x)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-5u 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 12분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 여기서 용매

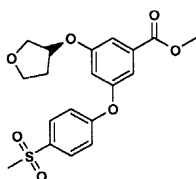
A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA)로 2회 정제하여 표제 화합물 (6.0 mg; 29 %)을 투명한 무색 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 565.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 - 1.32 (m, 12 H), 2.75 - 2.87 (m, *J*=13.74, 5.50 Hz, 2 H), 2.92 - 3.03 (m, *J*=13.74, 6.60 Hz, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.34 (s, 1 H), 4.06 - 4.17 (m, 4 H), 4.33 - 4.45 (m, 1 H), 4.45 - 4.57 (m, 1 H), 4.63 - 4.74 (m, 1 H), 4.74 - 4.87 (m, 1 H), 6.64 - 6.69 (m, *J*=2.20, 2.20 Hz, 1 H), 6.94 - 7.00 (m, *J*=3.30 Hz, 1 H), 7.12 - 7.24 (m, 5 H), 7.30 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H).

실시예 156

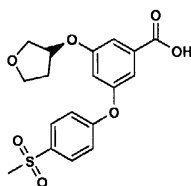


A.



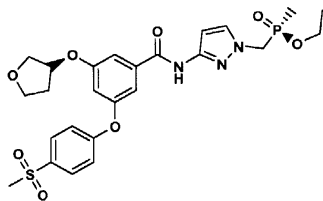
DCM (6 mL) 중 실시예 97 부분 B 화합물 (1.4 g, 3.5 mmol)의 현탁액에 톨루엔 (2 mL) 중 실시예 26 부분 A 화합물 (141 mg, 0.44 mmol) 및 (R)-(-)-3-히드록시테트라히드로푸란 (0.081 mL, 1.00 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, EtOAc (10 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 40 g, 100% 헥산/0% EtOAc 내지 0% 헥산/100% EtOAc의 19분 연속 구배) 부분 A 화합물 (254 mg, 148% 수율, Ph₃PO와 혼합됨)을 무색 오일로 제공하였다.

B.



THF (2 mL) 중 부분 A 화합물 (254 mg, 0.65 mmol)의 용액에 1 N 수성 NaOH (1 mL, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, EtOAc (6 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (0.5 mL)로 산성화하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 10분에 걸쳐 30 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 B 화합물 (90 mg, 37% 수율)을 무색 오일로 수득하였다.

[1871] C.

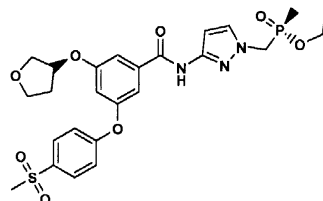


[1872]

[1873] DMF (1 mL) 중 부분 B 화합물 (25 mg, 0.066 mmol)의 용액에 실시예 60 부분 D2 아민 (26.8 mg, 0.13 mmol), EDCI (25.3 mg, 0.13 mmol), HOBT (20.2 mg, 0.13 mmol) 및 DIPEA (0.035 mL, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 유속 = 40 ml/분, 10분에 걸쳐 30 내지 100% 용매 B, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 바로 정제하여 표제 화합물 (24.6 mg, 66% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

[1874]

[1875] 실시예 157

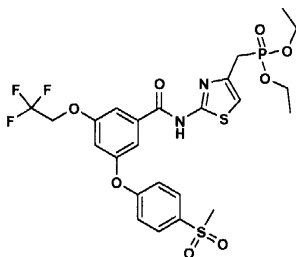


[1876]

[1877] 실시예 156에서 사용된 절차를 이용하여 실시예 60 부분 D1 아민으로부터 표제 화합물 (27.4 mg, 73.6% 수율; 백색 고체)을 합성하였다.

[1878]

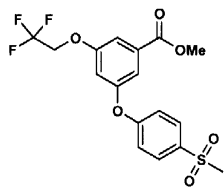
[1879] 실시예 158



[1880]

[1881]

A.



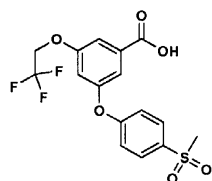
[1882]

[1883]

Ar하에 NMP (1.8 mL) 중 실시예 26 부분 A 화합물 (117.8 mg, 0.365 mmol)의 실온 용액에 Cs₂CO₃ (357 mg, 1.096 mmol)을 첨가한 후, 2,2,2-트리플루오로에틸 메탄술포네이트 (0.075 mL, 0.640 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 60 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 보다 많은 2,2,2-트리플루오로에틸 메탄술포네이트 (0.043 mL, 0.365 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 29시간 동안 80 °C로 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응물을 물로 희석하고, 1시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (2x)로 세척하고, 합한 수성층을 EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (12 g SiO₂, 0-10% EtOAc:CH₂Cl₂로 용리, 이어서 90% EtOAc로 플러싱) 부분 A 화합물 (44 mg, 29%)을 무색 오일로 수득하였다.

[1884]

B.



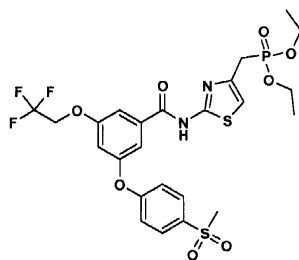
[1885]

[1886]

Ar하에 THF (0.8 mL) 및 MeOH (0.4 mL) 중 부분 A 에스테르 (44 mg, 0.109 mmol)의 실온 용액에 4 N 수성 LiOH·H₂O (0.2 mL, 0.800 mmol)를 첨가하였다. 즉시 침전물이 형성되었고, 반응물을 실온에서 6.5시간 동안 교반한 후, MeOH로 희석하고, 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물에 용해하고, 1 N 수성 HCl로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 산 (38.6 mg, 91%)을 무색 고체로 수득하였다.

