



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0090553
(43) 공개일자 2022년06월29일

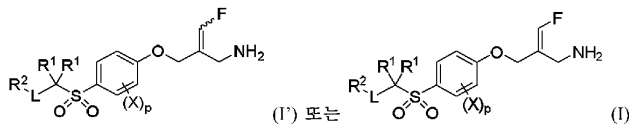
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 319/12 (2006.01) *A61K 31/351* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01) *C07C 317/32* (2006.01)
C07C 317/40 (2006.01) *C07C 317/44* (2006.01)
C07D 309/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 319/12 (2013.01)
A61K 31/351 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7017566
(22) 출원일자(국제) 2020년10월28일
 심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월25일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/124381
(87) 국제공개번호 WO 2021/083209
 국제공개일자 2021년05월06일
- (30) 우선권주장
 PCT/CN2019/113957 2019년10월29일 중국(CN)
 PCT/CN2020/087022 2020년04월26일 중국(CN)
- (71) 출원인
 에코진 (상하이) 컴퍼니, 리미티드
 중국 200120 상하이 푸둥 아이디셴 로드 326 룸 402에이
- (72) 발명자
 쉐, 자이팡
 중국 200120 상하이 푸둥 쉬젠 로드 385-73 룸 402
 셴, 웨펑
 중국 200120 상하이 푸둥 이펑 로드 55-1 룸 202
 슈, 칭
 중국 200120 상하이 푸둥 향터우 로드 988-108 룸 101
- (74) 대리인
 양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 SSAO 억제제 및 그의 용도

(57) 요약

SSAO의 활성을 조정하는 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 전구 약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 SSAO가 역할을 하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.



(52) CPC특허분류

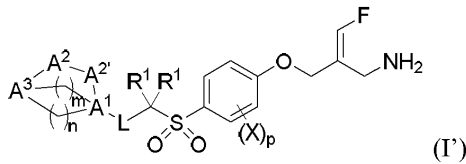
A61K 31/357 (2013.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07C 317/22 (2013.01)
C07C 317/32 (2013.01)
C07C 317/40 (2013.01)
C07C 317/44 (2013.01)
C07D 309/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체:



여기서

각각의 X는 독립적으로 Cl 또는 F이고;

p는 0, 1, 2, 또는 3이고;

L은 부재하거나, 또는 -O-, (C₁-C₄) 알킬렌, 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌, -O-(C₁-C₄) 알킬렌, 치환된 -O-(C₁-C₄) 알킬렌, (C₁-C₄) 알킬렌-O-, 또는 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌-O-이고, 여기서 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌, 치환된 -O-(C₁-C₄) 알킬렌, 또는 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌-O-는 1개 이상의 L¹로 치환되고;

각각의 L¹은 독립적으로 (C₁-C₄) 알킬, F, 또는 CF₃이거나; 또는 2개의 L¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리를 형성하고;

각각의 R¹은 독립적으로 H, F, 메틸, 에틸, 또는 CF₃이고;

R²는 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 치환된 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, NR³C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴, 페닐, (C₃-C₈) 시클로알킬, 1 또는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴, 또는 1 또는 2개의 5- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환되고;

R³은 H, 메틸 또는 에틸이고;

R⁴는 (C₁-C₄) 알킬 또는 1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬이거나; 또는

R³ 및 R⁴는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고;

각각의 R⁵는 독립적으로 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, 히드록시, 시아노, 옥소, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, NR³C(O)R⁷, NR³S(O)₂R⁴, S(O)₂R⁴, 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 치환된 (C₁-C₄) 알킬, 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 또는 1 또는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 헤테로시클릴이거나; 또는 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 5-원 포화 또는 5- 또는 6-원 방향족 고리를 형성하고;

각각의 R⁶은 독립적으로 NR³C(O)R⁷ 또는 C(O)NR³R⁷이고;

각각의 R⁷은 독립적으로

OH, (C₁-C₄) 알콕시, 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, CF₃, F 또는 (C₃-C₁₀) 시클로알킬,

1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 또는

1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 페닐

이고;

각각의 R^{7'}는 독립적으로 H, 메틸, 또는 에틸이거나; 또는

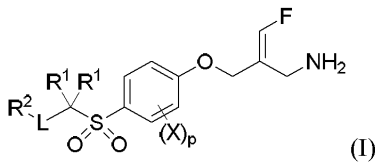
R⁷ 및 R^{7'}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나; 또는

R³ 및 R⁷은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고;

각각의 R⁸은 독립적으로 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, CF₃, OH, 또는 F이다.

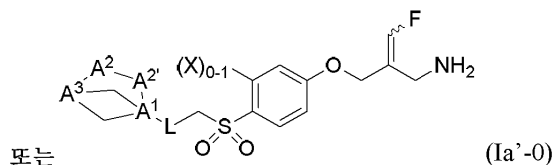
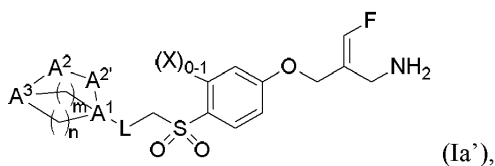
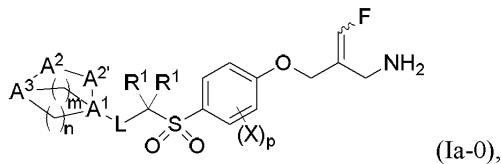
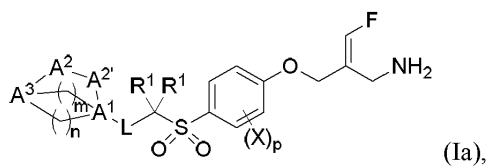
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체인 화합물.



청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (Ia), (Ia-0), (Ia'), 또는 (Ia'-0)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체인 화합물:



여기서

A^1 은 N 또는 CR^5 이고;

R^5 '는 H, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록시 또는 시아노이고;

A^2 및 $A^{2'}$ 는 각각 독립적으로 부재하거나, 또는 CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 또는 O이며, 단 A^2 및 $A^{2'}$ 중 적어도 1개는 부재하지 않고, $A^2-A^{2'}$ 는 O-O, O-NH, O- NR^5 , NH-O, NH-NH, NH- NR^5 , NR^5-O , NR^5-NH 또는 NR^5-NR^5 가 아니고;

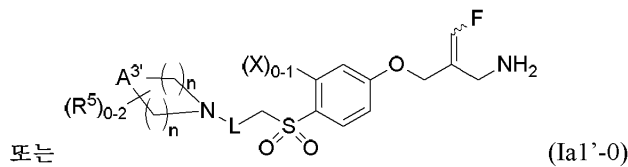
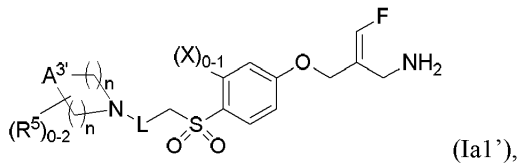
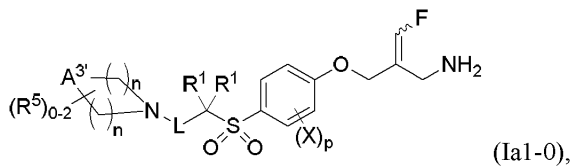
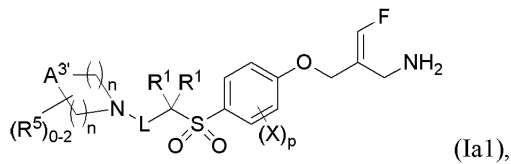
A^3 은 m이 0인 경우에 CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 또는 O이거나, 또는 m이 1 또는 2인 경우에 CH 또는 CR^5 이며, 단 A^2-A^3 은 O-O, O-NH, O- NR^5 , NH-O, NH-NH, NH- NR^5 , NR^5-O , NR^5-NH 또는 NR^5-NR^5 가 아니고;

m은 0, 1 또는 2이고;

n은 1 또는 2이다.

청구항 4

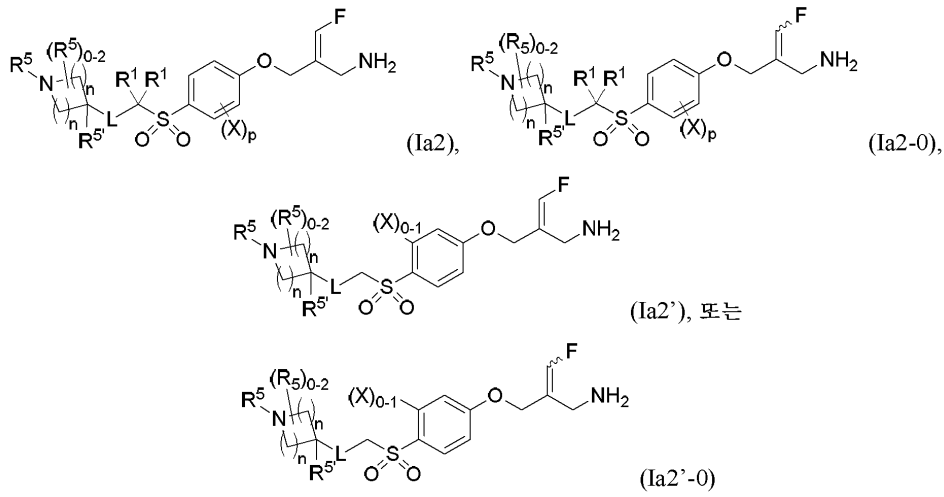
제3항에 있어서, 화학식 (Ia1), (Ia1-0), (Ia1') 또는 (Ia1'-0)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체인 화합물:



여기서 $A^{3'}$ 는 CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, NH, NR^5 , 또는 O이다.

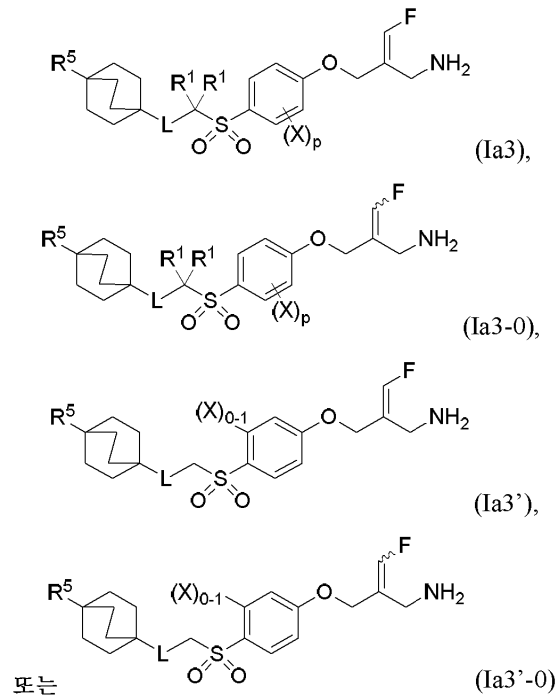
청구항 5

제3항에 있어서, 화학식 (Ia2), (Ia2-0), (Ia2'), 또는 (Ia2'-0)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체인 화합물.



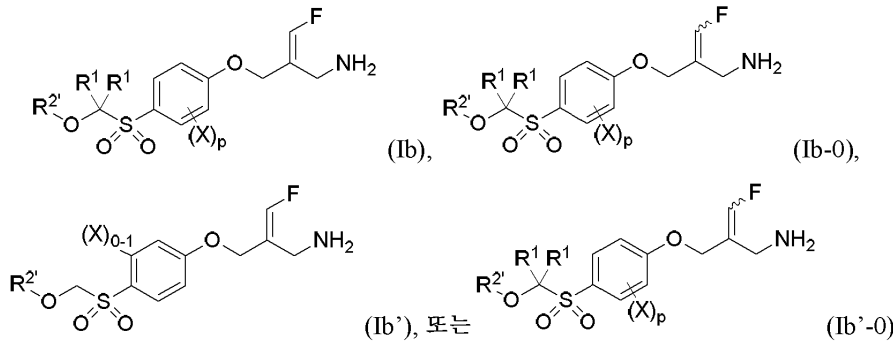
청구항 6

제3항에 있어서, 화학식 (Ia3), (Ia3-0), (Ia3'), (Ia3'-0)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체인 화합물.



청구항 7

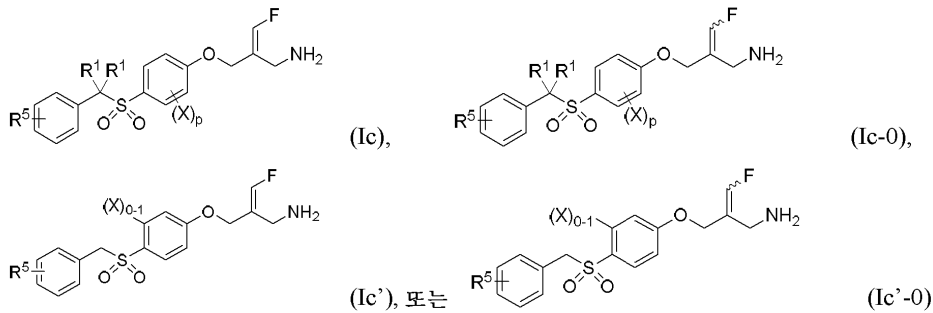
제1항에 있어서, 화학식 (Ib), (Ib-0), (Ib') 또는 (Ib'-0)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체인 화합물:



여기서 $R^{2'}$ 는 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 치환된 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, NR³C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴, 또는 1 또는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴은 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된다.

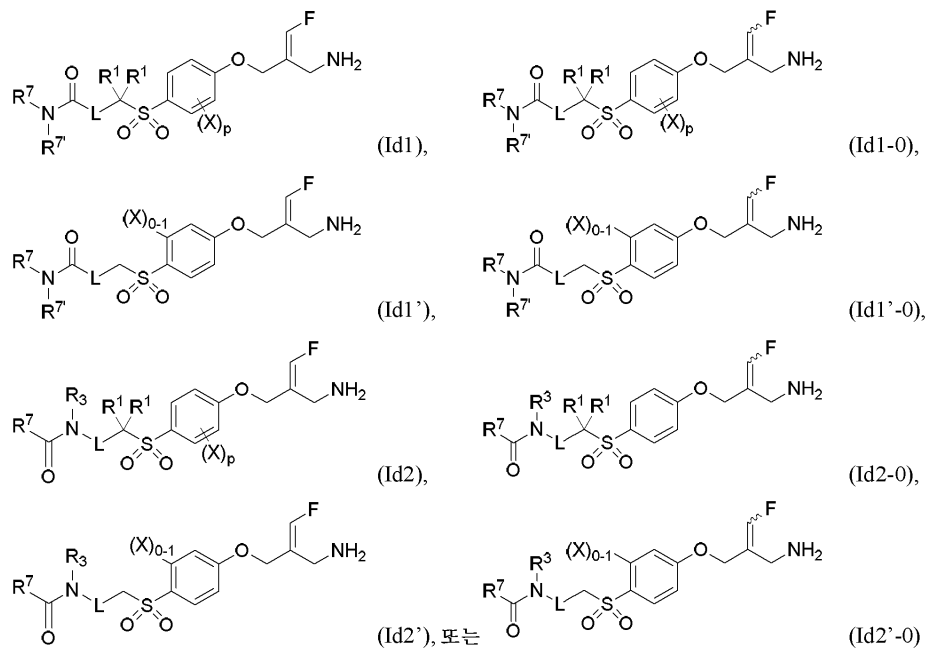
청구항 8

제1항에 있어서, 화학식 (Ic), (Ic-0), (Ic') 또는 (Ic'-0)을 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체인 화합물.



청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 (Id1), (Id1-0), (Id1'), (Id1'-0), (Id2), (Id2-0), (Id2'), 또는 (Id2'-0)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체인 화합물.



청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, L이 부재하거나, 또는 -O-, (C₁-C₄) 알킬렌, 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌, (C₁-C₄) 알킬렌-O-, 또는 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌-O-인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L이 부재하거나, 또는 -O-, (C₁-C₂) 알킬렌, 치환된 (C₁-C₂) 알킬렌, (C₁-C₂) 알킬렌-O-, 또는 치환된 (C₁-C₂) 알킬렌-O-인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, L이 부재하거나 또는 -O-인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L¹이 독립적으로 (C₁-C₄) 알킬, F, 또는 CF₃인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L¹이 독립적으로 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 L¹이 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R¹이 H인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R¹이 독립적으로 F, 메틸, 에틸, 또는 CF₃인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 치환된 (C₁-C₄) 알킬인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 (C₁-C₄) 알콕시인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 NR³C(O)R⁴ 또는 C(O)NR³R⁴인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 22

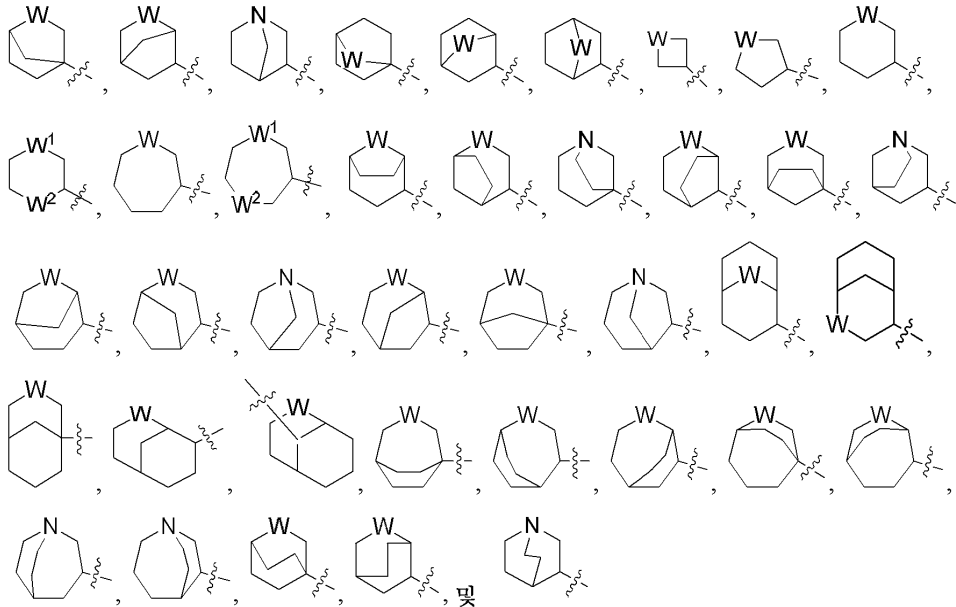
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 (C₃-C₈) 시클로알킬인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제17항 및 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 하기로부터 선택된 헤테로시클릴이며:



여기서 W, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, O, S, NH 또는 NR^5 이고, 이들 각각은 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{2'}$ 가 1개 이상의 (C_1-C_4) 알콕시로 치환된 (C_1-C_4) 알킬인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{2'}$ 가 (C_1-C_4) 알콕시인 화합물.

청구항 28

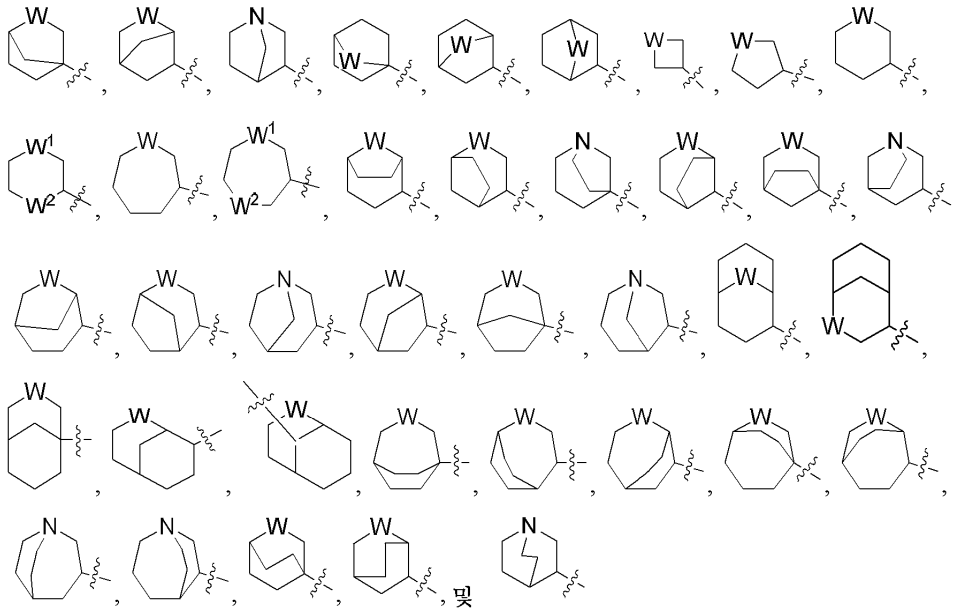
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{2'}$ 가 $NR^3C(O)R^4$ 또는 $C(O)NR^3R^4$ 인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{2'}$ 가 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제17항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{2'}$ 가 하기로부터 선택된 헤테로시클릴이며:



여기서 W, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, O, S, NH 또는 NR^5 이고, 이들 각각은 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 (C_3 - C_{10}) 시클로알킬인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 가 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^5 가 (C_1 - C_4) 알킬, (C_1 - C_4) 알콕시, 히드록시, 시아노, 옥소, $C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^{7'}$, $NR^3C(O)R^7$, $NR^3S(O)_2R^4$, $S(O)_2R^4$, 또는 1개 이상의 히드록시 또는 R^6 으로 치환된 (C_1 - C_4) 알킬인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R⁵가 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, 히드록시, 시아노, 옥소, 또는 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 치환된 (C₁-C₄) 알킬인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R⁵가 메틸, 메톡시, 히드록시 또는 시아노인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R⁵가 C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, NR³C(O)R⁷, NR³S(O)₂R⁴, 또는 S(O)₂R⁴인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제35항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R⁵가 C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, 또는 NR³C(O)R⁷인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R⁵가 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 또는 1 또는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 2개의 R⁵가 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 5-원 포화 또는 5- 또는 6-원 방향족 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 2개의 R⁵가 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 페닐 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 2개의 R⁵가 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 5-원 포화 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5'}가 H인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5'}가 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, 히드록시 또는 시아노인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R⁶이 NR³C(O)R⁷인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^6 이 $C(O)NR^3R^7$ 인 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^7 이 (C_1-C_4) 알콕시, 1개 이상의 (C_1-C_4) 알콕시로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, CF_3 , F 또는 (C_3-C_{10}) 시클로알킬인 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^7 이 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^7 이 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 시클로알킬인 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^7 이 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 및 $R^{7'}$ 가 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제30항, 제32항 및 제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^7 이 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R^8 이 (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시인 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, p가 0 또는 1인 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, p가 0인 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1인 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, X가 F인 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, X가 Cl인 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0, 1, 또는 2인 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물.