[1887]

C.



[1888]

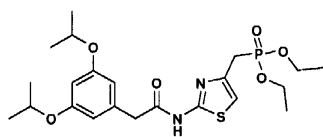
[1889]

Ar하에 CH₂Cl₂ (0.3 mL) 중 부분 B 산 (20 mg, 0.051 mmol)의 실온 현탁액에 HATU (36 mg, 0.095 mmol), 및 CH₂Cl₂ (0.3 mL) 중 실시예 13 부분 E 화합물 (18.6 mg, 0.074 mmol)의 용액, 및 이어서 DIPEA (0.036 mL, 0.205 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 42시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 5 μm 21.2 x 100 mm 컬럼, 220 nm에서 검출; 유속 = 20 ml/분; 10분에 걸쳐 50% A 내지 100% B의 연속 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 하나의 깨끗한 분획을 수득하였다. 목적하는 분획을 MeOH로 세척하면서 폴리머 랩 스트라토스피어스 TM SPE PL-HCO₃ MP SPE 수지 (500 mg)의 MeOH 처리된 카트리지에 통과시켰다. 여액을 진공에서 농축한 후, MeOH와 함께 수 회 공비혼합하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH에 용해하고, 고체를 여과 제거하고, 여액을 진공에서 농축하여 표제 화

합물 (14.8 mg, 46%)을 황갈색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 623.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (t, $J=7.15$ Hz, 6 H), 3.09 (s, 3 H), 3.46 (d, $J=21.5$ Hz, 2 H), 3.99 - 4.10 (m, 4 H), 4.48 (q, $J=7.70$ Hz, 2 H), 6.83 (d, $J=3.30$ Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.16 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ -73.66.

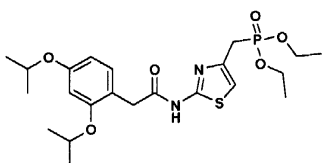
실시예 159



실시예 74의 합성에서 기재된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 표제 화합물 (20 mg, 51% 수율, 황색 오일)을 제조하였다.

$[M + H]^+ = 485.18$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.94 (1 H, d, $J=3.95$ Hz), 6.52 (2 H, d, $J=2.20$ Hz), 6.35 (1 H, t, $J=2.20$ Hz), 4.49 - 4.57 (2 H, m), 4.10 - 4.19 (4 H, m), 3.78 (2 H, s), 3.25 - 3.34 (2 H, m), 1.27 - 1.36 (18 H, m).

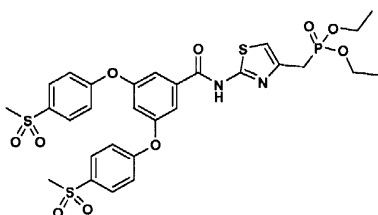
실시예 160



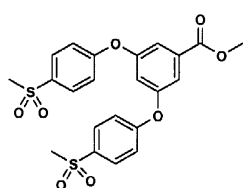
실시예 74의 합성에서 기재된 바와 동일한 일반 순서를 이용하여 표제 화합물 (15 mg, 45% 수율, 황색 오일)을 제조하였다.

$[M + H]^+ = 485.18$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (1 H, d, $J=8.79$ Hz), 6.88 (1 H, d, $J=3.95$ Hz), 6.41 - 6.46 (2 H, m), 4.47 - 4.57 (1 H, m), 4.07 - 4.17 (4 H, m), 3.75 (2 H, s), 3.24 - 3.34 (2 H, m), 1.23 - 1.37 (18 H, m).

실시예 161



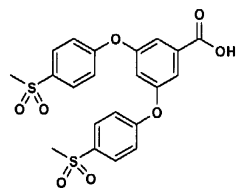
A.



건조 DMF (100 mL) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (2.5 g, 14.9 mmol), 1-플루오로-4-(메틸술포닐)벤젠 (5.18 g, 29.8 mmol) 및 무수 K_2CO_3 (8.23 g, 59.6 mmol)의 용액을 120 $^{\circ}C$ 에서 10시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 고체를 CH_2Cl_2 (100 mL)로 세척하고, 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 80 g; 40분에 걸쳐 100% hexan 내지 100% EtOAc의 연속 구배) 부분 A 화합물 (6.1

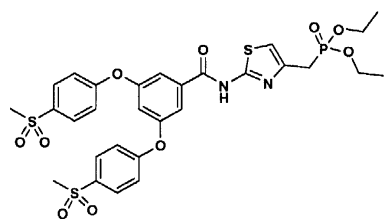
g, 86% 수율)을 백색 고체로 제공하였다. $[M + H]^+ = 477$.

B.



THF (10 mL)/H₂O (5 mL) 중 부분 A 화합물 (2.3 g, 4.83 mmol) 및 LiOH·H₂O (4.1 g, 97.5 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (2.2 g, 99% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. $[M - H] = 461$.

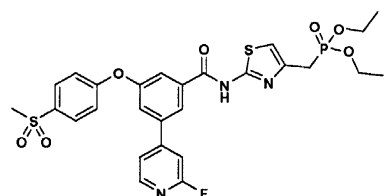
C.



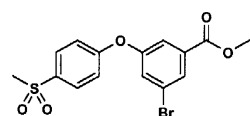
CH₂Cl₂ (3 mL) 중 부분 B 화합물 (50 mg, 0.11 mmol)의 현탁액에 실시예 13 부분 E 화합물 (27 mg, 0.11 mmol), Et₃N (30 μL, 0.22 mmol) 및 BOP (72 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반한 후, H₂O (1 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5 μm 30 x 250 mm 컬럼; 유속 = 25 mL/분, 30분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 40분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 65% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$[M + H]^+ = 695$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 7.65 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 7.09 (t, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.28 (d, *J*=22.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 1.28 (t, *J*=6.9 Hz, 6H).

실시예 162



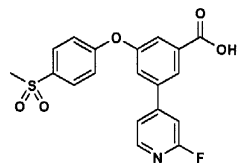
A.



건조 DMF (15 mL) 중 메틸 3-브로모-5-히드록시벤조에이트 (2.13 g, 9.21 mmol), 1-플루오로-4-(메틸sul포닐)벤젠 (1.93 g, 11.1 mmol) 및 무수 K₂CO₃ (2.55 g, 18.42 mmol)의 용액을 120 °C에서 20시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 고체를 CH₂Cl₂ (100 mL)로 세척하고, 합한 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물

을 크로마토그래피하여 (SiO₂; 80 g; 40분에 걸쳐 100% 헥산 내지 100% EtOAc의 연속 구배) 부분 A 화합물 (1.64 g, 48% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. [M - H]⁺ = 370.

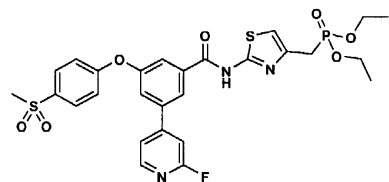
[1916] B.



[1917]

[1918] DME (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 부분 A 화합물 (124 mg, 0.322 mmol), 2-플루오로피리딘-4-일보론산 (54.4 mg, 0.386 mmol), K₂CO₃ (89 mg, 0.644 mmol) 및 (PPh₃)₄Pd⁰ (18.6 mg, 16 μmol)의 실온 용액을 N₂ 스트림하에 5분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 밀봉하고, 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer, 등록상표) 내 150 °C에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc (3 mL) 및 물 (3 mL) 사이에 분배하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5 μm 30 x 250 mm 컬럼; 유속 = 25 ml/분, 30분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 이어서 10분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 부분 B 화합물 (80 mg, 64%)을 백색 고체로 수득하였다. [M - H]⁺ = 386.

[1919] C.



[1920]

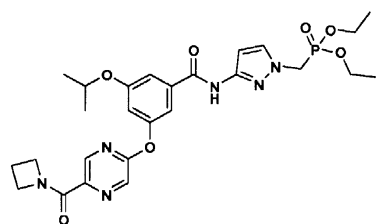
[1921] CH₂Cl₂ (2 mL) 중 부분 B 화합물 (20 mg, 0.052 mmol)의 현탁액에 실시예 13 부분 E 화합물 (13 mg, 0.052 mmol), Et₃N (11 μL, 0.077 mmol) 및 BOP (27.4 mg, 0.062 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반한 후, H₂O (1 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5 μm 30 x 250 mm 컬럼; 유속 = 25 ml/분, 30분에 걸쳐 20 내지 100% 용매, 40분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 용매 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)로 정제하여 표제 화합물 (27 mg, 84% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 620; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.32 – 8.29

(m, 2H), 8.0 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.85 – 7.82 (m, 2H), 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 4H), 3.37 (d, J=21.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.28 (t, J=6.8 Hz, 6H).

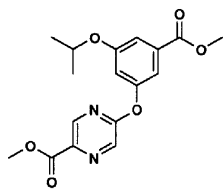
[1922]

[1923] 실시예 163



[1924]

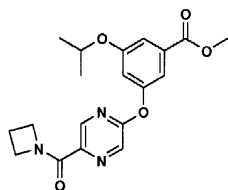
[1925] A.



[1926]

[1927] CH_3CN (20 mL) 중 메틸 3-히드록시-5-이소프로폭시벤조에이트 (문헌 [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15:2103]) (609 mg, 2.90 mmol), 메틸 5-클로로피라진-2-카복실레이트 (500 mg, 2.90 mmol) 및 K_2CO_3 (1.20 mg, 8.69 mmol)의 용액을 2시간 동안 Ar하에 80 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 40 g; 40분에 걸쳐 100% 헥산 내지 100% EtOAc의 연속 구배) 부분 A 화합물 (1.005 g, 100% 수율)을 무색 오일로 제공하였다. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 347$.

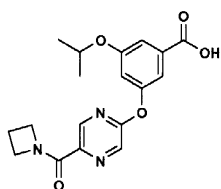
[1928] B.



[1929]

[1930] 부분 B 화합물 (1.005 g, 2.9 mmol), 아제티딘 히드로클로라이드 (326 mg, 3.48 mmol), Et_3N (0.485 mL, 3.48 mmol) 및 MgCl_2 (332 mg, 3.48 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 보다 많은 아제티딘 히드로클로라이드 (326 mg, 3.48 mmol), Et_3N (0.485 mL, 3.48 mmol) 및 MgCl_2 (332 mg, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 실온에서 30분 동안 교반한 후, 0 °C에서 밤새 저장하고, 이어서 CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2 ; 40 g; 40분에 걸쳐 100% 헥산 내지 100% EtOAc의 연속 구배) 부분 B 화합물 (267 mg, 25% 수율)을 무색 오일로 제공하였다. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 372$.