청구항 62

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, m이 2인 화합물.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1 또는 2인 화합물.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인 화합물.

청구항 67

제1항에 있어서, 표 1로부터 선택된 화합물.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 69

SSAO의 조절을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, SSAO를 조절하는 방법.

청구항 70

SSAO-매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, SSAO-매개 장애를 치료하는 방법.

청구항 71

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, SSAO-매개 장애를 치료하거나 또는 SSAO를 조절하는 데 사용하기 위한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체.

청구항 72

SSAO-매개 장애를 치료하거나 또는 SSAO를 조절하는 데 있어서, 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도.

청구항 73

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, SSAO-매개 장애를 치료하거나 또는 SSAO를 조정하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체.

청구항 74

SSAO-매개 장애를 치료하거나 또는 SSAO를 조정하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도.

청구항 75

제70항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, SSAO-매개 장애가 염증, 간 염증, 신경염증, 섬유증, 간 섬유증, 폐 섬유증, 신섬유증, 간 질환, 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염, 심혈관 질환, 아테롬성동맥경화증, 줄증 또는 그의 합병증, 심근경색, 신장 질환, 자가면역 질환, 대사 질환 또는 통증인 방법, 사용하기 위한 화합물 또는 용도.

발명의 설명

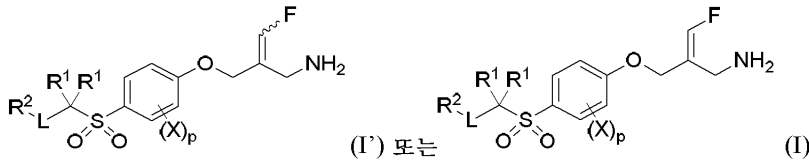
기술분야

배경기술

- [0001] 세미카르바지드-감수성 아미노 옥시다제/혈관 부착 단백질-1 (SSAO/VAP-1)은 막-결합된 이소형 및 혈장 가용성 이소형 둘 다로서 존재한다. 이는 내피 세포 표면, 혈관 평활근 및 지방 세포에서 우세하게 발현된다. 막-결합된 VAP-1 단백질 및 가용성 SSAO 효소는 둘 다 아민 옥시다제 효소적 활성을 갖는다. SSAO는 1급 아민의 산화성 탈아미노화를 촉매하고, 알데히드, 과산화수소 및 암모늄을 생성한다. SSAO 단백질 및 활성은 백혈구 부착 및 혈액으로부터 조직으로의 이동에 관여하며, 이는 염증 동안 흔히 상향조절된다.
- [0002] SSAO/VAP-1은 글루코스 배치, 염증 반응 및 연관된 통증, 및 백혈구 동원을 포함한 많은 세포 과정에 참여한다. 이 효소의 높은 활성 수준은 다른 장애 중에서도 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 줄증 및 그의 합병증, 만성 신장 질환 및 알츠하이머병과 연관된다. SSAO/VAP-1은 또한 간 질환, 예컨대 지방간 질환의 발병기전에 연루되어 있다.
- [0003] 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)은 당뇨병 및 대사 증후군의 세계적인 증가와 함께, 증가하는 유행률을 나타냈다. 비알콜성 지방간 (NAFL)에서부터 비알콜성 지방간염 (NASH)에 이르는 간 이상의 연속인 NAFLD는 간에서의 지질의 이소성 축적, 진행성 소염성 염증, 간세포 변성 및 섬유증을 특징으로 할 수 있다. 이는 가변 과정을 갖지만, 간경변증, 간암 및 다른 간 관련 이환율로 이어질 수 있다. 따라서, NAFLD 및/또는 NASH에 대한 치료가 필요하다.
- [0004] SSAO/VAP-1 억제제는 간 염증 및 섬유증을 감소시켜 간 질환, 특히 NAFLD 및/또는 NASH에 대한 치료를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다. 또한, SSAO/VAP-1의 활성화가 염증 및 연관된 통증에 연루되기 때문에, SSAO/VAP-1의 억제제는 또한 통증, 특히 골관절염과 연관된 통증을 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [0005] 현재, NASH 치료에 대해 승인된 약물은 없고, 한편 식이 조절 및/또는 생활 방식 변화를 포함한 NASH 표준 관리는 일단 간 세포 손상 및 염증이 명백해지면 효과가 부족한 경우가 흔하다. 또한, 통증에 대한 현행 표준 관리는 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAIDs) 및 오피오이드가 지배적인데, 이는 유해 효과 및 남용으로 인해 만성 사용에 권장되지 않는다. 따라서, 만성 통증의 치료를 위한 치료 옵션으로서 SSAO/VAP-1 억제제가 필요하다. 본 출원은 그 필요성을 다룬다.

발명의 내용

- [0006] 본 출원의 제1 측면은 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다:



[0007]

[0008]

[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

여기서 R^1 , R^2 , L, X, 및 p는 하기에 상세히 기재된 바와 같다.

본 출원의 또 다른 측면은 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

본 출원의 또 다른 측면은 SSAO-매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 SSAO의 조정과 연관된 질환 또는 장애에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

본 출원의 또 다른 측면은 간 염증을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

본 출원의 또 다른 측면은 신경염증을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

본 출원의 또 다른 측면은 간 섬유증을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

본 출원의 또 다른 측면은 폐 섬유증을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

본 출원의 또 다른 측면은 간 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

본 출원의 또 다른 측면은 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

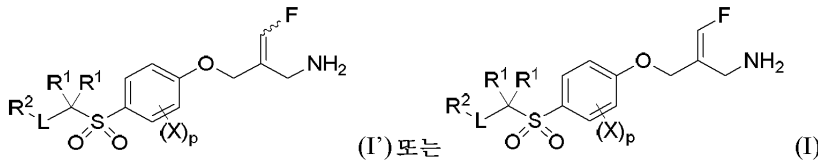
본 출원의 또 다른 측면은 비알콜성 지방간염 (NASH)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약

성물을 투여하는 것을 포함한다.

- [0027] 본 출원의 또 다른 측면은 골관절염과 연관된 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0028] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO를 조정 (예를 들어, 억제)하는 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 치료 유효량의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0029] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO-매개 장애를 치료하거나 또는 SSAO를 조정 (예를 들어, 억제)하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0030] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO-매개 장애를 치료하거나 또는 SSAO를 조정 (예를 들어, 억제)하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0031] 본 출원은 간 질환, 비알콜성 지방간염 (NASH), 심혈관 질환, 대사 질환, 염증 및 통증을 포함하나 이에 제한되지 않는 SSAO의 조정과 연관된 질환 또는 장애 중 적어도 하나를 앓고 있는 대상체에게 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0032] 본 출원은 질환, 예컨대 간 질환, 비알콜성 지방간염 (NASH), 심혈관 질환, 대사 질환, 염증, 통증, 및 SSAO의 조정과 연관된 다른 질환의 치료에서의 치료제인 SSAO의 억제제를 제공한다.
- [0033] 본 출원은 공지된 SSAO 억제제에 비해 개선된 효능 및 안전성 프로파일을 갖는 화합물 및 조성물을 추가로 제공한다. 본 출원은 또한 간 질환, 비알콜성 지방간염 (NASH), 심혈관 질환, 대사 질환, 염증 및 통증을 비롯한 다양한 유형의 질환의 치료에서 SSAO에 대한 신규 작용 메커니즘을 갖는 작용제를 제공한다. 궁극적으로, 본 출원은 의학계에게 SSAO와 연관된 질환 및 장애의 치료를 위한 신규 약리학적 전략을 제공한다.

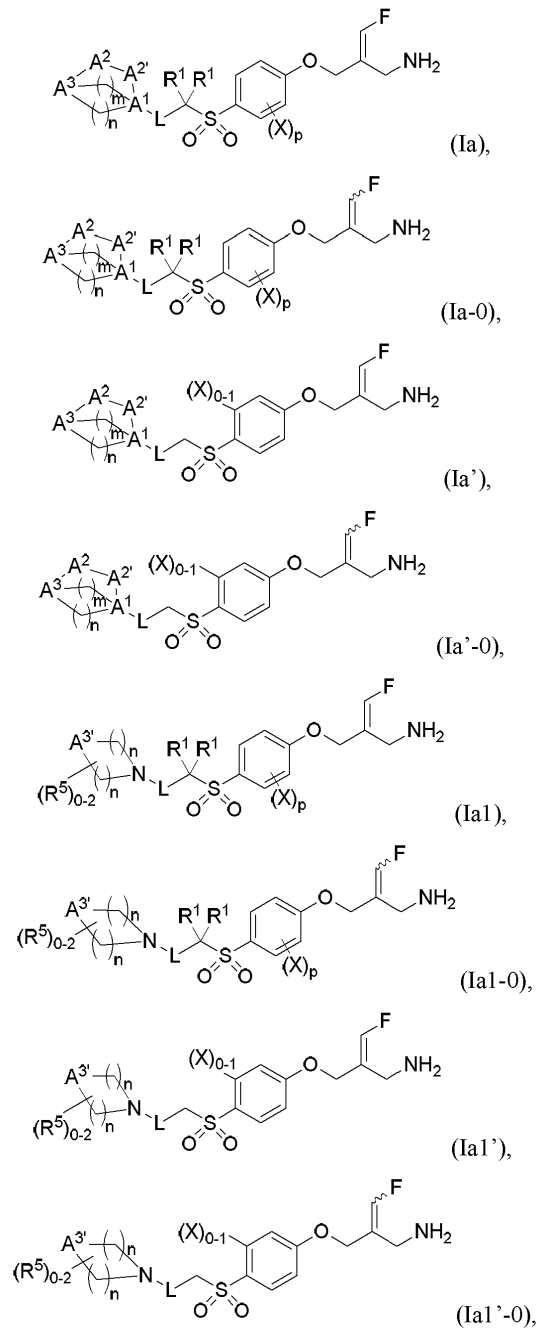
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 상세한 설명
- [0035] 본 출원의 화합물
- [0036] 본 출원은 세미카르바지드-감수성 아미노 옥시다제 (SSAO)의 활성을 조정할 수 있는 화합물 및 그의 조성물에 관한 것이다. 본 출원은 SSAO가 역할을 하는 질환 또는 장애의 치료, 예방 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 투여함으로써 SSAO가 역할을 하는 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 개선하는 방법을 특색으로 한다. 본 출원의 화합물은 SSAO의 활성을 억제함으로써 다양한 SSAO-매개 질환 및 장애의 치료에 사용될 수 있다. SSAO의 억제는 간 질환, 비알콜성 지방간염 (NASH), 심혈관 질환, 대사 질환, 염증 및 통증을 포함하나 이에 제한되지 않는 질환의 치료, 예방 또는 개선을 제공한다.
- [0037] 본 출원의 제1 측면에서, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체가 기재된다:

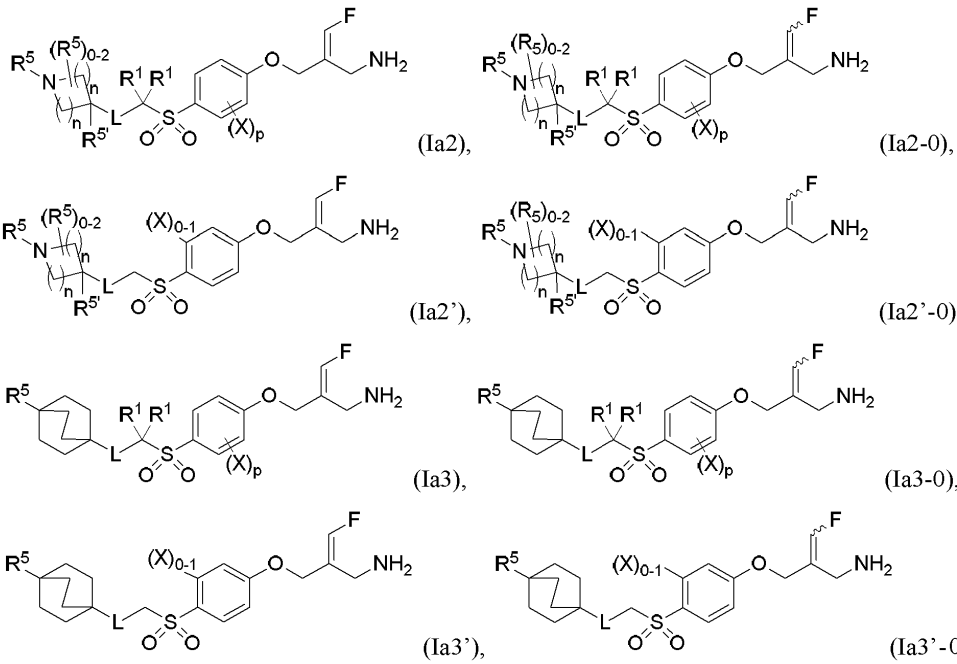


- [0038]
- [0039] 여기서
- [0040] 각각의 X는 독립적으로 Cl 또는 F이고;
- [0041] p는 0, 1, 2, 또는 3이고;
- [0042] L은 부재하거나, 또는 -O-, (C₁-C₄) 알킬렌, 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌, -O-(C₁-C₄) 알킬렌, 치환된 -O-(C₁-C₄) 알킬렌, (C₁-C₄) 알킬렌-O-, 또는 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌-O-이고, 여기서 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌, 치환된 -O-(C₁-C₄) 알킬렌, 또는 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌-O-는 1개 이상의 L¹로 치환되고;
- [0043] 각각의 L¹은 독립적으로 (C₁-C₄) 알킬, F, 또는 CF₃이거나; 또는 2개의 L¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 5-원 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0044] 각각의 R¹은 독립적으로 H, F, 메틸, 에틸, 또는 CF₃이고;
- [0045] R²는 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 치환된 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, NR³C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴, 페닐, (C₃-C₈) 시클로알킬, 1 또는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴, 또는 1 또는 2개의 5- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이고, 여기서 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환되고;
- [0046] R³은 H, 메틸 또는 에틸이고;
- [0047] R⁴는 (C₁-C₄) 알킬 또는 1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬이거나; 또는
- [0048] R³ 및 R⁴는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고;
- [0049] 각각의 R⁵는 독립적으로 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, 히드록시, 시아노, 옥소, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, NR³C(O)R⁷, NR³S(O)₂R⁴, S(O)₂R⁴, 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 치환된 (C₁-C₄) 알킬, 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 또는 1 또는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 헤테로시클릴이거나; 또는 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 5-원 포화 또는 5- 또는 6-원 방향족 고리를 형성하고;
- [0050] 각각의 R⁶은 독립적으로 NR³C(O)R⁷ 또는 C(O)NR³R⁷이고;
- [0051] 각각의 R⁷은 독립적으로
- [0052] OH, (C₁-C₄) 알콕시, 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, CF₃, F 또는 (C₃-C₁₀) 시클로알킬,
- [0053] 1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 또는
- [0054] 1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 페닐

- [0055] 이고;
- [0056] 각각의 R^7 는 독립적으로 H, 메틸, 또는 에틸이거나; 또는
- [0057] R^7 및 $R^{7'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나; 또는
- [0058] R^3 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고;
- [0059] 각각의 R^8 은 독립적으로 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, CF₃, OH, 또는 F이다.
- [0060] 일부 실시양태에서, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물에서, 각각의 R^7 은 독립적으로
- [0061] (C₁-C₄) 알콕시, 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, CF₃, F 또는 (C₃-C₁₀) 시클로알킬,
- [0062] 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 또는
- [0063] 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화학식 (Ia), (Ia-0), (Ia'), (Ia'-0), (Ia1), (Ia1-0), (Ia1'), (Ia1'-0), (Ia2), (Ia2-0), (Ia2'), (Ia2'-0), (Ia3), (Ia3-0), (Ia3'), 또는 (Ia3'-0)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 갖는다:



[0065]



[0066]

[0067] 여기서

[0068] A¹은 N 또는 CR^{5'}이고;

[0069] R^{5'}는 H, (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, 히드록시 또는 시아노이고;

[0070] A² 및 A^{2'}는 각각 독립적으로 부재하거나, 또는 CH₂, CHR⁵, C(R⁵)₂, NH, NR⁵ 또는 O이며, 단 A² 및 A^{2'} 중 적어도 1개는 부재하지 않고, A²-A^{2'}는 O-O, O-NH, O-NR⁵, NH-O, NH-NH, NH-NR⁵, NR⁵-O, NR⁵-NH 또는 NR⁵-NR⁵가 아니고;

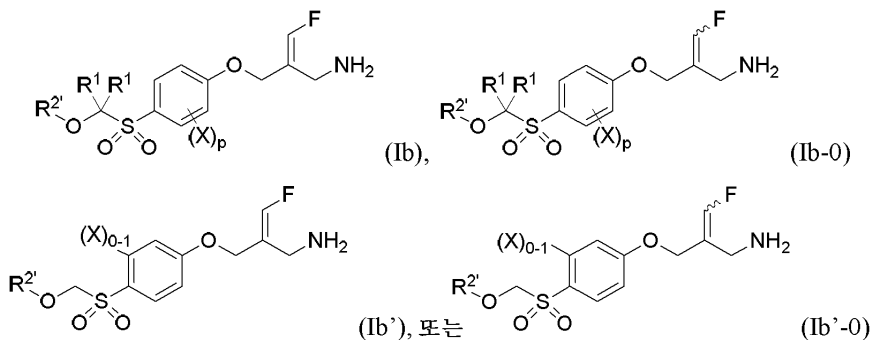
[0071] A³은 m이 0인 경우에 CH₂, CHR⁵, C(R⁵)₂, NH, NR⁵ 또는 O이거나, 또는 m이 1 또는 2인 경우에 CH 또는 CR⁵이며, 단 A²-A³은 O-O, O-NH, O-NR⁵, NH-O, NH-NH, NH-NR⁵, NR⁵-O, NR⁵-NH 또는 NR⁵-NR⁵가 아니고;

[0072] A^{3'}는 CH₂, CHR⁵, C(R⁵)₂, NH, NR⁵, 또는 O이고;

[0073] m은 0, 1 또는 2이고;

[0074] n은 1 또는 2이다.

[0075] 일부 실시양태에서, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화학식 (Ib), (Ib-0), (Ib'), 또는 (Ib'-0)의 구조 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 갖는다:

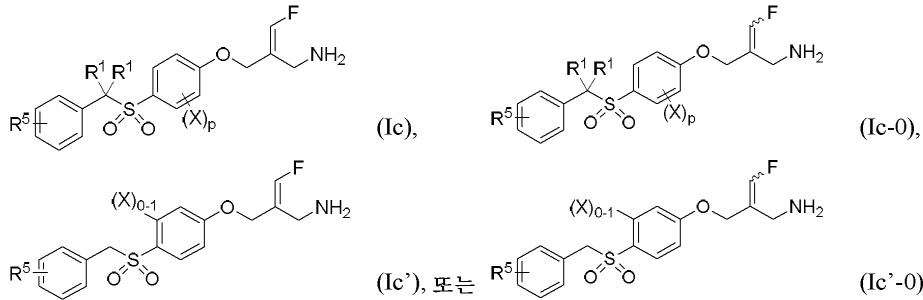


[0076]

[0077] 여기서 R^{2'}는 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 치환된 (C₁-C₄) 알킬, (C₁-C₄) 알콕시, NR³C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴, 또는 1

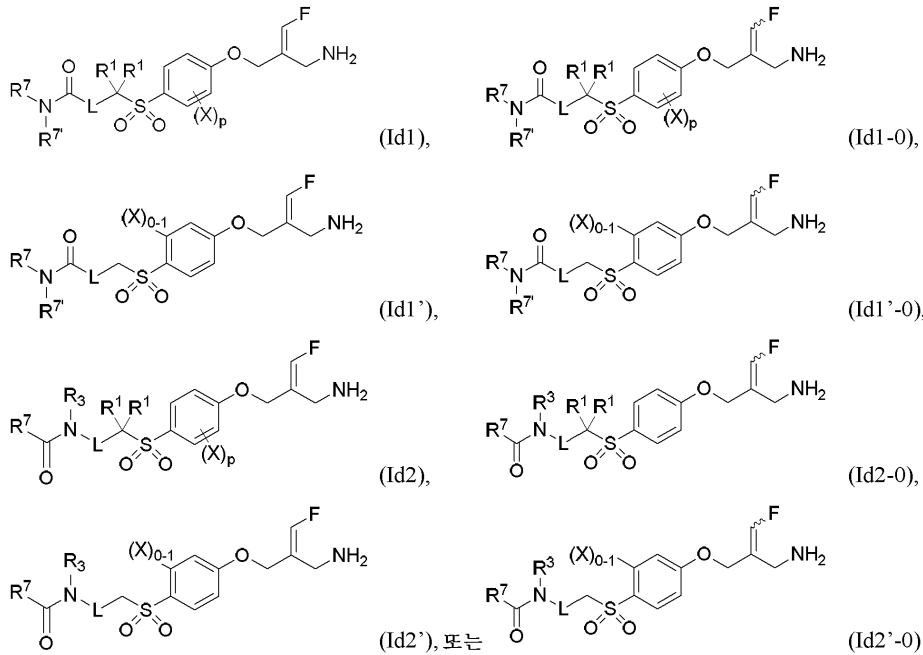
또는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴은 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된다.