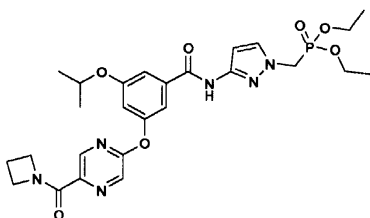
[1931] C.



[1932]

[1933] THF (4 mL)/ H_2O (4 mL) 중 부분 B 화합물 (267 mg, 0.72 mmol) 및 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (90 mg, 2.16 mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화한 후, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하여 부분 C 화합물 (200 mg, 78% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 358$.

[1934] D.



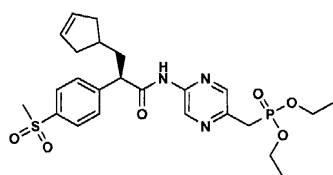
[1935]

[1936] CH_2Cl_2 (1.5 mL) 중 부분 C 화합물 (14 mg, 0.039 mmol)의 현탁액에 실시예 32 부분 A 화합물 (9.1 mg, 0.039 mmol), Et_3N (11 μL , 0.078 mmol) 및 BOP (34.7 mg, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, H_2O (1 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (YMC 역상 ODS-A-5u 30 x 250 mm 컬럼; 유속 = 25 mL/분, 30분에 걸쳐 20 내지 100% 용매 B, 40분 유지, 여기서 용매 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 및 용매 B = 90:10:0.1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)로 정제하여 표제 화합물 (9.5 mg, 43% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 573$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.70 – 7.62 (m, 3H), 4.44 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 4H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 1.35 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

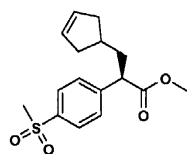
[1937]

[1938] 실시예 164



[1939]

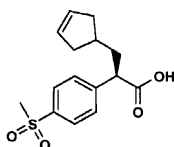
[1940] A.



[1941]

[1942] THF (5.1mL) 중 LDA (2.9 mL, 5.79 mmol, THF 중 2 N) 및 DMPU (1.75 mL, 5.79 mmol)의 -70°C 용액에 메틸 2-(4-(메틸술폰닐)페닐)아세테이트 (1.27 g, 5.55 mmol) (WO 00/58293호 참조)를 -65°C 미만의 온도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 반응물을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하고, 4-(요오도메틸)시클로헥센-1-엔 (1.38 g, 6.58 mmol)을 -60°C 미만의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C 에서 30분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙조에서 냉각하고, 포화 수성 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피하여 (SiO_2) 부분 A 화합물 (880 mg, 51% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

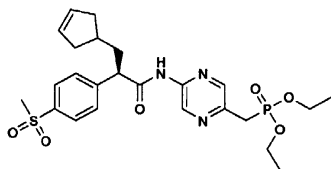
[1943] B.



[1944]

[1945] MeOH (8 mL) 및 THF (4 mL) 중 부분 A 화합물 (880 mg, 2.85 mmol)의 0°C 용액에 1 N 수성 NaOH (6 mL)를 첨가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 가온하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하고, 반응물을 물로 희석하고, 2 N 수성 HCl (5 mL)로 산성화하고, EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 부분 B 화합물 (830 mg, 96% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

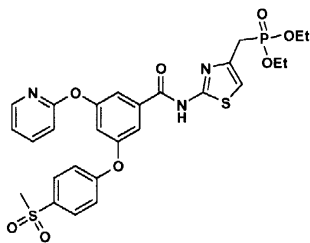
[1946] C.



[1947]

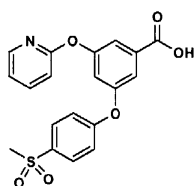
[1948] Ar하에 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 중 부분 B 화합물 (29.4 mg, 0.1 mmol)의 0 °C 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.065 mL, 0.13 mmol, CH_2Cl_2 중 2 M) 및 DMF (3 μL)를 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공에서 제거하였다. Ar하에 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 중 산 클로라이드 잔류물의 0 °C 용액에 CH_2Cl_2 (0.25 mL) 중 피리딘 (32.3 μL , 0.4 mmol)의 용액을 첨가한 후, 실시예 7 부분 B 화합물 (27 mg, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 0-10% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 바로 정제하였다. 목적하는 생성물 및 부분 B 산을 함께 용리하여 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 0.5 N 수성 HCl , 물, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (29 mg, 56% 수율)을 오일로 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.2$.

[1949] 실시예 165



[1950]

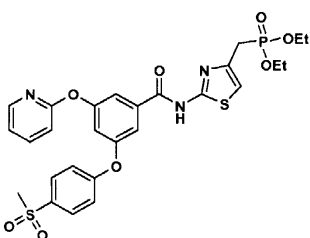
[1951] A.



[1952]

[1953] DMF (1 mL) 중 실시예 26 부분 A 화합물 (80 mg, 0.248 mmol)의 용액에 2-클로로피리딘 (0.047 mL, 0.496 mmol) 및 K_2CO_3 (103 mg, 0.745 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 °C에서 40시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 여액을 MeOH 로 희석한 후, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 mL/분; 10분에 걸쳐 80% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A=10% $\text{MeOH}/90\% \text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$ 및 B=90% $\text{MeOH}/10\% \text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$)로 정제하여 부분 A 화합물 (26 mg, 27%)을 백색 고체로 수득하였다.

[1954] B.



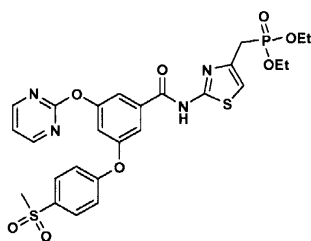
[1955]

[1956] DMF (1 mL) 중 부분 A 화합물 (26 mg, 0.067 mmol)의 용액에 실시예 13 부분 E 화합물 (33.8 mg, 0.135 mmol),

EDCI (25.9 mg, 0.135 mmol), HOBT (20.66 mg, 0.135 mmol) 및 DIPEA (0.035 mL, 0.202 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 10분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A=10% MeOH/90% H₂O/0.1% TFA 및 B=90% MeOH/10% H₂O/0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 26% 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

[M + H]⁺ = 618.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (1 H, d, J=4.95 Hz), 7.95 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.78 - 7.84 (2 H, m), 7.71 (1 H, s), 7.20 - 7.25 (3 H, m), 7.13 (1 H, dd, J=6.87, 4.67 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.25 Hz), 7.04 (1 H, d, J=3.85 Hz), 4.10 - 4.21 (4 H, m), 3.34 (2 H, d, J=21.44 Hz), 3.07 (3 H, s), 1.32 (6 H, t, J=6.87 Hz).

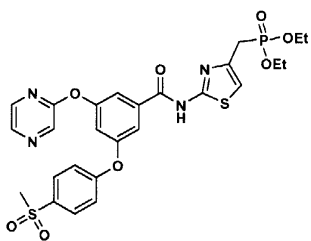
실시예 166



실시예 165의 합성에서 이용된 바와 동일한 일반 절차에 따라 2-클로로피리미딘으로부터 표제 화합물 (5 mg, 24% 수율, 황색 오일)을 제조하였다.

[M + H]⁺ = 619.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (2 H, d, J=4.95 Hz), 7.88 - 7.99 (3 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.27 - 7.28 (1 H, m), 7.24 (2 H, d, J=9.35 Hz), 7.15 (1 H, t, J=4.95 Hz), 7.05 (1 H, d, J=3.30 Hz), 4.11 - 4.21 (4 H, m), 3.34 (2 H, d, J=21.44 Hz), 3.08 (3 H, s), 1.32 (6 H, t, J=7.15 Hz).

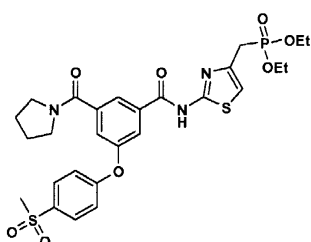
실시예 167



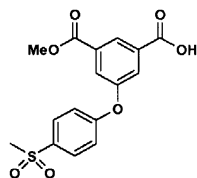
실시예 165의 합성에서 이용된 바와 동일한 일반 절차에 따라 2-클로로피라진으로부터 표제 화합물 (11.5 mg, 30% 수율, 황색 고체)을 제조하였다.

[M + H]⁺ = 619.3; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (1 H, s), 8.37 (1 H, d, J=2.75 Hz), 8.16 (1 H, s), 7.96 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.25 - 7.27 (1 H, m), 7.24 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.05 (1 H, d, J=3.85 Hz), 4.10 - 4.21 (4 H, m), 3.34 (2 H, d, J=21.44 Hz), 3.08 (3 H, s), 1.32 (6 H, t, J=6.87 Hz).

실시예 168



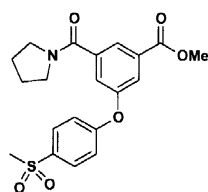
[1968] A.



[1969]

[1970] DMF (2 mL) 중 디메틸 5-히드록시이소프탈레이트 (198 mg, 0.942 mmol)의 용액에 1-플루오로-4-(메틸sul포닐)벤젠 (197 mg, 1.130 mmol) 및 K_2CO_3 (391 mg, 2.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 °C에서 41시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 여액을 MeOH로 희석한 후, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 10분에 걸쳐 80% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A=10% MeOH/90% H_2O /0.1% TFA 및 B=90% MeOH/10% H_2O /0.1% TFA)로 정제하여 부분 A 화합물 (176 mg, 53% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. $[M+H]^+ = 351.2$.

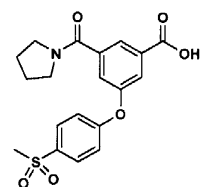
[1971] B.



[1972]

[1973] CH_2Cl_2 (1.0 mL) 중 부분 A 화합물 (85 mg, 0.243 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.243 mL, 0.485 mmol) 및 DMF (5.64 μ L, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 조질의 산 클로라이드를 THF (1.0 mL)에 용해하고, 피롤리딘 (0.041 mL, 0.485 mmol) 및 피리딘 (0.059 mL, 0.728 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, EtOAc (10 mL)로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 10분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A=10% MeOH/90% H_2O /0.1% TFA 및 B=90% MeOH/10% H_2O /0.1% TFA)로 정제하여 부분 B 화합물 (93 mg, 95% 수율)을 무색 오일로 제공하였다. $[M+H]^+ = 404.3$.