[0078] 일부 실시양태에서, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화학식 (Ic), (Ic-0), (Ic') 또는 (Ic'-0)의 구조 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 갖는다.



[0079]

[0080] 일부 실시양태에서, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화학식 (Id1), (Id1-0), (Id1'), (Id1'-0), (Id2), (Id2-0), (Id2'), 또는 (Id2'-0)의 구조 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 갖는다.



[0081]

[0082] 상기 화학식에 대해, 적용가능한 경우에:

[0083] 일부 실시양태에서, L은 부재하거나, 또는 -0-, (C₁-C₄) 알킬렌, 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌, (C₁-C₄) 알킬렌-0-, 또는 치환된 (C₁-C₄) 알킬렌-0이다.

[0084] 일부 실시양태에서, L은 부재하거나, 또는 -0-, (C₁-C₂) 알킬렌, 치환된 (C₁-C₂) 알킬렌, (C₁-C₂) 알킬렌-0-, 또는 치환된 (C₁-C₂) 알킬렌-0이다.

[0085] 일부 실시양태에서, L은 부재하거나 또는 -0-이다.

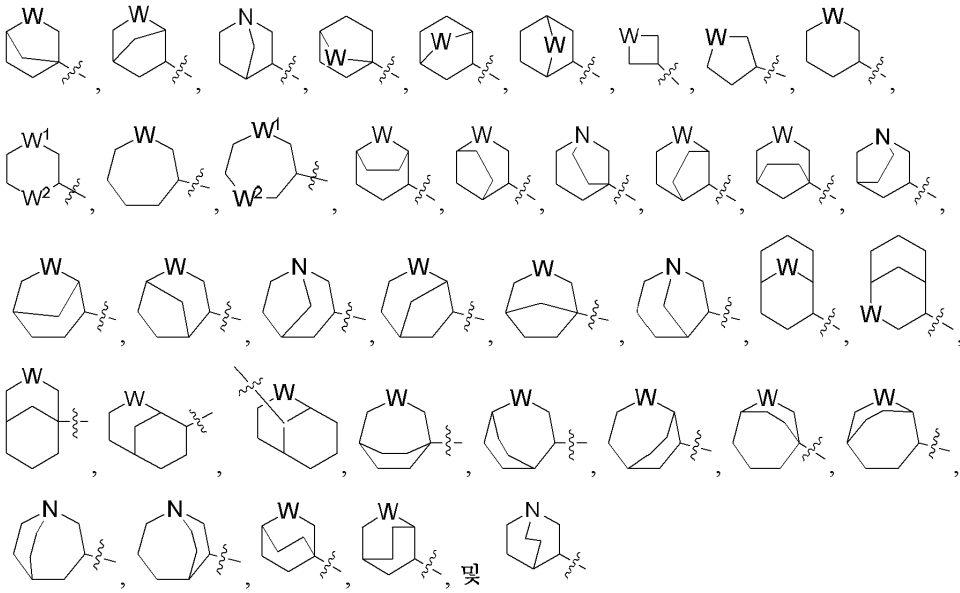
[0086] 일부 실시양태에서, L은 부재하다.

[0087] 일부 실시양태에서, L은 -0-이다.

[0088] 일부 실시양태에서, L은 1개 이상의 L¹로 치환된 (C₁-C₂) 알킬렌이다.

- [0089] 일부 실시양태에서, L은 (C₁-C₂) 알킬렌-O- 또는 1개 이상의 L¹로 치환된 (C₁-C₂) 알킬렌-O-이다.
- [0090] 일부 실시양태에서, 각각의 L¹은 독립적으로 (C₁-C₄) 알킬, F, 또는 CF₃이다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 각각의 L¹은 독립적으로 메틸, 에틸, F, 또는 CF₃이다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 각각의 L¹은 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 2개의 L¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸 고리를 형성한다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 2개의 L¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로프로필 고리를 형성한다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 각각의 R¹은 H이다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 F, 메틸, 에틸, 또는 CF₃이다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 메틸 또는 에틸이다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 메틸 또는 CF₃이다.
- [0099] 일부 실시양태에서, R²는 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 또는 t-부톡시)로 치환된 (C₁-C₄) 알킬 (즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸)이다.
- [0100] 일부 실시양태에서, R²는 메톡시 또는 에톡시로 치환된 메틸 또는 에틸이다.
- [0101] 일부 실시양태에서, R²는 (C₁-C₄) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, 또는 t-부톡시)이다.
- [0102] 일부 실시양태에서, R²는 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0103] 일부 실시양태에서, R²는 NR³C(O)R⁴ 또는 C(O)NR³R⁴이다.
- [0104] 일부 실시양태에서, R²는 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0105] 일부 실시양태에서, R²는 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 (C₃-C₈) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 또는 시클로옥틸, 또는 스피로-, 가교된-, 또는 융합된 시클로알킬)이다.
- [0106] 일부 실시양태에서, R²는 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 스피로-, 가교된- 또는 융합된-헤테로시클릴)이다.

[0107] 일부 실시양태에서, R^2 는 하기로부터 선택된 헤테로시클릴이다:



[0108]

[0109] 여기서 W, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, O, S, NH 또는 NR^5 이고, 이들 각각은 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된다.

[0110] 일부 실시양태에서, R^2 는 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0111] 일부 실시양태에서, $R^{2'}$ 는 1개 이상의 (C_1-C_4) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, 또는 t-부톡시)로 치환된 (C_1-C_4) 알킬 (즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸)이다.

[0112] 일부 실시양태에서, $R^{2'}$ 는 메톡시 또는 에톡시로 치환된 메틸 또는 에틸이다.

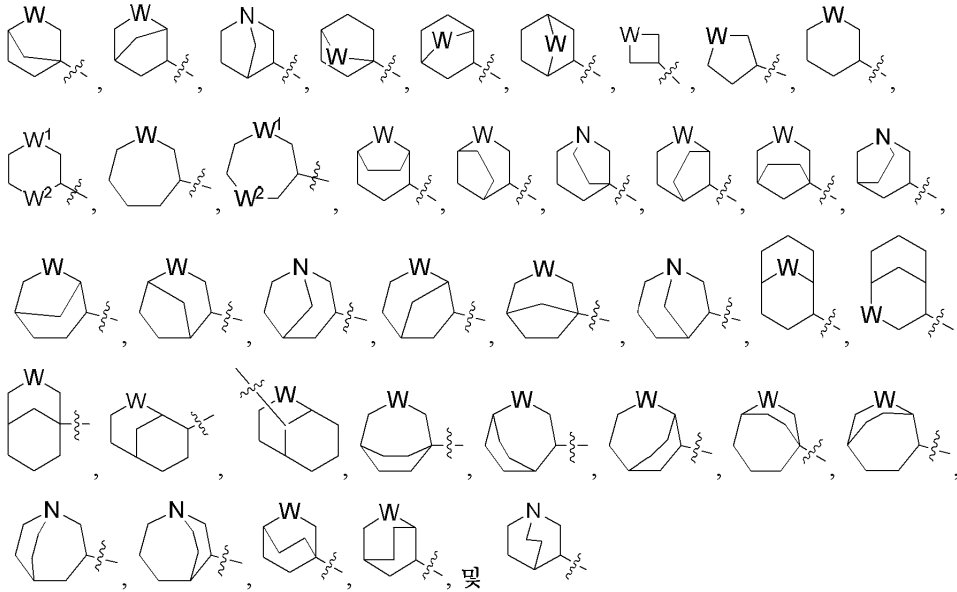
[0113] 일부 실시양태에서, $R^{2'}$ 는 (C_1-C_4) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, 또는 t-부톡시)이다.

[0114] 일부 실시양태에서, $R^{2'}$ 는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0115] 일부 실시양태에서, $R^{2'}$ 는 $NR^3C(O)R^4$ 또는 $C(O)NR^3R^4$ 이다.

[0116] 일부 실시양태에서, R^2 는 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 헤테로시클릴 (예를 들어, 스피로-, 가교된- 또는 융합된-헤테로시클릴)이다.

[0117] 일부 실시양태에서, $R^{2'}$ 는 로부터 선택된 헤테로시클릴이다:



[0118]

[0119] 여기서 W, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 CH_2 , CHR^5 , $C(R^5)_2$, O, S, NH 또는 NR^5 이고, 이들 각각은 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된다.

[0120] 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다.

[0121] 일부 실시양태에서, R^3 은 메틸 또는 에틸이다.

[0122] 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸이다.

[0123] 일부 실시양태에서, R^4 는 메틸 또는 에틸이다.

[0124] 일부 실시양태에서, R^4 는 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 (C_3 - C_{10}) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 또는 시클로옥틸, 또는 스피로-, 가교된-, 또는 융합된 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 (C_3 - C_6) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실, 또는 스피로-, 가교된-, 또는 융합된 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 시클로프로필 또는 시클로부틸이다.

[0125] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로펜틸, 및 페닐로부터 선택된다.

[0126] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 4- 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로펜틸, 및 페닐로부터 선택된다.

[0127] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^5 로 임의로 치환된 3-원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로펜틸, 및 페닐로부터 선택된다.

[0128] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테

로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 4-원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R⁵는 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로펜틸, 및 페닐로부터 선택된다.

[0129] 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 5-원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R⁵는 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로펜틸, 및 페닐로부터 선택된다.

[0130] 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R⁵로 임의로 치환된 6-원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R⁵는 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로펜틸, 및 페닐로부터 선택된다.

[0131] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 치환된 (C₁-C₄) 알킬 (즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸), (C₁-C₄) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 또는 t-부톡시), 히드록시, 시아노, 옥소, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, NR³C(O)R⁷, NR³S(O)₂R⁴, S(O)₂R⁴ 또는 (C₁-C₄) 알킬 ((즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸))이다.

[0132] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 치환된 (C₁-C₄) 알킬 (즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸), (C₁-C₄) 알콕시 ((즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 또는 t-부톡시)), 히드록시, 시아노, 옥소 또는 (C₁-C₄) 알킬 ((즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸))이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 메틸, 메톡시, 히드록시 또는 시아노이다.

[0134] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, NR³C(O)R⁷, NR³S(O)₂R⁴, 또는 S(O)₂R⁴이다.

[0135] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 C(O)R⁷, C(O)NR⁷R^{7'}, 또는 NR³C(O)R⁷이다.

[0136] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵탈, 또는 시클로옥틸, 또는 스피로-, 가교된-, 또는 융합된 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 (C₃-C₆) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실, 또는 스피로-, 가교된-, 또는 융합된 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 시클로프로필 또는 시클로부틸이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 1 또는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 0로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 1개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 0로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 1개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 0로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 포함하고 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 0로부터 선택된 1 내지 3개의

헤테로원자를 포함하고 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 2개의 3- 내지 6-원 고리 및 N 및 O로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함하고 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

- [0138] 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, N 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 5-원 포화 또는 5- 또는 6-원 방향족 고리를 형성한다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께 페닐 고리를 형성한다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께, N 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 5-원 포화 고리를 형성한다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁵는 (C₁-C₄) 알킬 (즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸), (C₁-C₄) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, 또는 t-부톡시), 히드록시, 시아노, 옥소, 또는 1개 이상의 히드록시 또는 R⁶으로 치환된 (C₁-C₄) 알킬이다.
- [0142] 일부 실시양태에서, R⁵는 H이다.
- [0143] 일부 실시양태에서, R⁵는 (C₁-C₄) 알킬 (즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸), (C₁-C₄) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, 또는 t-부톡시), 히드록시, 또는 시아노이다.
- [0144] 일부 실시양태에서, R⁵는 메틸, 메톡시, 히드록시 또는 시아노이다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁶은 NR³C(O)R⁷이다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁶은 C(O)NR³R⁷이다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 각각의 R⁷은 독립적으로
- [0148] (C₁-C₄) 알콕시, 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬, CF₃, F 또는 (C₃-C₁₀) 시클로알킬,
- [0149] 1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 (C₃-C₁₀) 시클로알킬, 또는
- [0150] 1개 이상의 R⁸로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0151] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁷은 (C₁-C₄) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 또는 t-부톡시), 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 또는 t-부톡시)로 임의로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실), CF₃, F 또는 (C₃-C₁₀) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸)이다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R⁷은 (C₁-C₆) 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실), 또는 1개 이상의 (C₁-C₄) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 또는 t-부톡시)로 치환된 (C₁-C₆) 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실), CF₃, F 또는 (C₃-C₁₀) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸 또는 스피로-, 가교된- 또는 융합된 시클로알킬)이다.

- [0153] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^7 은 (C_1-C_6) 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실), 또는 1개 이상의 (C_1-C_4) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 또는 t-부톡시)로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실), CF_3 , F 또는 (C_3-C_6) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실, 또는 스피로-, 가교된- 또는 융합된 시클로알킬)이다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^7 은 메틸 또는 에틸이다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^7 은 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 (C_3-C_{10}) 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 또는 시클로옥틸, 또는 스피로-, 가교된-, 또는 융합된 시클로알킬)이다.
- [0156] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^7 은 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0157] 일부 실시양태에서, 각각의 $R^{7'}$ 는 H이다.
- [0158] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 $R^{7'}$ 는 메틸 또는 에틸이다.
- [0159] 일부 실시양태에서, R^7 및 $R^{7'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성한다.
- [0160] 일부 실시양태에서, R^7 및 $R^{7'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 4- 내지 6-원 고리를 형성한다.
- [0161] 일부 실시양태에서, R^7 및 $R^{7'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3- 또는 4-원 고리를 형성한다.
- [0162] 일부 실시양태에서, R^7 및 $R^{7'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3-원 고리를 형성한다.
- [0163] 일부 실시양태에서, R^7 및 $R^{7'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 4-원 고리를 형성한다.
- [0164] 일부 실시양태에서, R^7 및 $R^{7'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 5-원 고리를 형성한다.
- [0165] 일부 실시양태에서, R^7 및 $R^{7'}$ 는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 6-원 고리를 형성한다.
- [0166] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성한다.
- [0167] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 4- 내지 6-원 고리를 형성한다.
- [0168] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3- 또는 4-원 고리를 형성한다.

- [0169] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헥테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 3-원 고리를 형성한다.
- [0170] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헥테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 4-원 고리를 형성한다.
- [0171] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헥테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 5-원 고리를 형성한다.
- [0172] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^7 은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, N 및 0로부터 선택된 1개의 추가의 헥테로원자를 임의로 포함하고 1개 이상의 R^8 로 임의로 치환된 6-원 고리를 형성한다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^8 은 (C_1-C_4) 알킬 (즉, 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸) 또는 (C_1-C_4) 알콕시 (즉, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시 또는 t-부톡시)이다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^8 은 메틸 또는 메톡시이다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^8 은 CF_3 또는 F이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, p는 0이다.
- [0177] 일부 실시양태에서, p는 1이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, X는 F이다.
- [0179] 일부 실시양태에서, X는 Cl이다.
- [0180] 일부 실시양태에서, m은 0이다.
- [0181] 일부 실시양태에서, m은 1이다.
- [0182] 일부 실시양태에서, m은 2이다.
- [0183] 일부 실시양태에서, n은 1이다.
- [0184] 일부 실시양태에서, n은 2이다.
- [0185] $R^1, R^2, R^{2'}, R^3, R^4, R^5, R^{5'}, R^6, R^7, R^{7'}, R^8, A^1, A^2, A^{2'}, A^3, A^{3'}, X, L, L^1, m, n$ 및 p 중 어느 하나에 대해 본원에 기재된 모이어티 중 임의의 것은 나머지 $R^1, R^2, R^{2'}, R^3, R^4, R^5, R^{5'}, R^6, R^7, R^{7'}, R^8, A^1, A^2, A^{2'}, A^3, A^{3'}, X, L, L^1, m, n$ 및 p 중 1개 이상에 대해 본원에 기재된 모이어티 중 임의의 것과 조합될 수 있다.
- [0186] 본 출원의 비제한적 예시적 화합물은 표 1의 화합물을 포함한다.

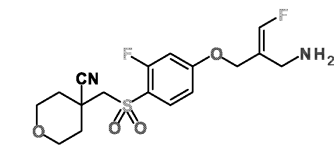
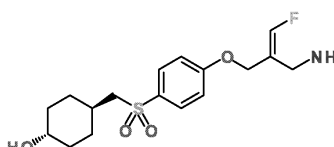
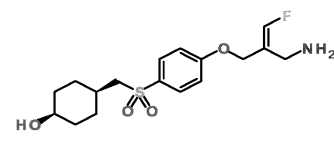
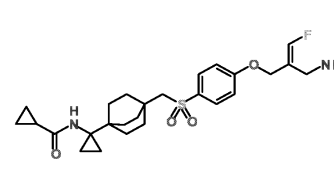
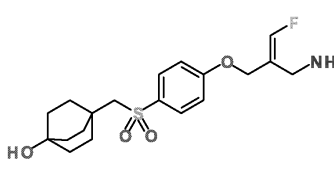
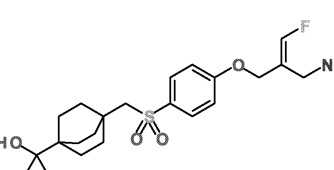
[0187] 표 1

화합물 번호	구조	화학 명칭
1		(E)-3-플루오로-2-((4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)술폰닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
2		(E)-2-((4-(((5,5-디메틸-1,4-디옥산-2-일)메틸)술폰닐)페녹시)메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-아민
3		(S,E)-2-((4-(((5,5-디메틸-1,4-디옥산-2-일)메틸)술폰닐)페녹시)메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-아민
4		(R,E)-2-((4-(((5,5-디메틸-1,4-디옥산-2-일)메틸)술폰닐)페녹시)메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-아민
5		(E)-3-플루오로-2-((4-(((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)술폰닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
6		(E)-3-플루오로-2-((3-플루오로-4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)술폰닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민

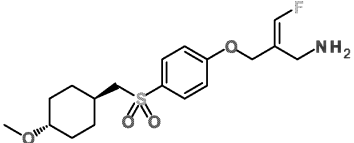
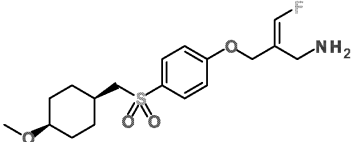
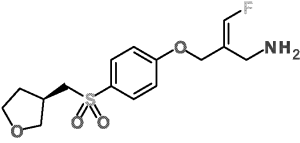
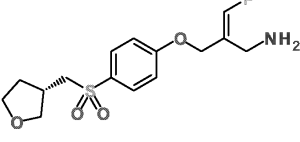
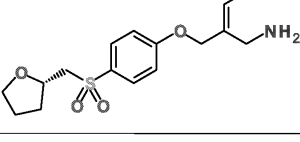
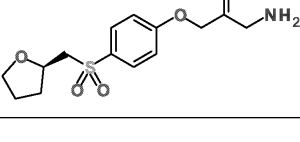
[0188]

화합물 번호	구조	화학 명칭
7		(E)-3-플루오로-2-((3-플루오로-4-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
8		(E)-2-((3-클로로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-아민
9		(E)-3-플루오로-2-((2-플루오로-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
10		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-올
11		(E)-3-플루오로-2-(((4-((4-메톡시테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
12		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르보니트릴

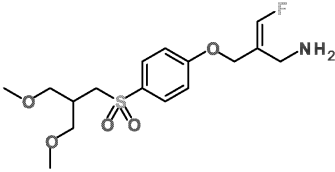
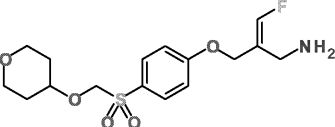
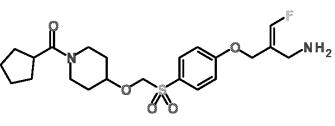
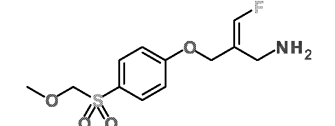
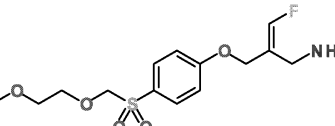
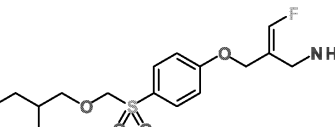
[0189]

화합물 번호	구조	화학 명칭
13		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)-2-플루오로페닐)술포닐)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르보니트릴
14		(1r,4r)-4-(((4-(((E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)시클로헥산-1-올
15		(1s,4s)-4-(((4-(((E)-2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)시클로헥산-1-올
16		(E)-N-(1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비스클로[2.2.2]옥탄-1-일)시클로프로필)시클로프로판카르복사미드
17		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비스클로[2.2.2]옥탄-1-올
18		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비스클로[2.2.2]옥탄-1-일)시클로프로판-1-올

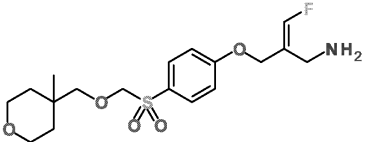
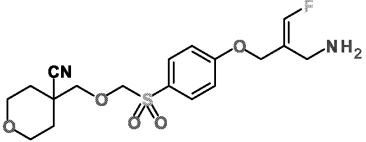
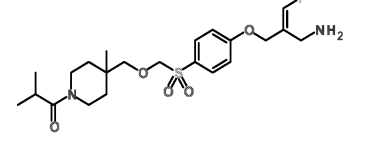
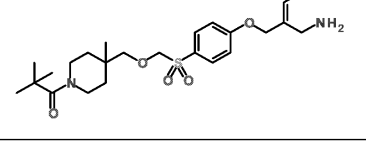
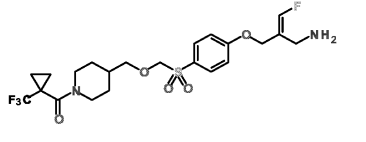
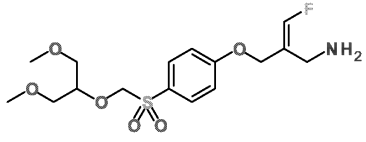
[0190]

화합물 번호	구조	화학 명칭
19		(E)-3-플루오로-2-((4-(((1r,4r)-4-메톡시시클로헥실)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
20		(E)-3-플루오로-2-((4-(((1s,4s)-4-메톡시시클로헥실)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
21		(R,E)-3-플루오로-2-((4-(((테트라히드로푸란-3-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
22		(S,E)-3-플루오로-2-((4-(((테트라히드로푸란-3-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
23		(S,E)-3-플루오로-2-((4-(((테트라히드로푸란-2-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
24		(R,E)-3-플루오로-2-((4-(((테트라히드로푸란-2-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민

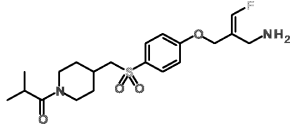
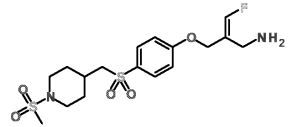
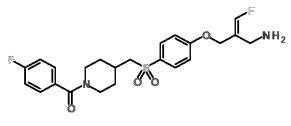
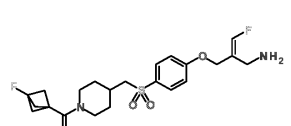
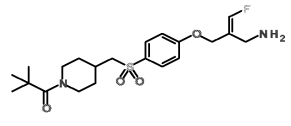
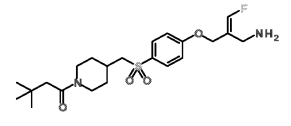
[0191]

화합물 번호	구조	화학 명칭
25		(E)-3-플루오로-2-((4-((3-메톡시-2-(메톡시메틸)프로필)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
26		(E)-3-플루오로-2-((4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
27		(E)-4-(((4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메톡시)피페리딘-1-일)(시클로펜틸)메탄올
28		(E)-3-플루오로-2-((4-((메톡시메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
29		(E)-3-플루오로-2-((4-(((2-메톡시에톡시)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
30		(E)-3-플루오로-2-((4-(((테트라히드로-2H-피란-4-일)메톡시)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민

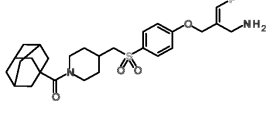
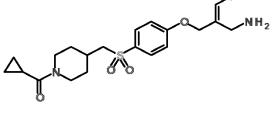
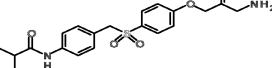
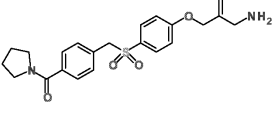
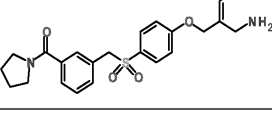
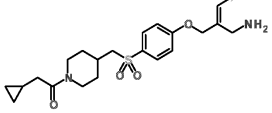
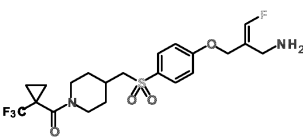
[0192]

화합물 번호	구조	화학 명칭
31		(E)-3-플루오로-2-((4-(((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)메톡시)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
32		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메톡시)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-카르보니트릴
33		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메톡시)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-온
34		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메톡시)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온
35		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메톡시)메틸)피페리딘-1-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄론
36		(E)-2-((4-(((1,3-디메톡시프로판-2-일)옥시)메틸)술포닐)페녹시)메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-아민

[0193]

화합물 번호	구조	화학 명칭
37		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-온
38		(E)-3-플루오로-2-(((4-(((1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
39		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)(4-플루오로페닐)메탄논
40		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄논
41		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온
42		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)-3,3-디메틸부탄-1-온

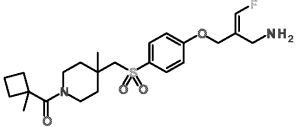
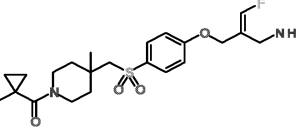
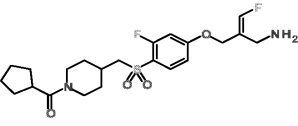
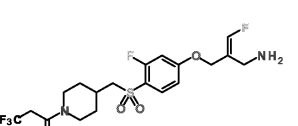
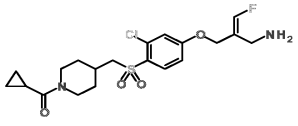
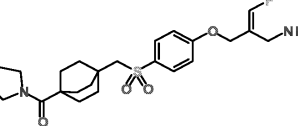
[0194]

화합물 번호	구조	화학 명칭
43		(E)-아다만탄-1-일(4-(((4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)메타논
44		(E)-4-(((4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)(시클로프로필)메타논
45		(E)-N-(4-(((4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)페닐)이소부티르아미드
46		(E)-4-(((4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)페닐)피롤리딘-1-일)메타논
47		(E)-3-(((4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)페닐)피롤리딘-1-일)메타논
48		(E)-1-(4-(((4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)-2-시클로프로필에탄-1-온
49		(E)-4-(((4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메타논

[0195]

화합물 번호	구조	화학 명칭
50		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)(시클로부틸)메타논
51		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)(3,3-디플루오로시클로부틸)메타논
52		(E)-1-(3-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)아제티딘-1-일)-2-메틸프로판-1-온
53		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-온
54		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온
55		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메타논

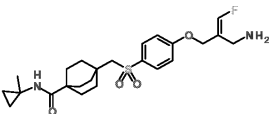
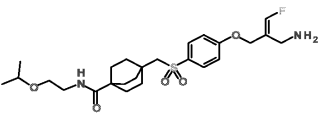
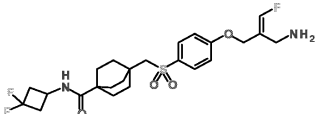
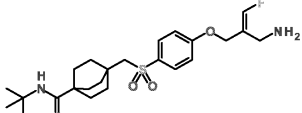
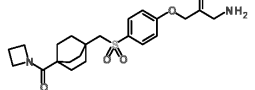
[0196]

화합물 번호	구조	화학 명칭
56		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)(1-메틸시클로부틸)메타논
57		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)(1-메틸시클로프로필)메타논
58		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)-2-플루오로페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)(시클로펜틸)메타논
59		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)-2-플루오로페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-온
60		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)-2-클로로페닐)술포닐)메틸)피페리딘-1-일)(시클로프로필)메타논
61		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(피롤리딘-1-일)메타논

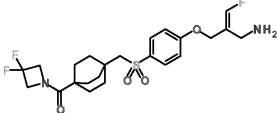
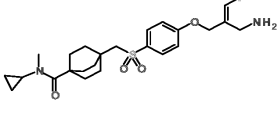
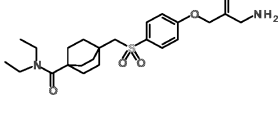
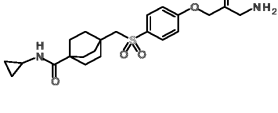
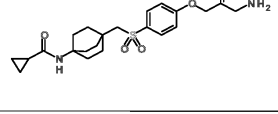

[0197]

화합물 번호	구조	화학 명칭
62		(E)-4-(((4-((2-(4-(2-(2,2,2-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N,N-디메틸비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
63		(E)-4-(((4-((2-(4-(2-(2,2,2-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메탄론
64		(E)-4-(((4-((2-(4-(2-(2,2,2-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-시클로부틸비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
65		(E)-4-(((4-((2-(4-(2-(2,2,2-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
66		(E)-4-(((4-((2-(4-(2-(2,2,2-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-(시클로프로필메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드

[0198]

화합물 번호	구조	화학 명칭
67		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-(1-메틸시클로프로필)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
68		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-(2-이소프로폭시에틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
69		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-(3,3-디플루오로시클로부틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
70		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-(tert-부틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
71		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(아제티딘-1-일)메타논

[0199]

화합물 번호	구조	화학 명칭
72		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)메탄론
73		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-시클로프로필-N-메틸비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
74		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N,N-디에틸비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
75		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-시클로프로필비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
76		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)시클로프로판카르복스아미드
77		(E)-N-(3-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)

[0200]

화합물 번호	구조	화학 명칭
		메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)피발아미드
78		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-N-메틸시클로프로판카르복사미드
79		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드
80		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)이소부티르아미드
81		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)시클로프로판술폰아미드
82		(E)-2-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)이소티아졸리딘 1,1-디옥시드
83		(E)-1-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-메틸피롤리딘-2-온

[0201]

화합물 번호	구조	화학 명칭
84		(E)-N-(4-(((4-(2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2,2-디플루오로시클로프로판-1-카르복스아미드
85		(E)-N-(4-(((4-(2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복스아미드
86		(E)-N-(4-(((4-(2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-플루오로시클로프로판-1-카르복스아미드
87		(E)-4-(((4-(2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴
88		N-((1r,4r)-4-(((4-(2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)시클로헥실)시클로프로판카르복스아미드
89		(E)-4-(((4-(2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-플루오로시클로프로판-1-카르보니트릴

[0202]

화합물 번호	구조	화학 명칭
		메틸)-N-시클로부틸-2- (트리플루오로메틸)벤즈아미드
90		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1- 일)피발아미드
91		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1- 메틸시클로프로판-1- 카르복스아미드
92		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1- 일)시클로부탄카르복스아미드
93		(R,E)-1-(3-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)- 2-메틸프로필)피롤리딘-2-온
94		(S,E)-1-(3-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)- 2-메틸프로필)피롤리딘-2-온
95		(E)-3-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)- N-이소프로필-N,2,2- 트리메틸프로판아미드

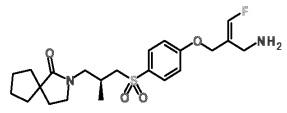
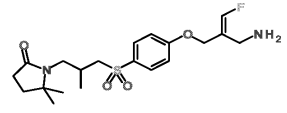
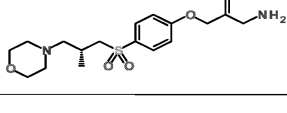
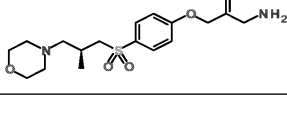
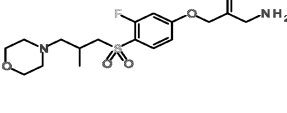
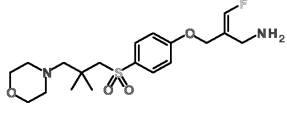
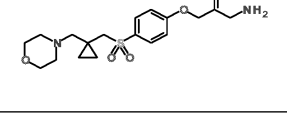
[0203]

화합물 번호	구조	화학 명칭
96		(E)-N-(3-((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)-2,2-디메틸프로필)-N-메틸이소부티르아미드
97		(E)-N-(3-((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)-2-메틸프로필)-N-에틸이소부티르아미드
98		(E)-N-(3-((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)-2,2-디메틸프로필)-N-에틸이소부티르아미드
99		(E)-1-(3-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)피롤리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-온
100		(E)-3-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)피롤리딘-1-일)(시클로펜틸)메탄올
101		(E)-4-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)-1-이소프로필피리딘-2(1H)-온
102		(E)-6-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알킬)옥시)페닐)술포닐)메틸)-1-이소프로필피리딘-2(1H)-온

[0204]

화합물 번호	구조	화학 명칭
		메틸)-2-이소프로필피리다진-3(2H)-온
103		(E)-3-플루오로-2-((4-((2-((피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
104		(R,E)-1-(3-((4-((2-((아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)-2-메틸프로필)피페리딘-2-온
105		(S,E)-1-(3-((4-((2-((아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)-2-메틸프로필)피페리딘-2-온
106		(E)-1-((1-(((4-((2-((아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-2-온
107		(E)-1-(2-((4-((2-((아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)에틸)피페리딘-2-온
108		(S,E)-1-(1-((4-((2-((아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)프로판-2-일)피페리딘-2-온
109		(R,E)-2-(3-((4-((2-((아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)-2-메틸프로필)-2-아자스피로[4.4]노난-1-온

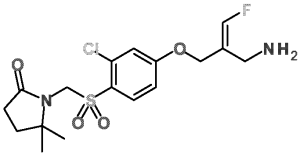
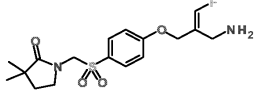
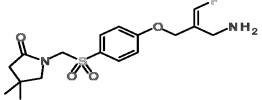
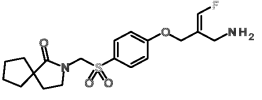
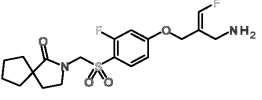
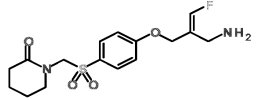
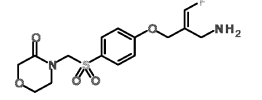
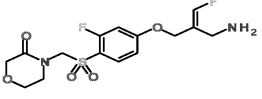
[0205]

화합물 번호	구조	화학 명칭
110		(S,E)-2-(3-(4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)-2-메틸프로필)-2-아자스피로[4.4]노난-1-온
111		(E)-1-(3-(4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)-2-메틸프로필)-5,5-디메틸피롤리딘-2-온
112		(R,E)-3-플루오로-2-((4-((2-메틸-3-모르폴리노프로필)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
113		(S,E)-3-플루오로-2-((4-((2-메틸-3-모르폴리노프로필)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
114		(E)-3-플루오로-2-((3-플루오로-4-(2-메틸-3-모르폴리노프로필)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민
115		(E)-2-((4-((2,2-디메틸-3-모르폴리노프로필)술포닐)페녹시)메틸)-3-플루오로프로프-2-엔-1-아민
116		(E)-3-플루오로-2-((4-((1-(모르폴리노메틸)시클로프로필)메틸)술포닐)페녹시)메틸)프로프-2-엔-1-아민

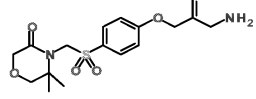
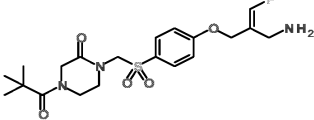
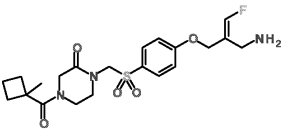
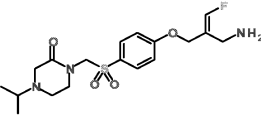
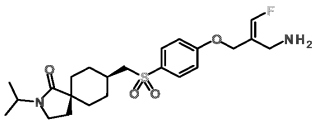
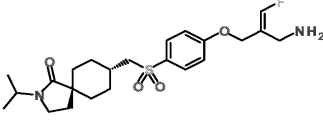
[0206]

화합물 번호	구조	화학 명칭
117		(E)-1-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피롤리딘-2-온
118		(E)-2-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)이소인돌린-1-온
119		(E)-1-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온
120		(E)-1'-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-2'-온
121		(E)-1-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피리딘-2(1H)-온
122		(E)-N-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-메틸이소부티르아미드
123		(E)-1-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-5,5-디메틸피롤리딘-2-온

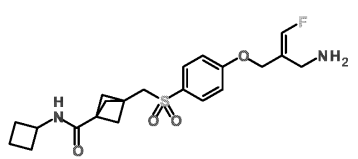
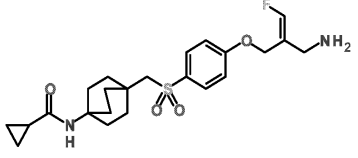
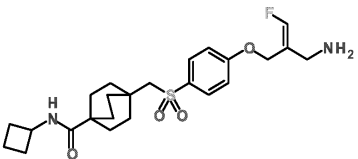
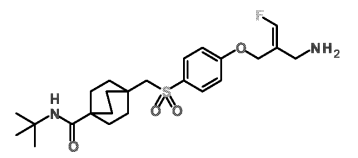
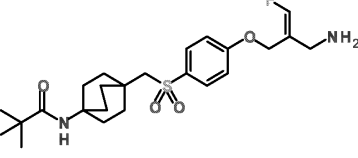
[0207]

화합물 번호	구조	화학 명칭
124		(E)-1-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)-2-클로로페닐)술포닐)메틸)-5,5-디메틸피롤리딘-2-온
125		(E)-1-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-3,3-디메틸피롤리딘-2-온
126		(E)-1-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-4,4-디메틸피롤리딘-2-온
127		(E)-2-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-2-아자스피로[4.4]노난-1-온
128		(E)-2-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)-2-플루오로페닐)술포닐)메틸)-2-아자스피로[4.4]노난-1-온
129		(E)-1-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)피페리딘-2-온
130		(E)-4-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)모르폴린-3-온
131		(E)-4-(((4-((2-(아미노에틸)-3-플루오로알릴)옥시)-2-

[0208]

화합물 번호	구조	화학 명칭
		플루오로페닐)술포닐)메틸)모르폴 린-3-온
132		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)-5,5-디메틸모르폴린-3-온
133		(E)-1-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)-4-피발로일피페라진-2-온
134		(E)-1-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)-4-(1-메틸시클로부탄-1- 카르보닐)피페라진-2-온
135		(E)-1-(((4-((2-(아미노메틸)-3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)-4-이소프로필피페라진-2-온
136		(5r,8r)-8-(((4-(((E)-2-(아미노메틸)- 3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)-2-이소프로필-2- 아자스피로[4.5]데칸-1-온
137		(5s,8s)-8-(((4-(((E)-2-(아미노메틸)- 3- 플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐) 메틸)-2-이소프로필-2- 아자스피로[4.5]데칸-1-온

[0209]

화합물 번호	구조	화학 명칭
138		(E)-3-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-시클로부틸비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드
139		(Z)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)시클로프로판카르복스아미드
140		(Z)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-시클로부틸비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
141		(Z)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-(tert-부틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드
142		(Z)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)피발아미드

[0210]

화합물 번호	구조	화학 명칭
143		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-시클로부틸비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복스아미드
144		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)-N-이소프로필비시클로헥산-1-카르복스아미드
145		(E)-N-(4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)피발아미드
146		(E)-4-(((4-((2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴)옥시)페닐)술포닐)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산

[0211]

[0212]

이중 결합의 존재로 인해, 본 출원의 화합물은 시스 또는 트랜스, 또는 Z 또는 E 배위일 수 있다. 한 배위가 본 출원의 화합물 또는 화학식의 구조에 도시될 수 있지만, 본 출원은 또한 다른 배위를 포괄하는 것으로 이해

된다. 예를 들어, 본 출원의 화합물 또는 화학식은 기 ""로 도시될 수 있고, 본 출원

은 또한 기 ""를 갖는 다른 배위를 갖는 화합물 또는 화학식을 포괄한다. 일부 경우에,

본 출원의 화합물 또는 화학식은 기 ""로 도시될 수 있으며, 이는 화합물 또는 화학식이 시스 또는 트랜스, 또는 Z 또는 E 배위일 수 있음을 의미한다.

[0213]

한 실시양태에서, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 제약상 허용되는 염이다. 또 다른 실시양태에서, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 수화물이다.