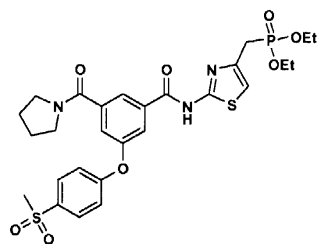
[1974] C.



[1975]

[1976] THF (1 mL) 중 부분 B 화합물 (8.5 mg, 0.021 mmol)의 용액에 1 N 수성 NaOH (0.063 mL, 0.063 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, EtOAc (6 mL)로 희석하고, 1 N 수성 HCl (0.050 mL)로 산성화하고, 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하여 조질의 부분 C 화합물 (10 mg)을 백색 고체로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. $[M+H]^+ = 390.2$.

[1977] D.



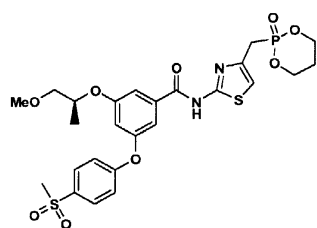
[1978]

[1979] DMF (1 mL) 중 부분 C 화합물 (10 mg, 0.026 mmol)의 용액에 실시예 13 부분 E 화합물 (12.9 mg, 0.051 mmol), EDCI (9.9 mg, 0.051 mmol), HOBt (7.9 mg, 0.051 mmol) 및 DIPEA (0.013 mL, 0.077 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반한 후, 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 AXIA 30 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속=40 ml/분; 10분에 걸쳐 70% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A=10% MeOH/90% H₂O/0.1% TFA 및 B=90% MeOH/10% H₂O/0.1% TFA)로 바로 정제하여 표제 화합물 (3 mg, 2 단계에 걸쳐 23% 수율)을 백색 고체로 제공하였다.

$[M+H]^+ = 622.3$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (1 H, s), 7.89 - 8.00 (3 H, m), 7.55 (1 H, s), 7.19 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=3.30 Hz), 4.05 - 4.23 (4 H, m), 3.50 - 3.74 (4 H, m), 3.35 (2 H, d, *J*=21.44 Hz), 3.09 (3 H, s), 1.85 - 2.04 (4 H, m), 1.32 (6 H, t, *J*=7.15 Hz).

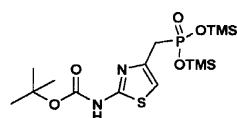
[1980]

[1981] 실시예 169



[1982]

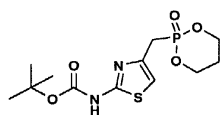
[1983] A.



[1984]

[1985] 실온에서 Ar하에 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 실시예 13 부분 A 화합물 (377 mg, 1.08 mmol)의 용액에 TMSBr (0.307 mL, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 철저히 건조 조건하에 진공에서 농축하여 부분 A 화합물을 무색 오일로 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1986] B.

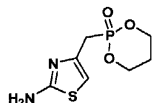


[1987]

[1988] 건조 CH₂Cl₂ (5 mL; CaCl₂-충전된 건조 튜브에 의해 대기로부터 보호됨) 중 부분 A 화합물의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.207 mL, 2.37 mmol) 및 DMF (8 μL, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 상당량의 포음이 관찰되었고, 결국 베이지색 침전물이 형성되었다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 THF (12 mL)에 용해하고, Ar하에 -65 °C로 냉각하였다. 상기 슬러리에 MeCN (6 mL) 중 1,3-프로판디올 (0.086 mL, 1.18 mmol)의 용액을 2분에 걸쳐 첨가하고, -65 °C에서 5분 동안 교반하였다. 피리딘 (0.183 mL, 2.26 mmol)을 1분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 5% 수성 NaHSO₄ (각각 25 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서

농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 21.2 x 100 mm 컬럼; 254 nm에서 검출; 유속 = 20 ml/분; 10분에 걸쳐 0% A 내지 100% B의 연속 구배, 여기서 A=10% MeCN/90% H₂O/0.1% TFA 및 B=90% MeCN/10% H₂O/0.1% TFA)로 정제하여 부분 B 화합물 (71 mg, 20% 수율)을 백색 비정질 고체로 제공하였다. $[M+H]^+ = 335$.

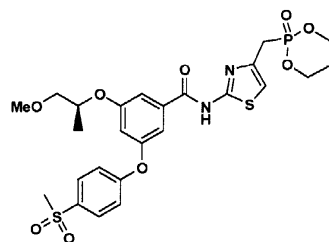
[1989] C.



[1990]

[1991] 실온에서 건조 CH₂Cl₂ (2 mL; CaCl₂-충전된 건조 튜브에 의해 대기로부터 보호됨) 중 부분 B 화합물 (71 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH에 용해하고, MeOH를 사용하는 스트라토스피어스 (상표명) SPE PL-HCO₃ MP 이온 교환 카트리지를 (0.9 meq 용량)를 통해 용리하였다. 진공에서 용리액을 농축하여 부분 C 화합물을 백색 비정질 고체로 제공하였다 (43 mg, 86% 수율). $[M+H]^+ = 235$.

[1992] D.