[0214]

본 출원의 세부사항은 하기 첨부된 설명에 제시된다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 출원의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본 출원의 다른 특성, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서, 단수 형태는 문맥상 달리 명백히 언급되지 않는 한 복수 형태를 또한 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 출원이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공보는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0215]

정의

- [0216] 단수형은 본 출원에서 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과 요소의 요소를 의미한다.
- [0217] 용어 "및/또는"은 달리 나타내지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미하기 위해 본 출원에서 사용된다.
- [0218] 본 출원은 또한 유효량의 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0219] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 특정 실시양태에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. C₁-C₆ 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, n-헵틸 및 n-옥틸 라디칼을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. C₁-C₆ 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸 및 n-헥실 라디칼을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0220] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 특정 실시양태에서 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 모이어티로부터 유도된 1가 기를 나타낸다. 이중 결합은 또 다른 기에 대한 부착 지점일 수 있거나 아닐 수 있다. 알케닐 기는, 예를 들어 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0221] 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0222] 본원에 사용된 용어 "hal", "할로" 및 "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 선택된 원자를 지칭한다.
- [0223] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 융합 또는 비-융합된 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모노- 또는 폴리-시클릭 카르보시클릭 고리계를 지칭한다.
- [0224] 본원에 사용된 용어 "아르알킬"은 아릴 고리에 부착된 알킬 잔기를 지칭한다. 예는 벤질, 페네틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0225] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리 화합물 (융합, 가교 또는 스피로 고리)로부터 유도된 1가 기를 나타낸다. C₃-C₆ 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함하나 이에 제한되지는 않고; C₃-C₁₂-시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 비시클로 [2.2.1] 헵틸 및 비시클로 [2.2.2] 옥틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리 화합물로부터 단일 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 기가 고려된다. 이러한 기의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0226] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 1개의 고리 원자가 S, O 및 N으로부터 선택되고; 0, 1 또는 2개의 고리 원자가 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자이고; 나머지 고리 원자가 탄소인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 모노- 또는 폴리-시클릭 (예를 들어, 비- 또는 트리-시클릭 또는 그 초과) 융합 또는 비-융합, 라디칼 또는 고리계를 지칭한다. 헤테로아릴은 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀살리닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0227] 본원에 사용된 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴 고리에 부착된 알킬 잔기를 지칭한다. 예는 피리디닐메틸, 피리미디닐메틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0228] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로알킬"은 포화 또는 불포화 비-방향족 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노시클릭, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭 (융합, 가교 또는 스피로 고리), 또는 11-, 12, 13 또는 14-원 트리시클릭 고리계 (융합, 가교 또는 스피로 고리)를 지칭하며, 여기서 (i) 각각의 고리는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, (ii) 각각의 5-원 고리는 0 내지 1개의 이중 결합을 갖고, 각각의 6-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, (iii) 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, (iv) 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로

알킬 기는 [1,3]디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-피리돈, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 디옥사닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 티에타닐, 옥시라닐, 아지리디닐, 티이라닐, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 2-아자스피로[3.3]헵탄-5-아민, 1-아자스피로[3.3]헵탄-5-아민, 1-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-3-아민, 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민, 1-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민, 6-아자스피로[3.4]옥탄-2-아민, 5-아자스피로[3.4]옥탄-2-아민, 6-아자스피로[3.4]옥탄-1-아민, 5-아자스피로[3.4]옥탄-1-아민, 5-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄-7-아민, 7-아미노-5-티아-2-아자스피로[3.4]옥탄 5,5-디옥시드, 5-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄-8-아민, 8-아미노-5-티아-2-아자스피로[3.4]옥탄 5,5-디옥시드 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0229] 용어 "알킬아미노"는, 예를 들어 $NH(C_1-C_6\text{알킬})$ 구조를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0230] 용어 "디알킬아미노"는, 예를 들어 $N(C_1-C_6\text{알킬})_2$ 구조를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0231] 본 출원에 따라, 본원에 기재된 임의의 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴은 임의의 방향족 기일 수 있다. 방향족 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0232] 본원에 기재된 바와 같이, 본 출원의 화합물은 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 예컨대 일반적으로 상기 예시되어 있거나, 또는 본 출원의 특정한 부류, 하위부류 및 종에 의해 예시된 바와 같다. 어구 "임의로 치환된"은 어구 "치환 또는 비치환된"과 상호교환가능하게 사용된다는 것이 인지될 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"가 선행하든 선행하지 않든, 주어진 구조 내의 수소 라디칼을 명시된 치환기의 라디칼로 대체하는 것을 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 임의로 치환된 기는 상기 기의 각각의 치환가능한 위치에 치환기를 가질 수 있고, 주어진 임의의 구조식에서 하나 초과와 위치가 특정 기로부터 선택되는 하나 초과와 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된", "임의로 치환된 알킬", "임의로 치환된 알케닐", "임의로 치환된 시클로알킬", "임의로 치환된 시클로알케닐", "임의로 치환된 아릴", "임의로 치환된 헤테로아릴", "임의로 치환된 아르알킬", "임의로 치환된 헤테로아르알킬", "임의로 치환된 헤테로시클릴", 및 임의의 다른 임의로 치환된 기는 1, 2 또는 3개 또는 그 초과와 수소 원자를, 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 치환기로 독립적으로 대체함으로써 치환 또는 비치환된 기를 지칭한다:
- [0233] -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 보호된 히드록시, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, 보호된 아미노, $-NH-C_1-C_{12}$ -알킬, $-NH-C_2-C_{12}$ -알케닐, $-NH-C_2-C_{12}$ -알케닐, $-NH-C_3-C_{12}$ -시클로알킬,
- [0234] $-NH$ -아릴, $-NH$ -헤테로아릴, $-NH$ -헤테로시클로알킬, -디알킬아미노, -디아릴아미노,
- [0235] -디헤테로아릴아미노, $-O-C_1-C_{12}$ -알킬, $-O-C_2-C_{12}$ -알케닐, $-O-C_2-C_{12}$ -알케닐,
- [0236] $-O-C_3-C_{12}$ -시클로알킬, $-O$ -아릴, $-O$ -헤테로아릴, $-O$ -헤테로시클로알킬, $-C(O)-C_1-C_{12}$ -알킬, $-C(O)-C_2-C_{12}$ -알케닐, $-C(O)-C_2-C_{12}$ -알케닐, $-C(O)-C_3-C_{12}$ -시클로알킬, $-C(O)$ -아릴, $-C(O)$ -헤테로아릴,
- [0237] $-C(O)$ -헤테로시클로알킬, $-CONH_2$, $-CONH-C_1-C_{12}$ -알킬, $-CONH-C_2-C_{12}$ -알케닐,
- [0238] $-CONH-C_2-C_{12}$ -알케닐, $-CONH-C_3-C_{12}$ -시클로알킬, $-CONH$ -아릴, $-CONH$ -헤테로아릴,
- [0239] $-CONH$ -헤테로시클로알킬, $-OCO_2-C_1-C_{12}$ -알킬, $-OCO_2-C_2-C_{12}$ -알케닐, $-OCO_2-C_2-C_{12}$ -알케닐,
- [0240] $-OCO_2-C_3-C_{12}$ -시클로알킬, $-OCO_2$ -아릴, $-OCO_2$ -헤테로아릴, $-OCO_2$ -헤테로시클로알킬, $-OCONH_2$,
- [0241] $-OCONH-C_1-C_{12}$ -알킬, $-OCONH-C_2-C_{12}$ -알케닐, $-OCONH-C_2-C_{12}$ -알케닐,
- [0242] $-OCONH-C_3-C_{12}$ -시클로알킬, $-OCONH$ -아릴, $-OCONH$ -헤테로아릴, $-OCONH$ -헤테로시클로알킬,

- [0243] -NHC(O)-C₁-C₁₂-알킬, -NHC(O)-C₂-C₁₂-알케닐, -NHC(O)-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0244] -NHC(O)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(O)-아릴, -NHC(O)-헤테로아릴, -NHC(O)-헤테로시클로알킬,
- [0245] -NHC(O)-C₁-C₁₂-알킬, -NHC(O)-C₂-C₁₂-알케닐, -NHC(O)-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0246] -NHC(O)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(O)-아릴, -NHC(O)-헤테로아릴, -NHC(O)-헤테로시클로알킬,
- [0247] -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-알킬, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0248] -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-알케닐, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(O)NH-아릴,
- [0249] -NHC(O)NH-헤테로아릴, -NHC(O)NH-헤테로시클로알킬, -NHC(S)NH₂,
- [0250] -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-알킬, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0251] -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-알케닐, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(S)NH-아릴,
- [0252] -NHC(S)NH-헤테로아릴, -NHC(S)NH-헤테로시클로알킬, -NHC(NH)NH₂,
- [0253] -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-알킬, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-알케닐, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0254] -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(NH)NH-아릴, -NHC(NH)NH-헤테로아릴,
- [0255] -NHC(NH)NH-헤테로시클로알킬, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-알킬, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0256] -NHC(NH)-C₂-C₁₂-알케닐, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHC(NH)-아릴,
- [0257] -NHC(NH)-헤테로아릴, -NHC(NH)-헤테로시클로알킬, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-알킬,
- [0258] -C(NH)NH-C₂-C₁₂-알케닐, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-알케닐, C(NH)NH-C₃-C₁₂-시클로알킬,
- [0259] -C(NH)NH-아릴, -C(NH)NH-헤테로아릴, -C(NH)NH-헤테로시클로알킬,
- [0260] -S(O)-C₁-C₁₂-알킬, -S(O)-C₂-C₁₂-알케닐, -S(O)-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0261] -S(O)-C₃-C₁₂-시클로알킬, -S(O)-아릴, -S(O)-헤테로아릴, -S(O)-헤테로시클로알킬-SO₂NH₂,
- [0262] -SO₂NH-C₁-C₁₂-알킬, -SO₂NH-C₂-C₁₂-알케닐, -SO₂NH-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0263] -SO₂NH-C₃-C₁₂-시클로알킬, -SO₂NH-아릴, -SO₂NH-헤테로아릴, -SO₂NH-헤테로시클로알킬,
- [0264] -NHSO₂-C₁-C₁₂-알킬, -NHSO₂-C₂-C₁₂-알케닐, -NHSO₂-C₂-C₁₂-알케닐,
- [0265] -NHSO₂-C₃-C₁₂-시클로알킬, -NHSO₂-아릴, -NHSO₂-헤테로아릴, -NHSO₂-헤테로시클로알킬,
- [0266] -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -아릴, -아릴알킬, -헤테로아릴, -헤테로아릴알킬, -헤테로시클로알킬,
- [0267] -C₃-C₁₂-시클로알킬, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, -메톡시메톡시, -메톡시에톡시, -SH,
- [0268] -S-C₁-C₁₂-알킬, -S-C₂-C₁₂-알케닐, -S-C₂-C₁₂-알케닐, -S-C₃-C₁₂-시클로알킬, -S-아릴,
- [0269] -S-헤테로아릴, -S-헤테로시클로알킬, 또는 메틸티오메틸.
- [0270] 본 출원에 사용된 용어 "담체"는 담체, 부형제 및 희석제를 포괄하고, 제약 작용제를 대상체의 한 기관 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 데 수반되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다.
- [0271] 본 출원의 화합물은 또한 본 출원의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원에서 화학식의 화합물에 대한 언급은 달리 나타내지 않는 한 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다.

- [0272] 대표적인 "제약상 허용되는 염"은, 예를 들어 수용성 및 수불용성 염, 예컨대 아세테이트, 암소네이트 (4,4-디아미노스티벤-2,2-디술포네이트), 벤젠술포네이트, 벤조네이트, 비카르보네이트, 비술페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 칼슘, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 클라불라리에이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 피우나레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실레조르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 3-히드록시-2-나프토에이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트 (1,1-메텐-비스-2-히드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔술포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술페이트, 술폰살리실레이트, 수라메이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드 및 발레레이트 염을 포함한다.
- [0273] 예를 들어 화합물의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 포함한 본 출원의 화합물은 다른 용매 분자와의 용매화된 형태 또는 비용매화된 형태로 존재할 수 있다.
- [0274] "용매화물"은 화학량론적 또는 비 화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물 또는 염은 결정질 고체 상태에서 고정 몰비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우에 형성된 용매화물은 수화물이고; 용매가 알콜인 경우에, 형성된 용매화물은 알콜레이트이다. 수화물은 1개 이상의 물 분자와 1개의 물질 분자의 조합에 의해 형성되며, 여기서 물은 그의 분자 상태를 H₂O로서 유지한다.
- [0275] 본 발명의 화합물 (화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르 포함)의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등), 예컨대 거울상이성질체 형태 (비대칭 탄소의 부재 하에도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전장애이성질체 및 부분입체이성질체 형태를 비롯한 다양한 치환기 상의 비대칭 탄소에 의해 존재할 수 있는 입체이성질체가 위치 이성질체 (예컨대 예를 들어, 4-피리딜 및 3-피리딜)와 같이 본 출원의 범주 내에서 고려된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다, 뿐만 아니라 혼합물이 본 출원의 범주 내에 포괄된다. 본 출원의 화합물의 개별 입체이성질체는, 예를 들어 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있거나, 또는 예를 들어 라세미체로서 또는 모든 다른 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 출원의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 배위를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치 이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.
- [0276] 용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 갖지만, 물리적 및/또는 화학적 특성이 상이한 화합물을 지칭한다. 구조적인 차이는 구조 (기하 이성질체) 또는 편광면을 회전시키는 능력 (입체이성질체)에 있을 수 있다. 입체이성질체와 관련하여, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 라세미체, 라세미 혼합물로서 또는 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 발생할 수 있다.
- [0277] 본 명세서에서, 화합물의 구조 화학식은 일부 경우에 편의상 특정 이성질체를 나타내지만, 본 출원은 모든 이성질체, 예컨대 기하 이성질체, 비대칭 탄소를 기재로 하는 광학 이성질체, 입체이성질체, 호변이성질체 등을 포함한다.
- [0278] "이성질현상"은 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 공간상 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 명명된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 때때로 광학 이성질체로 지칭된다. 동일한 양의 반대 키랄성의 개별 거울상이성질체 형태를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 지칭된다.
- [0279] 본 출원의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 출원의 화합물의 모든 입체이성질체 형태 뿐만 아니라 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물은 본 출

원의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 출원은 모든 기하 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 본 출원의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우에, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다, 뿐만 아니라 혼합물이 본 출원의 범주 내에 포괄된다. 본원에 개시된 각각의 화합물은 화합물의 일반 구조에 따른 모든 거울상이성질체를 포함한다. 화합물은 라세미 또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태, 또는 입체화학의 관점에서 임의의 다른 형태일 수 있다. 검정 결과는 라세미 형태, 거울상이성질체적으로 순수한 형태, 또는 입체화학 관점에서의 임의의 다른 형태에 대해 수집된 데이터를 반영할 수 있다.

[0280] 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자는 "키랄 중심"으로 명명된다.

[0281] "키랄 이성질체"는 적어도 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 1개 초과인 키랄 중심을 갖는 화합물은 개별 부분입체이성질체로서 또는 "부분입체이성질체 혼합물"로 명명되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 1개의 키랄 중심이 존재하는 경우에, 입체이성질체는 그 키랄 중심의 절대 배위 (R 또는 S)를 특징으로 할 수 있다. 절대 배위는 키랄 중심에 부착되어 있는 치환기의 공간에서의 배열을 지칭한다. 고려되는 키랄 중심에 부착된 치환기는 문헌 [Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)]의 순서 규칙에 따라 순위화된다.

[0282] "기하 이성질체"는 이중 결합에 대한 회전 장애로 인해 존재하는 부분입체이성질체를 의미한다. 이러한 배위는 그의 명칭 내의 접두어 시스 및 트랜스, 또는 Z 및 E에 의해 구별되며, 이는 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 법칙에 따라 기하 분자 내 이중 결합의 동일측 또는 반대측에 있는지를 나타낸다.

[0283] 본 출원의 또 다른 실시양태에서, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 거울상이성질체이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 (S)-거울상이성질체이다. 다른 실시양태에서, 화합물은 (R)-거울상이성질체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 (+) 또는 (-) 거울상이성질체일 수 있다. 화합물은 1개 초과인 입체중심을 함유할 수 있다.

[0284] 본 출원의 또 다른 실시양태에서, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 부분입체이성질체이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 신(syn) 부분입체이성질체이다. 다른 실시양태에서, 화합물은 안티(anti) 부분입체이성질체이다.

[0285] 부분입체이성질체 혼합물은 그의 물리적 화학적 차이에 기반하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는, 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드)과의 반응에 의해 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 칼럼을 사용하여 분리할 수 있다.

[0286] 본 출원의 화합물이 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 모든 이러한 형태가 본 출원의 범주 내에 포괄되는 것이 또한 가능하다. 또한, 예를 들어 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태가 본 출원에 포함된다.

[0287] "호변이성질체"는 평형상태로 존재하고 하나의 이성질체 형태로부터 또 다른 것으로 용이하게 전환되는 2종 이상의 구조 이성질체 중 하나이다. 이 전환은 인접한 공액 이중 결합의 전환에 의해 동반된 수소 원자의 정규 이동을 일으킨다. 호변이성질체는 용액 중 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태에서, 대개 하나의 호변이성질체가 지배적이다. 호변이성질체화가 가능한 용액 중에서, 호변이성질체의 화학 평형상태가 도달될 것이다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체화에 의해 상호전환가능한 호변이성질체의 개념을 호변이성질체화라 한다.

[0288] 가능한 호변이성질체현상의 다양한 유형 중, 2종이 통상적으로 관찰된다. 케토-엔올 호변이성질체현상에서 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 발생한다. 고리-쇄 호변이성질체현상은 당 쇠 분자 내의 알데히드 기 (-CHO)가 동일한 분자 내의 히드록시 기 (-OH) 중 1개와 반응하여 글루코스에 의해 나타내어진 바와 같은 시클릭 (고리-형상의) 형태를 제공하는 것의 결과로서 발생한다.

[0289] 통상의 호변이성질체 쌍은 케톤-엔올, 아마이드-니트릴, 락탐-락탐, 헤테로시클릭 고리에서의 (예를 들어, 핵염기, 예컨대 구아닌, 티민 및 시토신에서의) 아마이드-이미드산 호변이성질체현상, 아민-엔아민 및 엔아민-이민

이다.

- [0290] 본 출원은 SSAO의 조정과 연관된 질환 및 장애의 치료에 유용한, SSAO를 억제할 수 있는 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다. 본 출원은 추가로 SSAO를 억제하는 데 유용한 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0291] 일부 실시양태에서, 본 출원은 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)을 제공하며, 여기서 화합물은, 예컨대 BI 1467335 (PXS-4728A)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 공지된 SSAO 억제제와 비교하여 뇌 침투 감소, 즉 혈액-뇌-장벽을 통한 침투 감소 등 유리한 특징을 보유한다.
- [0292] 일부 실시양태에서, 본 출원은 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)을 제공하며, 여기서 화합물은 SSAO의 활성을 억제하는 데 있어서 적어도 BI 1467335 (PXS-4728A)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 공지된 SSAO 억제제만큼 강력하고, BI 1467335 (PXS-4728A)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 공지된 SSAO 억제제와 비교하여 뇌 침투 감소, 즉 혈액-뇌-장벽을 통한 침투 감소 등 추가의 유리한 특징을 보유한다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 본 출원은 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)을 제공하며, 여기서 화합물은 SSAO의 활성을 억제하는 데 있어서 BI 1467335 (PXS-4728A)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 공지된 SSAO 억제제보다 더 강력하다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 본 출원은 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)을 제공하며, 여기서 화합물은 SSAO의 활성을 억제하는 데 있어서 BI 1467335 (PXS-4728A)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 공지된 SSAO 억제제보다 더 강력하고, BI 1467335 (PXS-4728A)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 공지된 SSAO 억제제와 비교하여 뇌 침투 감소, 즉 혈액-뇌-장벽을 통한 침투 감소 등 추가의 유리한 특징을 보유한다.
- [0295] 억제제의 효력은 IC₅₀ 값에 의해 결정될 수 있다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정 시 보다 낮은 IC₅₀ 값을 갖는 화합물은 보다 높은 IC₅₀ 값을 갖는 화합물에 비해 보다 강력한 억제제이다. 뇌 침투 특성은 뇌 K_{p_{uu}} 값에 의해 결정될 수 있다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정될 때 보다 낮은 뇌 K_{p_{uu}} 값을 갖는 화합물은 뇌 침투성이 보다 적다.
- [0296] 본 출원의 화합물을 산화제 (예를 들어, 3-클로로퍼옥시벤조산 (m-CPBA) 및/또는 과산화수소)로 처리하여 N-옥시드로 전환시킴으로써 본 출원의 다른 화합물을 수득할 수 있다. 따라서, 모든 제시되고 청구된 질소-함유 화합물은, 원자가 및 구조에 의해 허용되는 경우에, 제시된 바와 같은 화합물 및 그의 N-옥시드 유도체 (이는 N→O 또는 N⁺-O⁻로서 표기될 수 있음) 둘 다를 포함하는 것으로 간주된다. 또한, 다른 경우에, 본 출원의 화합물에서 질소는 N-히드록시 또는 N-알콕시 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, N-히드록시 화합물이 산화제, 예컨대 m-CPBA에 의한 모 아민의 산화에 의해 제조될 수 있다. 모든 제시되고 청구된 질소-함유 화합물은 또한 원자가 및 구조에 의해 허용되는 경우에, 제시된 바와 같은 화합물 및 그의 N-히드록시 (즉, N-OH) 및 N-알콕시 (즉, N-OR, 여기서 R은 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알케닐, C₁-C₆알킬닐, 3-14-원 카르보사이클 또는 3-14-원 헤테로사이클임) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.
- [0297] 본 출원에 사용된 용어 "전구약물"은 대사 수단에 의해 (예를 들어, 가수분해에 의해) 생체내에서 개시된 화합물로 전환가능한 화합물을 의미한다.
- [0298] 전구약물은 제약의 수많은 바람직한 품질 (예를 들어, 용해도, 생체이용률, 제조 등)을 증진시키는 것으로 공지되어 있기 때문에, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 전구약물 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 출원은 본 출원의 화합물의 전구약물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 그를 전달하는 방법 및 그를 함유하는 조성물을 포괄하는 것으로 의도된다. "전구약물"은 이러한 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 생체내에서 본 출원의 활성 모 약물을 방출하는 임의의