[1993]

[1994] Ar하에 실온에서 CH₂Cl₂ (2 mL) 중 실시예 26C 화합물 (69 mg, 0.18 mmol)의 교반 슬러리에 HOAt (25 mg, 0.18 mmol) 및 EDC (35 mg, 0.18 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 투명 용액이 5분 이내에 형성되었다. 30분 후, 상기 용액을 Ar하에 실온에서 THF (2 mL) 중 부분 C 화합물의 슬러리, 및 이어서 iPr₂NEt (0.016 mL, 0.43 mmol) 및 DMAP (2.6 mg, 0.02 mmol)에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 분석 HPLC 결과, 생성물이 형성되지 않은 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 건조 MeCN (3 mL)에 용해한 후, Ar하에 환류 온도로 가열하여 용액을 형성하였다. 환류 온도에서 2시간 후, 분석 HPLC 결과 거의 모든 아민이 소비된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃ (각각 20 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 염수, 수성 10% NaHSO₃으로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 오일성 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 21.2 x 100 mm 컬럼; 220 nm에서 검출; 유속 = 20 ml/분; 10분에 걸쳐 0% A 내지 100% B 연속 구배, 여기서 A = 10% MeCN/90% H₂O/0.1% TFA 및 B = 90% MeCN/10% H₂O/0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 28% 수율)을 백색 비정질 고체로 수득하였다.

$$[M+H]^+ = 597. \text{ } ^1\text{H}$$

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (2 H, d, $J=7.1$ Hz), 7.59 (1 H, s), 7.42 (1 H, s), 7.17 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 6.85 (2 H, m), 4.73 (1 H, m), 4.35 (2 H, m), 4.12 (2 H, m), 3.66-3.51 (3 H, m), 3.41 (3 H, s), 3.07 (3 H, s), 1.92-1.72 (2 H, m), 1.34 (3 H, d, $J=6.0$ Hz).

[1995]

[1996] **글루코키나제 활성화에 대한 분석**

[1997] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 글루코키나제를 활성화시킨다. 글루코키나제를 활성화시키는 것에 대해 본 발명의 화학식 I의 화합물을 시험하는 데 이용될 수 있는 분석은 미국 특허 제6,320,050호, 동 제6,384,200호 및 동 제6,610,846호, WO 2004/052869호, 및 문헌 [Castellano, A.L., Dong, H., Fyfe, M.C.T., Gardner, L.S., Kamikozawa, Y. et al. (2005) "Glucokinase activating ureas", Bioorg. Med. Chem. Letters, 15:1501-1504] 및 [Grimsby, J., Sarabu, R., Corbett, W.L., Haynes, N-E., Bizzarro, F.T., Coffey, J.W., Guertin, K.R., Hilliard, D.W., Kester, R.F., Mahaney, P.E., Marcus, L., Qi, L., Spence, C.L., Tengi, J., Magnuson,

M.A., Chu, C.A., Dvoroziak, M.T., Matschinsky, F.M., Grippo, J.F. (2003) "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy", Science, 301:370-373]에 개시되어 있는 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.

[1998] 일반적으로, 본 발명의 화합물, 예컨대 하기 실시예에 개시되어 있는 특정 화합물은 100 μ M, 바람직하게는 10 μ M, 보다 바람직하게는 1 μ M과 동일하거나 또는 보다 효과적인 농도에서 글루코키나제의 활성을 향상시키는 것으로 확인되었고, 이로써 본 발명의 화합물은 특히 효과적인 글루코키나제 활성 강화제인 것으로 입증되었다. EC₅₀ (완전 활성화의 50%에 도달하는 농도) 및/또는 배경값 초과 최대 활성화%로서 효능을 계산 및 표현할 수 있고, 이는 상기 기재된 분석 시스템을 이용하여 측정된 활성을 나타낸다.

[1999] **분석 및 생물학적 데이터**

[2000] 실시예에 기재된 화합물을 포함한 본 발명의 화학식 I의 화합물을 하기 분석에서 시험하였고, 이들은 글루코키나제의 활성화제인 것으로 나타났다.

[2001] **글루코키나제 직렬식(Tandem) 효소 분석**

[2002] 인간 글루코키나제 (GK), ATP 및 글루코스를 불연속 시간 동안 인큐베이션한 후, EDTA (에틸렌디아민 테트라-아세트산)로 켄칭하여 GK의 효소 활성을 측정하였다. 이어서, 글루코스-6-포스페이트 (G6P) 데히드로게나제를 이용한 검출 분석을 수행하고, 405 nm의 파장에서 티오NAD (티오-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드)의 티오NADH (티오-디히드로니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드)로의 전환을 측정함으로써 생성물 G6P의 상대량을 측정하였다. 이러한 '연결되지 않은' 효소 반응을 GK '직렬식' 분석으로 나타낸다. 화합물에 의한 GK의 활성화를 상기 분석을 이용하여 평가할 수 있다. 하기 기재된 GK 직렬식 분석 프로토콜은 5 및 12 mM 글루코스에서 0 내지 100 μ M의 활성화제 화합물 농도 범위를 이용하여 수행되었다. 인간 전장 글루코키나제 (GK, 15 nM)를 투명한 바닥의 384웰 흑색 미량역가 플레이트에서 5 또는 12 mM 글루코스와 함께 인큐베이션하였다. GK 반응을 개시하기 위해서, 마그네슘-ATP (최종 농도 3 mM)를 완충액 (25 mM HEPES 완충액의 최종 완충액 조건, pH 7.1, 1 mM 디티오프레이트 및 5% DMSO 함유) 내 GK에 첨가하였다. 총 반응 부피는 20 μ L였다. 10분 동안 반응을 진행시킨 후, 5 μ L EDTA (최종 45 mM)로 켄칭하였다. 이어서, 검출 반응물의 구성 성분, 티오NAD 및 G6PDH (글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제) (각각 최종 농도 650 μ M 및 3.33 단위)를 25 μ L의 부피로 함께 첨가하였다 (총 부피 50 μ L). 스펙트럼맥스 플러스(Spectramax Plus) 384 흡광도 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이스(Molecular Devices)) 상 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. 흡광도를 판독하고, 글루코스-6-포스페이트 배경값을 감한 후, 대조 활성%로 활성화를 계산하였다. 대조 활성은 비히클 (DMSO)의 존재하에 GK를 사용하고, 글루코스-6-포스페이트 배경값을 감하여 측정되었다. 글루코스-6-포스페이트 배경값은 ATP로 반응을 개시하기 전에 EDTA로 GK를 미리 켄칭하여 측정되었다.

[2003] **인간 GK의 발현 및 정제**

[2004] 무크티아르(Mookhtiar) 등 (1)에 의해 기재된 바와 같이, 전장 인간 간성 GK (태그되지 않음)를 25 °C에서 BL21 STAR (DE3)pLysS 세포 (인비트로젠(Invitrogen))에서 발현하였다. 약간의 변형과 함께 본질적으로 레인지 (2)에 의해 기재된 바와 같이, 단백질을 정제하였다. 요약하면, 동결 및 해동을 3사이클 수행하여 세포 펠렛을 용해하고, 정화를 위해 15,000 g에서 원심분리하고, 40-65% (NH₄)₂SO₄로 침전시켰다. 생성된 펠렛을 완충액에 재현탁하고, 투석하고, Q-세파로스(Q-Sepharose, 시그마(Sigma)) 컬럼에 바로 적용한 후, 선형 100-600 mM KCl 구배로 용리하였다. GK 함유 분획을 풀링하고, 25 mM Hepes pH 7.2/1 mM MgCl₂/1 mM EDTA/0.1 M KCl/1 mM DTT에 대해 밤새 투석하고, 이어서 10% 글리세롤이 첨가된 동일한 완충액으로 다시 투석하였다.

[2005] **참조 문헌**

1. Mookhtiar, K.A., Kalinowski, S.S., Brown, K.S., Tsay, Y.H., Smith-Monroy, C., and Robinson, G.W. (1996) "Heterologous expression and characterization of rat liver glucokinase regulatory protein", *Diabetes*, 45:1670-1677.
2. Lange, A.J., Xu, L.Z., Van Poelwijk, F., Lin, K., Granner, D.K., and Pilgis, S.J. (1991) "Expression and site-directed mutagenesis of hepatic glucokinase", *Biochem. J.*, 277:159-163.

[2006]

[2007] 선택된 실시예에 대한 생물학적 데이터를 하기 표에 나타내었다.

[2008]

실시예 번호	12 mM 글루코스에서 인간 글루코키나제를 이용한 EC ₅₀ (nM)
169	9
51	15
82	18
137	21
50	22
122	23
145	24
33	26
37	34
163	38
54	49
32	65
29	98
148	178
22	402
112	428
113	437
139	467
116	469
134	476
84	492
56	534
44	564

[2009] 다른 실시예의 경우, EC₅₀ 값을 활성화 곡선으로부터 계산할 수 없어 일부 선택된 실시예에 대한 최대 활성화 데이터 (기저 활성화의 %로 표현함)를 하기 표에 나타내었다.

[2010]

실시예 번호	12 mM 글루코스에서 인간 글루코키나제의 최대 활성화 (%)
121	126%
65	162%
35	133%
79	133%
86	141%
123	135%
74	142%
23	150%

[2011] 생체내 연구: 경구 글루코스 내성 시험 (OGTT)

[2012]

실험 전 26주 동안 고지방 식이 (지방으로부터 60% kcal)가 공급된 수컷 DIO (식이-유도 비만) C57BL/6J 마우스에서 경구 글루코스 내성 시험을 수행하였다. 상기 마우스를 실험에 사용하기 전에 암새 절식시켰다. 시험 화합물 또는 비히클 [1) 40% PEG 400 + 10% 크레모포르 + 50% 물, 또는 2) 10% 디메틸 아세트아미드 + 10% 에탄올 + 10% 크레모포르 + 70% 물]을 경구 제공하고, 60분 후에 글루코스 용액을 체중 1 kg 당 2 g의 투여량으로 경구 투여하였다 (경구 글루코스 내성 시험; OGTT). 글루코스 투여 전 및 투여 후 다양한 시점에 얻은 테일-블레드(tail-bled) 샘플로부터 혈액 글루코스 수준을 측정하였다 (2시간의 시간 과정). 혈액 글루코스의 시간 곡선이 생성되었고, 기저로부터 0 내지 120분 동안의 곡선하 면적 (ΔAUC) 변화를 계산하였다 (글루코스 투

여 시간이 0시간임).

[2013] 하기 표의 실시예는 상기 기재된 DIO 마우스에서의 OGTT 시험에서 글루코스 AUC 값을 감소시켰다.

[2014]

실시예 번호	30 mg/kg 투여량에서 글루코스 AUC의 감소
37	88%
148	60%
145	71%
54	68-82%
29	66-78%
44	62-80%
32	30 $\mu\text{mol/kg}$ 에서 79%
82	10 $\mu\text{mol/kg}$ 에서 44%