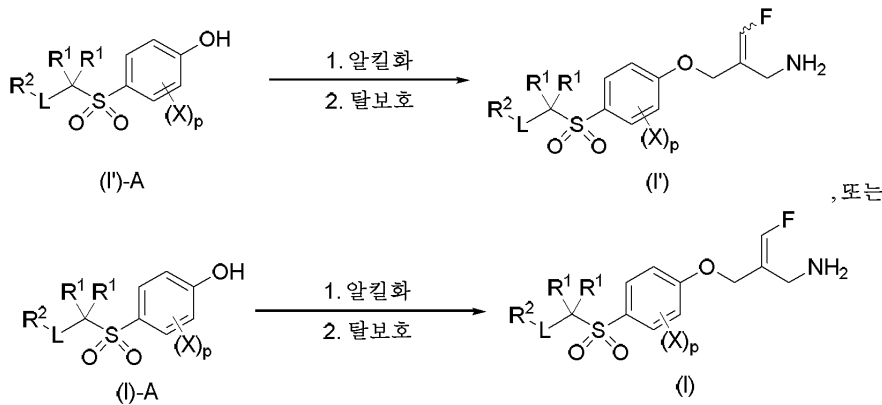
공유 결합된 담체를 포함하는 것으로 의도된다. 전구약물은 화합물에 존재하는 관능기를 변형시키되, 이러한 변형이 통상의 조각으로 또는 생체내에서 모 화합물로 절단되도록 하는 방식으로 이루어짐으로써 제조된다. 전구약물은 히드록실 또는 아미노기가 임의의 기에 결합된 본 출원의 화합물을 포함하며, 이는 본 출원의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 절단되어 각각 유리 히드록실 또는 유리 아미노기를 형성한다. 전구약물의 예는 본원에 기재된 각각의 화학식의 화합물 내의 알콜 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0299] 용어 "결정 다형체", "다형체" 또는 "결정 형태"는 동일한 원소 조성을 갖는 화합물 (또는 그의 염 또는 용매화물)이 상이한 결정 패킹 배열로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미한다. 상이한 결정 형태는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도 경도, 결정 형상, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 기타 인자로 인해 하나의 결정 형태가 우세하게 될 수 있다.
- [0300] 본원에 사용된 용어 "유사체"는 또 다른 화합물과 구조적으로 유사하지만 조성이 약간 상이한 화합물을 지칭한다 (하나의 원자를 상이한 원소의 원자로 대체한 경우, 또는 특정한 관능기가 존재하는 경우, 또는 하나의 관능기를 또 다른 관능기로 대체한 경우). 따라서, 유사체는 기능 및 외관이 유사하거나 대등하지만, 구조 또는 기원이 참조 화합물과 유사하거나 대등하지 않은 화합물이다.
- [0301] 본 출원은 또한 1개 이상의 원자가 자연에서 가장 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 사실을 제외하고는 본원에 기재된 각각의 화학식에 언급된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 출원의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 플루오린의 동위원소, 예컨대 ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ²H 및 ¹⁸F를 포함한다.
- [0302] 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 본 출원의 범주 내에 있다. 본 출원의 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ³H, ¹⁴C가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉, ³H, 및 탄소-14, 즉, ¹⁴C 동위원소가 그의 제조 용이성 및 검출감도로 인해 유용하다. ¹¹C 및 ¹⁸F 동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 유용하다. PET는 뇌 영상화에 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ²H로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로부터 얻어지는 특성의 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있고, 본 출원의 동위원소 표지된 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 일반적으로, 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행하여 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 입수가 가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 동위원소 표지되지 않는다.
- [0303] 본 출원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 개시된 화합물 또는 개시된 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 조성물을 직접 대상체에게 투여하거나, 또는 대상체의 신체 내에서 등가량의 활성 화합물을 형성할 수 있는, 화합물의 전구약물, 유도체 또는 유사체 또는 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다.
- [0304] "환자" 또는 "대상체"는 포유동물, 예를 들어 인간, 마우스, 래트, 기니 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 개코원숭이 또는 레서스이다.
- [0305] 화합물 또는 제약 조성물과 관련하여 사용되는 경우에 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 본원에 기재된 바와 같은 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양이다.
- [0306] 대상체와 관련하여 용어 "치료하는"은 대상체의 장애 중 적어도 하나의 증상을 개선시키는 것을 지칭한다. 치료에는 장애의 치유, 개선 또는 적어도 부분적인 증진이 포함된다.
- [0307] 본 출원의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 또한 질환, 상태 또는 장애를 예방하는 데 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "예방하는" 또는 "예방하다"는 질환,

상태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 개시를 감소시키거나 제거하는 것을 기재한다.

- [0308] 용어 "장애"는 달리 나타내지 않는 한, 본 출원에서 용어 질환, 상태 또는 질병을 의미하기 위해 사용되고, 이들과 상호교환가능하게 사용된다.
- [0309] 본원에 사용된 용어 "SSAO-매개" 질환 또는 장애는 SSAO 또는 그의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 임의의 질환 또는 다른 유해 상태를 의미한다. 따라서, 본 출원의 또 다른 실시양태는 SSAO 또는 그의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 1개 이상의 질환을 치료하거나 또는 그의 증증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 구체적으로, 본 출원은 간 질환, 간 염증, 간 섬유증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 지방간염 (NASH), 아테롬성동맥경화증, 졸중 및 그의 합병증, 만성 신장 질환, 알츠하이머병, 심혈관 질환, 대사 질환, 염증, 통증, 및 골관절염과 연관된 통증, 신경염증으로부터 선택된 질환 또는 상태의 치료 또는 증증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 또는 본 출원에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 그의 증증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0310] 화합물을 제조하는 방법
- [0311] 본 출원의 화합물은 표준 화학을 비롯한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로는 하기 주어진 반응식에 도시된다.
- [0312] 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 하기 합성 반응식에 의해 부분적으로 제시된 바와 같은 유기 합성 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 기재된 반응식에서, 감수성 또는 반응성 기에 대한 보호기는 필요한 경우에 일반적 원리 또는 화학에 따라 사용되는 것으로 널리 이해된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 조작된다 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). 이들 기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 선택 방법, 뿐만 아니라 반응 조건 및 그의 실행 순서가 본 출원의 화합물의 제조와 일치해야 한다.
- [0313] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 입체중심이 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)에 존재한다면 이를 인지할 것이다. 따라서, 본 출원은 (합성에 명시되지 않는 한) 가능한 입체이성질체 둘 다를 포함하고, 라세미 화합물 뿐만 아니라 개별 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체를 또한 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 요구되는 경우에, 이는 입체특이적 합성에 의해, 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해 획득될 수 있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 실행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)]을 참조한다.
- [0314] 본원에 기재된 화합물은 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질로부터 제조되거나, 공지된 유기, 무기, 및/또는 효소적 공정을 사용하여 합성될 수 있다.
- [0315] 본 출원의 화합물은 유기 합성 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 예로서, 본 출원의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 출원의 화합물 (즉, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물))은 반응식 1에 요약된 단계에 따라 합성될 수 있다. 출발 물질은 시중에서 구입하거나, 또는 보고된 문헌에 공지된 과정에 의하거나 또는 예시되는 바와 같이 제조한다.

[0316] 반응식 1



[0317]

[0318] 반응식 1은 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물의 일반적 합성을 도시한다. 구체적으로, 화합물 (I)-A 또는 화합물 (I')-A의 히드록실 기는 전형적으로 염기성 조건 하에 적합하게 보호된 아민으로 알킬화될 수 있고, 이는 탈보호되어 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0319] 상기 기재된 방법으로부터 생성된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 이성질체의 혼합물은 분리 성질에 따라 키랄 염 기술, 정상, 역상 또는 키랄 칼럼을 사용하는 크로마토그래피에 의해 그의 단일 성분으로 분리될 수 있다.

[0320] 분석 방법, 물질 및 기기

[0321] 달리 나타내지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적 공급업체로부터 제공받은 대로 사용되었다. 양성자 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커(Bruker) 또는 배리안(Varian) 분광계 상에서 400 MHz에서 획득하였다. 스펙트럼은 ppm (δ)으로 주어지고, 커플링 상수 J는 헤르츠로 보고된다. 테트라메틸실란 (TMS)을 내부 표준으로서 사용하였다. 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법 (LC/MS)은 시마즈(SHIMADZU) LCMS-2020EV 또는 애질런트 (Agilent) 1260-6125B LCMS를 사용하여 수집하였다. 순도 및 저해상도 질량 스펙트럼 데이터는 애질런트 1260-6125B LCMS 시스템 (다이오드 어레이 검출기, 및 애질런트 G6125BA 질량 분광계 포함)을 사용하거나 또는 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC 시스템 (다이오드 어레이 검출기(Diode Array Detector), 및 워터스 3100 질량 검출기 포함)을 사용하여 측정하였다. 순도는 UV 파장 214 nm, 220 nm, 254 nm 및 ESI에 의해 특징화되었다. 칼럼: 포로셸(poroshell) 120 EC-C18 2.7 μ m 4.6 X 100 mm; 유량 0.8 mL/분; 용매 A (100/0.1 물/포름산), 용매 B (100 아세토니트릴); 구배: 5% B에서 0.3분 유지, 0.3에서 2분까지 5-95% B, 4.8분까지 95% B 유지, 4.8에서 5.4분까지 95-5% B, 이어서 6.5분까지 5% B 유지. 또는, 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 X 50 mm; 유량 0.5 mL/분; 용매 A (0.1% 포름산 물), 용매 B (아세토니트릴); 구배: 0.2분 동안 5%B 유지, 0.2에서 2.0분까지 5-95% B, 3.1분까지 95% B 유지, 이어서 3.5분에 5% B.

[0322] 하기 실시예 및 본원의 다른 곳에서 사용된 약어는 다음과 같다:

[0323] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0324] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0325] DMSO 디메틸설폭사이드

[0326] IPA 이소-프로필 알콜

[0327] IPE 디-이소프로필 에테르

[0328] MeCN 아세토니트릴

[0329] AMMN 암모니아, MeOH 중 7.0 M 용액

[0330] THF 테트라히드로푸란

[0331] m-CPBA 3-클로로벤젠카르보퍼옥시산

[0332] FCC 플래쉬 칼럼 크로마토그래피

- [0333] DCM 디클로로메탄
- [0334] LC/MS 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
- [0335] MeOH 메탄올
- [0336] MS 질량분광법
- [0337] n-BuOH n-부틸 알콜
- [0338] NMP N-메틸 피롤리디논
- [0339] NMR 핵 자기 공명
- [0340] ppm 백만분율
- [0341] TEA 트리에틸아민
- [0342] 생물학적 검정
- [0343] 본 출원의 화합물의 생물학적 활성은 관련 기술분야에 공지된 방법 및 검정으로 평가될 수 있다. 예를 들어, 본 출원의 화합물의 효력은 SSAO 활성 검정으로 평가될 수 있다. 간략하게, 본 출원의 화합물을 재조합 hSSAO, hMAO-A 및 hMAO-B 이소형에 적용할 수 있고, 발광원성 기질의 첨가 및 후속 산화 후에 (예를 들어, 프로메가 (Promega)로부터의 MAO-글로 검정 키트를 사용하여) 효소의 아민 옥시다제 활성을 측정한다. IC₅₀은, 예를 들어 4-파라미터 비-선형 회귀 루틴을 사용하여 용량 반응 곡선을 피팅함으로써 계산될 수 있다.
- [0344] 또한, 본 출원의 화합물은 뇌 침투 감소 등 추가의 유리한 생물학적 활성을 보유하며, 이는 관련 기술분야에 공지된 방법 및 검정으로 평가될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌-장벽 (BBB) 검정 및 단백질 결합 검정으로 구성된 뇌 K_{puu} 검정이 이용될 수 있다. 단백질 결합 검정은 각각 f_{u(뇌)} 및 f_{u(혈장)}를 계산하기 위한 뇌 용해물 및 혈장에 대한 평형 투석을 포함한다. BBB 검정은 실험 동물에서 1 mg/kg IV 투여량으로 수행될 수 있다. 본 출원의 화합물을 투여한 후, 혈장 및 뇌 샘플을 수집하여 화합물 농도를 분석할 수 있다 (C_{혈장} 및 C_뇌). 시험된 화합물의 K_{puu} 값은 하기 방정식에 의해 계산될 수 있다:

$$K_{puu} = \frac{C_{뇌}}{C_{혈장}} \times \frac{f_{u(뇌)}}{f_{u(혈장)}} \quad (1)$$
- [0345]
- [0346] 화합물을 사용하는 방법
- [0347] 본 발명의 화합물은 아민 옥시다제 효소, 예컨대 막-결합된 SSAO/VAP-1 또는 가용성 SSAO/VAP-1을 조정 (예를 들어, 억제)하는 데 유용하다. 화합물의 상대적 억제 효력은 다양한 방식으로, 예를 들어 재조합 인간 단백질 또는 재조합 비-인간 효소를 사용한 시험관내 검정에서, 정상 효소를 발현하는 세포 검정에서, 또는 생체내 시험에서, SSAO/VAP-1의 아민 옥시다제 활성을 억제하는 데 요구되는 양에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 본 출원은 질환 또는 장애의 치료를 위해 아민 옥시다제 효소, 예컨대 막-결합된 SSAO/VAP-1 또는 가용성 SSAO/VAP-1을 조정 (예를 들어, 억제)하는 방법에 관한 것이다.
- [0348] 본 출원의 화합물은 SSAO와 연관된 질환 또는 장애 (예를 들어, SSAO의 과다발현, 조절이상 또는 이상 활성)의 치료에 유용하다. SSAO와 연관된 질환 또는 장애는 염증 또는 염증성 질환, 섬유증 또는 섬유화 질환, 간 질환, 심혈관 질환, 자가면역 질환 및 대사 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0349] 염증 또는 염증성 질환 (예를 들어, SSAO와 연관된 염증 또는 염증성 질환)은 관절염, 활막염, 크론병, 궤양성 결장염, 과민성 장 질환, 천식 (예를 들어, 호산구성 천식, 중증 천식, 바이러스성 악화 천식), 만성 통증, 골관절염으로부터의 만성 통증, 만성 폐 폐쇄성 질환, 만성 섬유증, 기관지확장증, 간 자가면역 질환, 자가면역 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 경화성 담관염, 자가면역 담관염, 알콜성 간 질환, NAFLD, NASH, 신경염증, 간경변증, 아테롬성동맥경화증, 만성 심부전, 울혈성 심부전, 허혈성 질환, 졸중 및 그의 합병증, 심근경색 및 그의 합병증, 졸중 후 염증성 세포-매개 조직 파괴, 긴선, 접촉성 피부염, 당뇨병으로 인한 염증, 피부 염증, 폐 염증, 간 염증 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0350] 섬유증 또는 섬유화 질환 (예를 들어, SSAO와 연관된 섬유화 질환)은 만성 섬유증, 폐 섬유증 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증), 간 섬유증, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 다른 기관 및 조직의 섬유증, 방사선 유발 섬유증, 및 과

또한 섬유증이 질환 병리상태에 기여하는 기타 질환 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0351] 간 질환 (예를 들어, SSAO와 연관된 간 질환)은 간 염증, 간 섬유증, NASH, NAFLD, 간경변증, 간 자가면역 질환, 자가면역 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 경화성 담관염, 자가면역 담관염 및 알콜성 간 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0352] 호흡기 질환 (예를 들어, SSAO와 연관된 호흡기 질환)은 폐 섬유증, 폐 염증, 천식 (예를 들어, 호산구성 천식, 중증 천식, 바이러스 악화 천식), 만성 폐 폐쇄성 질환, 낭성 섬유증 및 기관지확장증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0353] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO의 조정과 연관된 질환 또는 장애 (예를 들어, SSAO의 억제)를 치료, 예방, 억제 또는 제거하는 방법에 관한 것이다. 방법은 SSAO의 조정과 연관된 질환 또는 장애에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체 또는 본 출원의 화합물의 제약 조성물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, SSAO-매개 장애는 본원에 기재된 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0354] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO의 조정을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체 또는 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, SSAO를 조정하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO를 조정하는 것은 SSAO를 억제하는 것이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0355] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO-매개 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO-매개 장애는 본원에 기재된 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0356] 또 다른 측면에서, 본 출원은 SSAO-매개 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO-매개 장애는 본원에 기재된 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0357] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO를 조정하는 데 사용하기 위한 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO를 조정하는 것은 SSAO를 억제하는 것이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0358] 또 다른 측면에서, 본 출원은 SSAO를 조정하는 데 사용하기 위한 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO를 조정하는 것은 SSAO를 억제하는 것이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0359] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO-매개 장애는 본원에 기재된 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0360] 또 다른 측면에서, 본 출원은 SSAO-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO-매개 장애는 본원에 기재된 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실

시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.

- [0361] 본 출원의 또 다른 측면은 SSAO를 조정하기 위한 의약의 제조에서의 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO를 조정하는 것은 SSAO를 억제하는 것이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0362] 또 다른 측면에서, 본 출원은 SSAO를 조정하기 위한 의약의 제조에서의 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, SSAO를 조정하는 것은 SSAO를 억제하는 것이다. 일부 실시양태에서, SSAO는 야생형 SSAO이다. 다른 실시양태에서, SSAO는 돌연변이체 SSAO이다.
- [0363] 본 출원의 개시된 화합물은 대상체에서 장애를 치료 또는 예방하고/거나 그의 발생을 예방하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.
- [0364] 본 출원의 화합물은 1종 이상의 치료제 (제약 조합물) 또는 양식, 예를 들어 비-약물 요법과의 조합 요법으로 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상승작용적 효과가 다른 항증식성, 항암, 면역조정 또는 항염증성 물질과 함께 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물)은 항염증제, 면역조정제, 화학요법제, 신경영양 인자, 심혈관 질환 치료제, 간 질환 치료제, 폐 질환 치료제, 신장 질환 치료제, 안구 질환 치료제, 피부 질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 장애 치료제, 당뇨병 치료제, 및 면역결핍 장애 치료제로부터 선택된 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 본 출원의 화합물이 다른 요법과 함께 투여되는 경우에, 공-투여되는 화합물의 투여량은 물론 사용되는 공-약물의 유형, 사용되는 구체적 약물, 치료될 상태 등에 따라 달라질 것이다.
- [0365] 조합 요법은 대상 화합물을 다른 생물학적 활성 성분 (예컨대 비제한적으로, 항염증제, 면역조정제, 화학요법제, 신경영양 인자, 심혈관 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 장애 치료제, 당뇨병 치료제, 면역결핍 장애 치료제, 및 통증 치료제) 및 비-약물 요법 (예컨대 비제한적으로, 수술 또는 방사선 치료제)과 추가로 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 출원의 화합물은 다른 제약 활성 화합물, 바람직하게는 본 출원의 화합물의 효과를 증진시킬 수 있는 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 본 출원의 화합물은 다른 약물 요법 또는 치료 양식과 동시에 (단일 제제 또는 개별 제제로서) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 병행 요법은 요법의 단일 사이클 또는 과정 동안 둘 이상의 약물의 투여를 가정한다.
- [0366] 제약 조성물
- [0367] 본 출원은 또한 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0368] "제약 조성물"은 본 출원의 화합물을 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 함유하는 제제이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는, 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프, 또는 바이알을 포함한 다양한 형태 중 임의의 것이다. 조성물의 단위 용량 중 활성 성분 (예를 들어, 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 제제)의 양은 유효량이고, 관여된 특정한 치료에 따라 달라진다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 때때로 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 통상적인 변동을 줄 필요가 있음을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 의존할 것이다. 경구, 폐내, 직장내, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉막내, 척추강내, 비강내 등을 비롯한 다양한 경로가 고려된다. 본 출원의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태로는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 들 수 있다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체와, 및 요구되는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.
- [0369] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험비에 부합하는 화합물, 물질, 조성물, 담체, 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0370] "제약상 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고 비-독성이고 생물학적으로나 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 제약 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하며, 수의학적 용도 뿐만 아니라 인간 제약 용도에서도

허용되는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 특허청구범위에서 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 이러한 부형제 1종 및 1종 초과 둘 다를 포함한다.

- [0371] 본 출원의 제약 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 상용성이도록 제제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 흡입), 경피 (국소) 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내, 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제 예컨대 주사용수, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세트이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 장성 조정제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 시린지 또는 다중 용량 바이알에 포함될 수 있다.
- [0372] 본 출원의 화합물 또는 제약 조성물은 현재 화학요법 치료에 사용되는 널리 공지된 많은 방법으로 대상체에게 투여될 수 있다. 선택된 용량은 유효 치료를 구성하기에 충분해야 하지만 허용되지 않는 부작용을 유발할만큼은 높지 않아야 한다. 질환 상태의 상태 및 환자의 건강은 바람직하게는 치료 동안 및 치료 후에 적당한 기간 동안 면밀히 모니터링되어야 한다.
- [0373] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 확인된 질환 또는 상태를 치료하거나, 호전시키거나, 또는 예방하거나, 또는 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 제약 작용제의 양을 지칭한다. 효과는 관련 기술분야에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 상태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택되는 치료제 또는 치료제의 조합에 의존할 것이다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 임상상의 기술 및 판단 내에서 통상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 본원에 기재된 질환 또는 장애이다.
- [0374] 임의의 화합물에 대해, 치료 유효량은 예를 들어 신생물성 세포의 세포 배양 검정에서, 또는 동물 모델, 통상적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 이어서 그러한 정보는 인간에서의 유용한 투여량 및 투여 경로 결정에 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차, 예를 들어 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량) 및 LD₅₀ (집단의 50%에 치사성인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, 이는 비, LD₅₀/ED₅₀로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 제약 조성물이 바람직하다. 투여량은 사용되는 투여 형태, 환자의 민감도, 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양할 수 있다.
- [0375] 투여량 및 투여는 활성제(들)의 충분한 수준을 제공하도록 또는 바람직한 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자는 질환 상태의 중증도, 대상체의 전반적 건강, 대상체의 연령, 체중, 및 성별, 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 감수성, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장기-작용 제약 조성물은 특정 제제의 반감기 및 클리어런스율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.
- [0376] 본 출원의 활성 화합물 (즉, 본 출원의 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 임의의 개별 화합물))을 함유하는 제약 조성물은 일반적으로 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유회, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 제약 조성물은 제약상 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 물론, 적절한 제제는 선택되는 투여 경로에 의존한다.
- [0377] 주사가 가능한 사용에 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체는 생리 염수, 정균수, 크레모포르(Cremophor) EL™ (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 모든 경우에 있어서, 조성물은 무균이어야 하며, 주사기 사용이 용이한 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하며, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용, 요구되는 입자 크기의 유지 (분산액인 경우), 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는, 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르

브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 조성물 중에 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수는, 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물 중에 포함시킴으로써 이루어질 수 있다.

[0378] 멸균 주사가 가능한 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합을 갖는 적절한 용매에 필요한 양의 활성 화합물을 혼입시킨 후, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 상기에 열거된 것들로부터의 다른 필요한 성분과 염기성 분산액 매질을 함유하는 멸균 비히클 내로 활성 화합물을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 미리 멸균-여과된 용액으로부터의 활성 성분 및 임의의 추가의 바람직한 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조이다.

[0379] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용의 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입되어, 정제, 트로키제 또는 캡슐제의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강세정제로서 사용하기 위해 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서, 유체 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고, 행구고 뱉어지거나 또는 삼켜진다. 제약상 상용성인 결합제, 및/또는 아주반트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 특성의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.

[0380] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 기체를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

[0381] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과되는 장벽에 대한 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 상기 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 경점막 투여를 위해 세제, 담즙산염, 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비내 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 바와 같은 연고, 살브, 겔 또는 크림으로 제제화된다.

[0382] 활성 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 비롯한 제어 방출 제제와 같이, 신체로부터의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호할 제약상 허용되는 담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성의 생체적합한 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 상기 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 알자 코포레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스 인크.(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 리포솜 현탁액 (감염된 세포를 표적화하는 리포솜과 바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체 포함)도 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라, 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0383] 경구 또는 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료되는 대상체에 대해 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 제약학적 담체와 관련된 바람직한 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본 출원의 투여 단위 형태에 대한 상세사항은 활성 화합물의 독특한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과에 의해 좌우되고, 그에 직접적으로 의존한다.

[0384] 치료 용도에서, 본 출원에 따라 사용되는 제약 조성물의 투여량은 선택된 투여량에 영향을 미치는 다른 인자 중에서 작용제, 수용자 환자의 연령, 체중 및 임상 상태 및 요법을 투여하는 임상 또는 진료의 경험 및 판단에 따라 달라진다. 투여량은 1일에 약 0.01 mg/kg 내지 1일에 약 5000 mg/kg의 범위일 수 있다. 제약 작용제의 유효량은 임상 또는 다른 자격이 있는 관찰자에 의해 인지되는 바와 같은 객관적으로 확인 가능한 개선을 제공하는 것이다. 본원에 사용된 용어 "투여량 유효 방식"은 대상체 또는 세포에서 목적하는 생물학적 효과를 생성하는 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0385] 제약 조성물은 투여 설명서와 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함될 수 있다.

[0386] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염의 형성에 의해 변형된 본 출원의 화

합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염, 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 2-아세톡시벤조산, 2-히드록시에탄 술폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 술폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디술폰산, 1,2-에탄 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레조르신산, 히드라밤산, 브로민화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 술폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 술폰산, 나프실산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 숙신산, 술폰산, 술파닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 툴루엔 술폰산, 및 통상적으로 발생하는 아민 산, 예를 들어 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택된 무기 및 유기 산으로부터 유도된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0387] 제약상 허용되는 염의 다른 예로는 핵산산, 시클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 무콘산 등을 들 수 있다. 본 출원은 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 배위하는 경우에 형성되는 염을 포괄한다.

[0388] 제약상 허용되는 염에 대한 모든 언급은 동일 염의 본원에서 정의된 바와 같은 용매 부가 형태 (용매화물) 또는 결정 형태 (다형체)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0389] 본 출원의 화합물은 또한 에스테르, 예를 들어 제약상 허용되는 에스테르로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 내의 카르복실산 관능기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다. 또한, 화합물 내의 알콜 기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어 아세테이트, 프로피오네이트 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다.

[0390] 본 출원의 화합물은 또한 전구약물, 예를 들어 제약상 허용되는 전구약물로서 제조될 수 있다. 용어 "전구-약물" 및 "전구약물"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 생체내에서 활성 모 약물을 방출하는 임의의 화합물을 지칭한다. 전구약물은 제약의 수많은 바람직한 품질 (예를 들어, 용해도, 생체이용률, 제조 등)을 증진시키는 것으로 공지되어 있기 때문에, 본 출원의 화합물은 전구약물 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 출원은 본원에 청구된 화합물의 전구약물, 그의 전달 방법 및 그를 함유하는 조성물을 포괄하는 것으로 의도된다. "전구약물"은 이러한 전구약물이 대상체에게 투여되는 경우에 생체내에서 본 출원의 활성 모 약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 출원에서 전구약물은 화합물에 존재하는 관능기를 변형시키되, 이러한 변형이 통상의 조작으로 또는 생체내에서 모 화합물로 절단되도록 하는 방식으로 이루어짐으로써 제조된다. 전구약물은 히드록시, 아미노, 술폰히드릴, 카르복시 또는 카르보닐 기가 임의의 기에 결합된 본 출원의 화합물을 포함하며, 이는 본 출원의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 절단되어 유리 히드록실, 유리 아미노, 유리 술폰히드릴, 유리 카르복시 또는 유리 카르보닐 기를 형성한다.

[0391] 전구약물의 예는 본 출원의 화합물에서 히드록시 관능기의 에스테르 (예를 들어, 아세테이트, 디알킬아미노아세테이트, 포르메이트, 포스페이트, 술페이트 및 벤조에이트 유도체) 및 카르바메이트 (예를 들어, N,N-디메틸아미노카르보닐), 카르복실 관능기의 에스테르 (예를 들어, 에틸 에스테르, 모르폴리노에탄올 에스테르), 아미노 관능기의 N-아실 유도체 (예를 들어, N-아세틸) N-만니히 염기, 쉬프 염기 및 엔아미논, 케톤 및 알데히드 관능기의 옥심, 아세탈, 케탈 및 엔올 에스테르 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (문헌 [Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)] 참조).

[0392] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물, 대사물, 다형체, 유사체 또는 유도체는 경구로, 비강으로, 경피로, 폐로, 흡입으로, 협측으로, 설하로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 정맥내로, 직장으로, 흉막내로, 척수강내로 및 비경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 경구로 투여된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다.

[0393] 화합물을 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구

약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태를 예방하거나, 상쇄시키거나, 진행을 정지시키는 데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0394] 본 출원의 개시된 화합물의 제제화 및 투여 기술은 문헌 [Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾아볼 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합되어 제약 제제에 사용된다. 적합한 제약상 허용되는 담체로는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수용액 또는 유기 용액을 들 수 있다. 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 본원에 기재된 범위의 목적하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 제약 조성물 중에 존재할 것이다.

[0395] 본원에 사용된 모든 백분을 및 비는, 달리 지시되지 않는 한, 중량 기준이다. 본 출원의 다른 특징 및 이점은 다양한 실시예로부터 명백하다. 제공된 실시예는 본 출원을 실시하는 데 유용한 상이한 성분 및 방법론을 예시한다. 실시예는 청구된 출원을 제한하지 않는다. 본 출원에 기초하여, 통상의 기술자는 본 출원을 실시하는 데 유용한 다른 성분 및 방법론을 확인하고 이용할 수 있다.

[0396] 실시예

[0397] 본 출원은 하기 실시예 및 합성 반응식에 의해 추가로 예시되며, 이는 본 출원을 범주 또는 취지 면에서 본원에 기재된 구체적 절차로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예는 특정 실시양태를 예시하기 위해 제공된 것으로, 이로써 본 출원의 범주를 제한하려는 의도는 없음을 이해해야 한다. 추가로, 본 출원의 취지 및/또는 첨부된 청구범위의 범주로부터 벗어나지 않으면서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 수 있는 다양한 다른 실시양태, 변형 및 그의 등가물을 이용할 수 있음을 이해해야 한다.

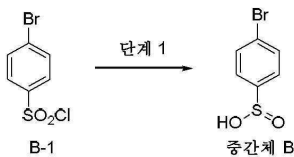
[0398] 실시예 1: 중간체 A의 합성



[0399]

[0400] 중간체 A는 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 WO 2013/163675 A1에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0401] 실시예 2: 중간체 B의 합성

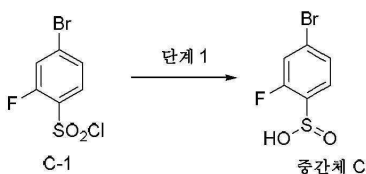


[0402]

[0403] 단계 1: 중간체 B

[0404] H₂O (10 mL) 중 B-1 (1.5 g, 5.87 mmol), NaHCO₃ (902.48 mg, 10.74 mmol) 및 Na₂SO₃ (1.38 g, 10.92 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 100°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H₂O (30 ml)로 희석하고, 진한 HCl을 사용하여 pH=1로 산성화시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, H₂O로 세척하여 중간체 B (1.2 g, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 219 (M-1).

[0405] 실시예 3: 중간체 C의 합성

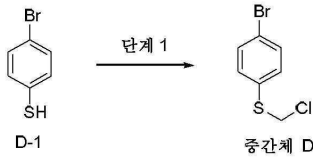


[0406]

[0407] 단계 1: 중간체 C

[0408] H₂O (20 mL) 중 C-1 (1.5 g, 5.48 mmol), NaHCO₃ (843.12 mg, 10.04 mmol) 및 Na₂SO₃ (1.29 g, 10.26 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H₂O (30 ml)로 희석하고, 진한 HCl을 사용하여 pH=1로 산성화시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, H₂O로 세척하여 중간체 C (1.2 g, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 237 (M-1).

[0409] 실시예 4: 중간체 D의 합성

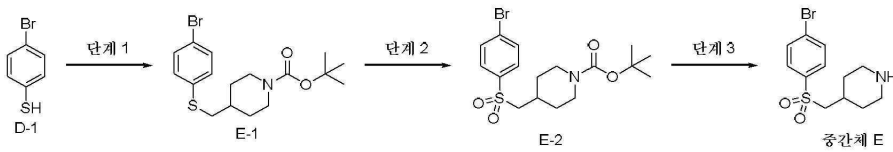


[0410]

[0411] 단계 1: 중간체 D

[0412] 톨루엔 (30 mL) 중 D-1 (1.5 g, 7.93 mmol), 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀 (1.21 g, 7.93 mmol, 1.18 mL)의 혼합물에 20℃에서 브로모(클로로)메탄 (20.53 g, 158.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 0에서 5%)에 의해 정제하여 중간체 D (1.1 g, 조 물질)를 수득하였다.

[0413] 실시예 5: 중간체 E의 합성



[0414]

[0415] 단계 1: E-1

[0416] DMF (10 mL) 중 D-1 (500 mg, 2.64 mmol)의 용액에 20℃에서 NaH (126.92 mg, 3.17 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 tert-부틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (882.79 mg, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 0에서 20%)에 의해 정제하여 E-1 (920 mg, 2.38 mmol, 90.05% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 386 (M+1).

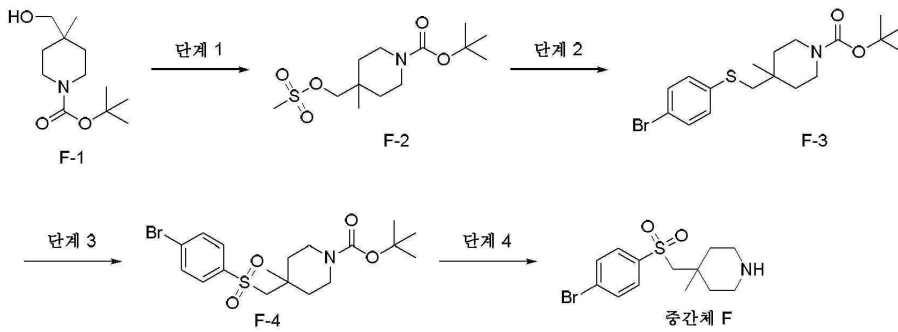
[0417] 단계 2: E-2

[0418] DCM (30 mL) 중 E-1 (450 mg, 1.16 mmol)의 혼합물에 20℃에서 3-클로로벤젠카르보퍼옥시산 (709.42 mg, 3.49 mmol, 85% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 E-2 (450 mg, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 418 (M+1).

[0419] 단계 3: 중간체 E

[0420] DCM (20 mL) 중 E-2 (450 mg, 1.08 mmol)의 용액에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 중간체 E (380 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 318 (M+1).

[0421] 실시예 6: 중간체 F의 합성



[0422]

[0423] 단계 1: F-2

[0424] DCM (30 mL) 중 F-1 (2.0 g, 8.72 mmol), Et₃N (2.65 g, 26.16 mmol)의 혼합물에 20℃에서 메탄술포닐 클로라이드 (1.10 g, 9.59 mmol, 742.55 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 0에서 50%)에 의해 정제하여 F-2 (2.5 g, 8.13 mmol, 93.25% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 308 (M+1).

[0425] 단계 2: F-3

[0426] DMF (15 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (500 mg, 2.64 mmol)의 용액에 20℃에서 NaH (116.35 mg, 2.91 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 F-2 (975.51 mg, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 0에서 10%)에 의해 정제하여 F-3 (150 mg, 374.65 μmol, 14.17% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 400 (M+1).

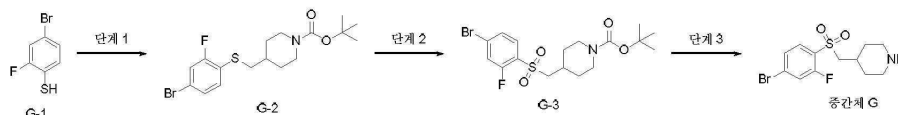
[0427] 단계 3: F-4

[0428] DCM (20 mL) 중 F-3 (150 mg, 374.65 μmol)의 혼합물에 20℃에서 3-클로로벤젠카르보퍼옥시산 (228.19 mg, 1.12 mmol, 85% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 F-4 (170 mg, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 432 (M+1).

[0429] 단계 4: 중간체 F

[0430] DCM (15 mL) 중 F-4 (170 mg, 393.18 μmol)의 용액에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 중간체 F (160 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 332 (M+1).

[0431] 실시예 7: 중간체 G의 합성



[0432]

[0433] 단계 1: G-2

[0434] DMF (20 mL) 중 G-1 (1 g, 4.83 mmol), NaH (386.32 mg, 9.66 mmol, 60% 순도)의 혼합물에 0℃에서 tert-부틸 4-메틸-4-(메틸술포닐옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.61 g, 5.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에, 포화 수성 염화암모늄 용액 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 10%에서 80%)에 의해 정제하여 G-2 (1.3 g, 3.22 mmol, 66.57% 수율)를 수

특하였다. MS: m/z = 404.3 (M+1).

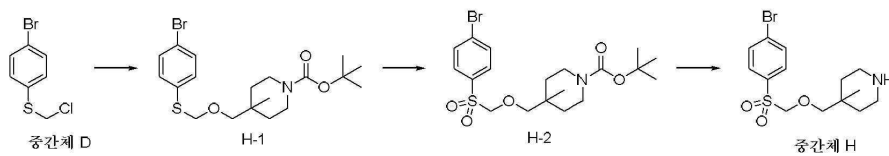
[0435] 단계 2: G-3

[0436] DCM (20 mL) 중 G-2 (600 mg, 1.48 mmol) 및 m-CPBA (903.78 mg, 4.45 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (14 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 30/1-3/1, v/v)에 의해 정제하여 G-3 (500 mg, 1.15 mmol, 77.22% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 436.3 (M+1).

[0437] 단계 3: 중간체 G

[0438] 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 4.0 mL) 중 G-3 (500 mg, 1.15 mmol)의 혼합물 및 반응 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 중간체 G (600 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 372.6 (M+1).

[0439] 실시예 8: 중간체 H의 합성



[0440]

[0441] 단계 1: H-1

[0442] DMF (15 mL) 중 F-1 (1.74 g, 7.58 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (328.33 mg, 8.21 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 중간체 D (1.5 g, 6.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 10%)에 의해 정제하여 H-1 (420 mg, 975.84 μmol, 15.45% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 430 (M+1).

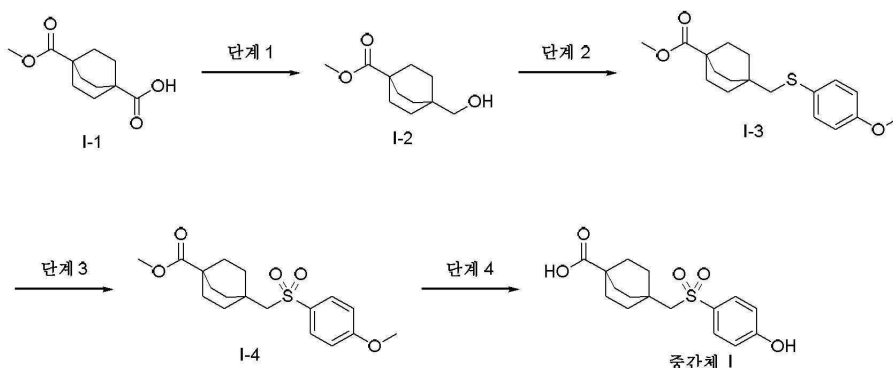
[0443] 단계 2: H-2

[0444] DCM (30 mL) 중 H-1 (420 mg, 975.84 μmol)의 혼합물에 20°C에서 m-CPBA (594.34 mg, 2.93 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 H-2 (510 mg, 조 물질)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 462 (M+1).

[0445] 단계 3: 중간체 H

[0446] DCM (20 mL) 중 H-2 (510 mg, 1.10 mmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 중간체 H (450 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 362 (M+1).

[0447] 실시예 9: 중간체 I의 합성



[0448]

[0449] 단계 1: I-2

[0450] 0℃에서 무수 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 I-1 (5 g, 23.56 mmol)의 혼합물에 질소 하에 보란-테트라히드로푸란 착물의 테트라히드로푸란 용액 (1M, 47.12 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물, 수성 HCl 용액, 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 I-2 (4.5 g, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 사용하였다. LC/MS: m/z = 199.2 (M+1).

[0451] 단계 2: I-3

[0452] 아세트니트릴 (20 mL) 중 I-2 (1.78 g, 8.98 mmol) 및 1-메톡시-4-[(4-메톡시페닐)디술팜닐]벤젠 (3.00 g, 10.77 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 25℃에서 트리부틸포스핀 (2.54 g, 12.57 mmol, 3.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 0-10%, v/v)에 의해 정제하여 I-3 (2.1 g, 6.55 mmol, 72.99% 수율)을 수득하였다. LC/MS: m/z = 321.1 (M+1).

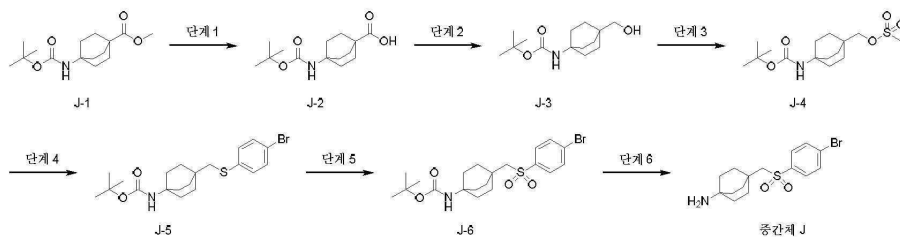
[0453] 단계 3: I-4

[0454] DCM (10 mL) 중 I-3 (2.1 g, 6.55 mmol)의 혼합물에 20℃에서 m-CPBA (3.39 g, 19.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 아황산나트륨 (10 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄/석유 에테르에 의해 재결정화하여 I-4 (1.94 g, 5.50 mmol, 83.86% 수율)를 수득하였다. LC/MS: m/z = 353.1 (M+1).

[0455] 단계 4: 중간체 I

[0456] I-4 (1.9 g, 5.39 mmol) 및 삼브로민화붕소(DCM 중 1M, 20 mL)의 혼합물을 20℃에서 교반하였다. 혼합물을 열음에 붓고, 25℃로 가온하였다. 혼합물을 여과하였다. 케이크를 석유 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 I (1.74 g, 5.36 mmol, 99.50% 수율)을 수득하였다. LC/MS: m/z = 325.0 (M+1).

[0457] 실시예 10: 중간체 J의 합성



[0458]

[0459] 단계 1: J-2

[0460] 테트라히드로푸란 (30 mL) 및 물 (30 mL) 중 J-1 (5.9 g, 20.82 mmol)의 혼합물에 0℃에서 수산화리튬 1수화물, 98% (4.37 g, 104.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 시트르산에 의해 pH ~ 6으로 조정하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 J-2 (5.6 g, 조 물질)를 수득하였다.

[0461] 단계 2: J-3

[0462] 무수 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 J-2 (5.6 g, 20.79 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 0℃에서 보란-테트라히드로푸란 착물 (테트라히드로푸란 중 1M, 62.38 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 MeOH (20 mL)를 0-25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온 (~25℃)에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시켜 조 J-3 (5.5 g, 조 물질)을 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0463] 단계 3: J-4

[0464] DCM (100 mL) 중 J-3 (5.5 g, 21.54 mmol), 트리에틸아민 (6.54 g, 64.62 mmol, 9.01 mL)의 혼합물에 0℃에서

메탄술폰산 무수물 (5.63 g, 32.31 mmol, 3.56 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 0~ 40%, v/v)에 의해 정제하여 J-4 (6.2 g, 18.59 mmol, 86.33% 수율)를 수득하였다.

[0465] 단계 4: J-5

[0466] DMF (50 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (8.79 g, 46.48 mmol), 탄산세슘 (18.17 g, 55.78 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (1.54 g, 9.30 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 J-4 (6.2 g, 18.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하고, 유기 층을 염수 (50 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (120 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 0~ 15%, v/v)에 의해 정제하여 J-5 (6.9 g, 16.18 mmol, 87.03% 수율)를 수득하였다.

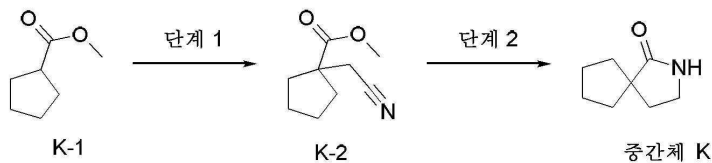
[0467] 단계 5: J-6

[0468] DCM (100 mL) 중 J-5 (6.9 g, 16.18 mmol) 및 m-CPBA (9.85 g, 48.54 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 아황산나트륨 (5 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액에 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (50 mL x 3), 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (80 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 = 0~ 20%, v/v)에 의해 정제하여 J-6 (7 g, 15.27 mmol, 94.38% 수율)을 수득하였다.

[0469] 단계 6: 중간체 J

[0470] DCM (20 mL) 중 J-6 (4 g, 8.73 mmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl/디옥산 (15 mL, 4M)을 첨가하고, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 농축시켜 중간체 J (3.5 g, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다.

[0471] 실시예 11: 중간체 K의 합성



[0472]

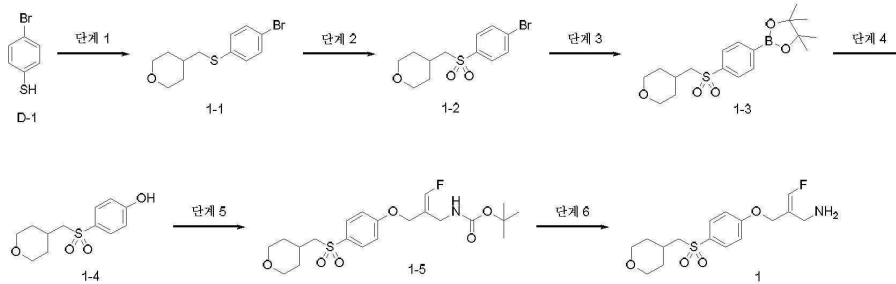
[0473] 단계 1: K-2

[0474] 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 K-1 (10 g, 78.02 mmol)의 혼합물에 아르곤 하에 -30℃에서 리튬 디이소프로필아미드 (THF 중 2M, 78.02 mL)를 적가하였다. -30℃에서 1시간 동안 교반한 후, 2-클로로아세트니트릴 (7.07 g, 93.63 mmol)을 -30℃에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -30℃에서 30분 동안 교반한 다음, 25℃로 가온하고, 추가로 3시간 동안 교반하였다. 수성 암모니아 클로라이드 (150 mL)로 켄칭한 후, 생성된 혼합물을 물 (250 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1)에 의해 정제하여 K-2 (4.5 g, 34.49% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.82 - 3.74 (m, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 1.90 - 1.59 (m, 8H).

[0475] 단계 2: 중간체 K

[0476] EtOH (50 mL) 중 K-2 (4.5 g, 26.91 mmol)의 혼합물에 NH₃·H₂O (5 mL) 및 라니 니켈 (1.5 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 중간체 K (1.20 g, 32.03% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.96 (s, 1H), 3.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 4H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 2H).

[0477] 실시예 12: 화합물 1의 합성



[0478]

[0479] 단계 1: 1-1

[0480] DMF (10 mL) 중 D-1 (959.96 mg, 5.08 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (243.68 mg, 6.09 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 4-(브로모메틸)테트라히드로피란 (1.0 g, 5.58 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 10%)에 의해 정제하여 1-1 (1.3 g, 4.53 mmol, 89.15% 수율)을 수득하였다.

[0481] 단계 2: 1-2

[0482] DCM (30 mL) 중 1-1 (400 mg, 1.39 mmol)의 혼합물에 20°C에서 m-CPBA (848.24 mg, 4.18 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 1-2 (400 mg, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0483] 단계 3: 1-3

[0484] 디옥산 (6 mL) 중 1-2 (300 mg, 939.81 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (286.38 mg, 1.13 mmol) 및 KOAc (276.70 mg, 2.82 mmol)의 혼합물에 20°C에서 Pd(dppf)Cl₂ (68.77 mg, 93.98 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C로 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류 물질을 DCM (15 mL) 중에 용해시키고, H₂O (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 회전 증발기로 농축시켜 1-3 (410 mg, 조 물질)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0485] 단계 4: 1-4

[0486] THF (15 mL) 중 1-3 (410 mg, 1.12 mmol), 아세트산 (525.00 mg, 8.74 mmol, 0.5 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 1-4 (300 mg, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 255 (M-1).

[0487] 단계 5: 1-5

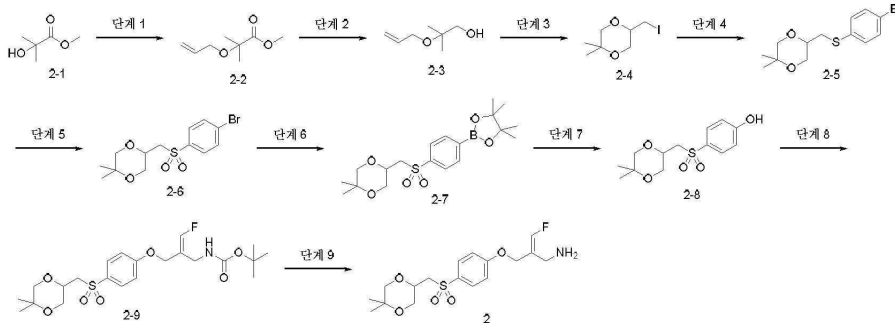
[0488] MeCN (20 mL) 중 1-4 (300 mg, 1.17 mmol), 중간체 A (100 mg, 372.96 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (364.56 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 1-5 (210 mg, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 444 (M+1).

[0489] 단계 6: 화합물 1

[0490] DCM (10 mL) 중 1-5 (210 mg, 473.48 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 액스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 1 (110 mg, 282.46 μmol, 59.66% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였

다. MS: $m/z = 344 (M+1)$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 81.1$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.37 (td, $J = 11.8, 2.1$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H). MS: $m/z = 344.00 (M+1, \text{ESI}^+)$.

[0491] 실시예 13: 화합물 2의 합성



[0492]

[0493] 단계 1: 2-2

[0494] DMF (30 mL) 중 2-1 (2.0 g, 16.93 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (713.59 mg, 17.84 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 3-브로모프로프-1-엔 (3.07 g, 25.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 H₂O (20 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (15 mL x 2)에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 40%)에 의해 정제하여 2-2 (2.3 g, 14.54 mmol, 85.88% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 159 (M+1)$.

[0495] 단계 2: 2-3

[0496] THF (60 mL) 중 2-2 (2.3 g, 14.54 mmol)의 혼합물에 LiAlH₄ (201.65 mg, 5.31 mmol)를 0°C에서 0.5시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 0°C로 냉각시키고, H₂O (1.1 mL), NaOH (1.1 mL, 15% 수용액) 및 H₂O (3.3 mL)로 연속적으로 킨칭하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 2-3 (1.9 g, 조 물질)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: $m/z = 131 (M+1)$.

[0497] 단계 3: 2-4

[0498] MeCN (50 mL) 중 2-3 (1.9 g, 14.59 mmol)의 혼합물에 NaHCO₃ (3.68 g, 43.78 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 분자 아이오딘 (11.11 g, 43.78 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C로 가온되도록 하고, 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 티오황산나트륨 용액으로 희석하고, 감압 하에 농축시켜 대부분의 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 20%)에 의해 정제하여 2-4 (2.3 g, 8.98 mmol, 61.54% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 257 (M+1)$.

[0499] 단계 4: 2-5

[0500] DMF (30 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (1.0 g, 5.29 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (250.0 mg, 6.25 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 2-4 (1.23 g, 4.81 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 30%)에 의해 정제하여 2-5 (1.1 g, 3.47 mmol, 72.11% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 317 (M+1)$.

[0501] 단계 5: 2-6

[0502] DCM (50 mL) 중 2-5 (1.1 g, 3.47 mmol)의 혼합물에 20℃에서 m-CPBA (2.11 g, 10.40 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 2-6 (440 mg, 조 물질)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 349 (M+1).

[0503] 단계 6: 2-7

[0504] 디옥산 (15 mL) 중 2-6 (440 mg, 1.26 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (383.92 mg, 1.51 mmol) 및 KOAc (363.32 mg, 3.78 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Pd(dppf)Cl₂ (46.09 mg, 62.99 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120℃로 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 증발시켜 2-7 (550 mg, 조 물질)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 397 (M+1).

[0505] 단계 7: 2-8

[0506] THF (20 mL) 중 2-7 (550 mg, 1.39 mmol), 아세트산 (1.05 g, 17.49 mmol, 1 mL)의 혼합물에 과산화수소 (1 mL, 30% 순도)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 Na₂SO₃에 의해 켄칭하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 2-8 (450 mg, 조 물질)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 287 (M+1).

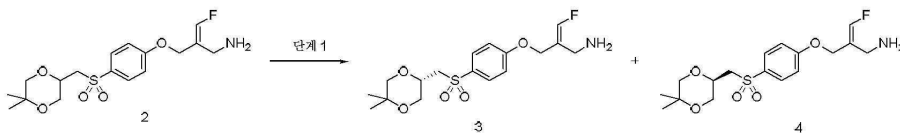
[0507] 단계 8: 2-9

[0508] MeCN (50 mL) 중 2-8 (450 mg, 1.57 mmol), 중간체 A (421.37 mg, 1.57 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (1.54 g, 4.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 0에서 100%)에 의해 정제하여 2-9 (330 mg, 696.86 μmol, 44.34% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 474 (M+1).

[0509] 단계 9: 화합물 2

[0510] DCM (20 mL) 중 2-9 (330 mg, 696.86 μmol)의 혼합물에 25℃에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 2 (210 mg, 500.64 μmol, 71.84% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. MS: m/z = 374 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.94-7.84 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.26 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

[0511] 실시예 14: 화합물 3 & 4의 합성



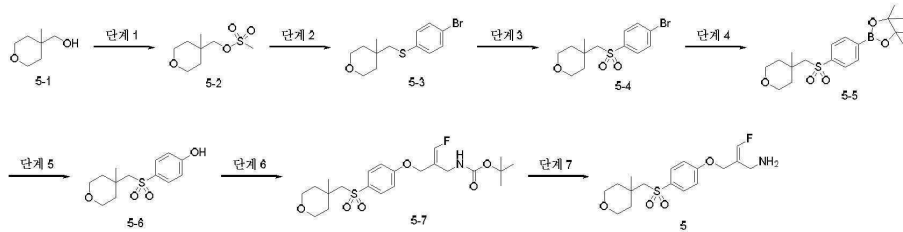
[0512]

[0513] 단계 1: 화합물 3 & 4

[0514] 화합물 2 (210 mg, 500.64 μmol)를 SFC에 의해 분리하여 화합물 3 & 4 (거울상이성질체 1, Rt = 6.220분, 67.4 mg, 180.48 μmol, 52.05% 수율, 칼럼: 키랄팩(Chiralpak) IG 250 mm*4.6 mm 5 μm, 이동상: MeCN: IPA: AMMN = 80:20:0.2, F: 1 mL/분, T = 30℃) 및 (거울상이성질체 2, Rt = 8.083분, 53.2 mg, 142.46 μmol, 41.08% 수율, 칼럼: 키랄팩 IG 250 mm*4.6 mm 5 μm, 이동상: MeCN: IPA: AMMN = 80:20:0.2, F: 1 mL/분, T = 30℃)를 수득하였다. 거울상이성질체 1: ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.91-7.81 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.96 (dt, J = 83.2, 1.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

거울상이성질체 2: ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89-7.85 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 83.2$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

[0515] 실시예 15: 화합물 5의 합성



[0516]

[0517] 단계 1: 5-2

[0518] DCM (10 mL) 중 메탄술폰산 무수물 (200 mg, 1.15 mmol) 및 TEA (582.96 mg, 5.76 mmol, 802.98 μL)의 혼합물에 0°C에서 5-1 (250 mg, 1.92 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. H_2O (5 mL)를 첨가하고, 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-2 (300 mg, 1.44 mmol, 75.01% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 208.2$ (M+1).

[0519] 단계 2: 5-3

[0520] DMF (10 mL) 중 5-2 (300 mg, 1.44 mmol) 및 4-브로모벤젠티올 (326.81 mg, 1.73 mmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs_2CO_3 (1.41 g, 4.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1, v/v)에 의해 정제하여 5-3 (200 mg, 663.92 μmol , 46.09% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 301.2$ (M+1).

[0521] 단계 3: 5-4

[0522] DCM (20 mL) 중 5-3 (180 mg, 597.53 μmol) 및 m-CPBA (330.19 mg, 1.79 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (4 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 5-4 (180 mg, 540.15 μmol , 90.40% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 333.2$ (M+1).

[0523] 단계 4: 5-5

[0524] 디옥산 (8 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (194.32 mg, 765.21 μmol), 5-4 (170 mg, 510.14 μmol) 및 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (37.33 mg, 51.01 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 30°C에서 KOAc (154.83 mg, 1.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 5-5 (150 mg, 394.42 μmol , 77.32% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 380.3$ (M+1).

[0525] 단계 5: 5-6

[0526] THF (4 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 5-5 (120 mg, 315.54 μmol)의 혼합물에 H_2O_2 (315.54 μmol , 1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (0.5 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 5-6 (0.7 g, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: $m/z = 270.3$ (M+1).

[0527] 단계 6: 5-7

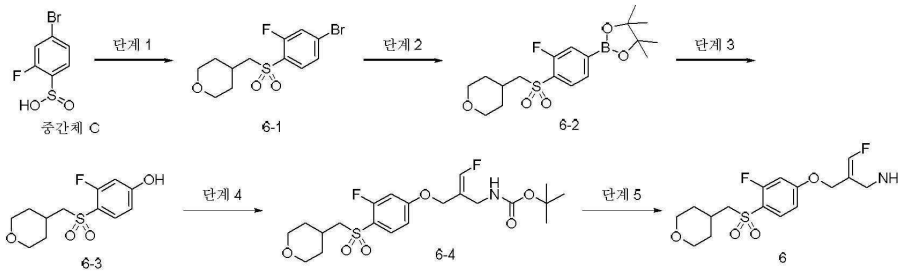
[0528] MeCN (20 mL) 중 5-6 (0.7 g) 및 중간체 A (138.85 mg, 517.86 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs_2CO_3 (2.53 g, 7.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 5-7 (120 mg, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: $m/z = 457.5$ (M+1).

[0529] 단계 7: 화합물 5

[0530] HCl/디옥산 (4M, 3 mL) 중 5-7 (120 mg, 262.26 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 2-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 5 (22 mg, 61.55 μmol , 23.47% 수율)를 수득하였다.

[0531] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.80 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 6.0, 4.6 Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 1.79-1.75(m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.32 (s, 3H). ppm; MS: m/z = 358.7 (M+1, ESI +).

[0532] 실시예 16: 화합물 6의 합성



[0533]

[0534] 단계 1: 6-1

[0535] DMF (20 mL) 중 중간체 C (1.0 g, 3.82 mmol) 및 4-(브로모메틸)테트라히드로피란 (751.61 mg, 4.20 mmol)의 혼합물에 Na₂CO₃ (1.21 g, 11.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 18시간 동안 가열하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 석유 에테르, 0에서 40%)에 의해 정제하여 6-1 (970 mg, 2.88 mmol, 75.38% 수율)을 수득하였다.

[0536] 단계 2: 6-2

[0537] 디옥산 (12 mL) 중 6-1 (500 mg, 1.48 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (451.84 mg, 1.78 mmol) 및 KOAc (436.57 mg, 4.45 mmol)의 혼합물에 20°C에서 Pd(dppf)Cl₂ (108.50 mg, 148.28 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C로 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 40%)에 의해 정제하여 6-2 (350 mg, 910.82 μmol , 61.43% 수율)를 수득하였다.

[0538] 단계 3: 6-3

[0539] THF (8 mL) 중 6-2 (150 mg, 390.35 μmol), 아세트산 (105.00 mg, 1.75 mmol, 0.1 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (0.2 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 6-3 (120 mg, 조 물질)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 273 (M-1).

[0540] 단계 4: 6-4

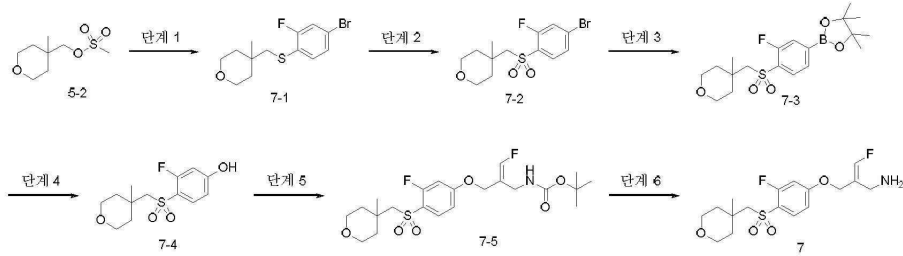
[0541] MeCN (20 mL) 중 6-3 (120 mg, 437.46 μmol), 중간체 A (60 mg, 223.78 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (218.73 mg, 671.33 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 6-4 (110 mg, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 462 (M+1).

[0542] 단계 5: 화합물 6

[0543] DCM (15 mL) 중 6-4 (110 mg, 238.34 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 6 (6.0 mg, 14.73 μmol , 6.18% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다.

MS: $m/z = 362$ (M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.49 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 80.9$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 2H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.37-3.32 (m, 3H), 3.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.16 (dt, $J = 11.4, 6.5$ Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H). MS: $m/z = 362.1$ (M+1, ESI +).

[0544] 실시예 17: 화합물 7의 합성



[0545]

[0546] 단계 1: 7-1

[0547] DMF (20 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-벤젠티올 (547.57 mg, 2.64 mmol) 및 NaH (202.66 mg, 5.29 mmol, 60% 순도)의 혼합물에 0°C에서 5-2 (550.78 mg, 2.64 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 50°C에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 염화암모늄 용액 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (80 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10%에서 80%)에 의해 정제하여 7-1 (189 mg, 592.05 μmol , 22.39% 수율)을 수득하였다.

[0548] 단계 2: 7-2

[0549] DCM (20 mL) 중 7-1 (150 mg, 469.88 μmol) 및 m-CPBA (286.18 mg, 1.41 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (0.3 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1-1/2, v/v)에 의해 정제하여 7-2 (120 mg, 341.66 μmol , 72.71% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 351.2$ (M+1).

[0550] 단계 3: 7-3

[0551] 디옥산 (20 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (108.45 mg, 427.07 μmol), 7-2 (100 mg, 284.71 μmol) 및 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (20.83 mg, 28.47 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 KOAc (83.83 mg, 854.14 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/10-1/1)에 의해 정제하여 7-3 (80 mg, 200.86 μmol , 70.55% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 398.3$ (M+1).

[0552] 단계 4: 7-4

[0553] THF (2 mL) 및 아세트산 (0.5 mL) 중 7-3 (80 mg, 200.86 μmol)의 혼합물에 H_2O_2 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (0.2 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 7-4 (300 mg, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: $m/z = 288.3$ (M+1).

[0554] 단계 5: 7-5

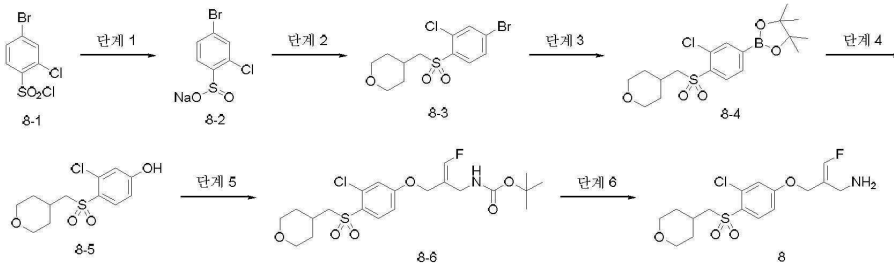
[0555] MeCN (50 mL) 중 중간체 A (83.69 mg, 312.14 μmol) 및 7-4 (300 mg)의 혼합물에 20°C에서 Cs_2CO_3 (1.02 g, 3.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 7-5 (209 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 475.5$ (M+1).

[0556] 단계 6: 화합물 7

[0557] HCl/디옥산 (4M, 5.0 mL) 중 7-5 (200 mg, 408.52 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x

150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 7 (20 mg, 51.35 μmol, 12.57% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.54 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H).ppm; MS: m/z = 376.5 (M+1, ESI+).

[0558] 실시예 18: 화합물 8의 합성



[0559]

[0560] 단계 1: 8-2

[0561] H₂O (20 mL) 중 8-1 (1 g, 3.45 mmol), Na₂SO₃ (812.87 mg, 6.45 mmol) 및 NaHCO₃ (533.08 mg, 6.35 mmol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서 혼합물을 농축시켜 8-2 (2.5 g, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 277.5 (M+1).

[0562] 단계 2: 8-3

[0563] DMF (20 mL) 중 8-2 (1 g, 3.82 mmol) 및 4-(브로모메틸)테트라히드로피란 (684.72 mg, 3.82 mmol)의 혼합물을 20℃에서 교반하였다. 반응 용액을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 H₂O (100 mL)를 첨가하고, 유기부를 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/10-1/1)에 의해 정제하여 8-3 (300 mg, 848.27 μmol, 22.18% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 353.6 (M+1).

[0564] 단계 3: 8-4

[0565] 디옥산 (10 mL) 중 8-3 (300.00 mg, 848.27 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (323.11 mg, 1.27 mmol) 및 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (62.07 mg, 84.83 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 30℃에서 KOAc (254.88 mg, 2.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1-1:1, v/v)에 의해 정제하여 8-4 (200 mg, 499.10 μmol, 58.84% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 400.7 (M+1).

[0566] 단계 4: 8-5

[0567] 아세트산 (1 mL) 및 THF (4 mL) 중 8-4 (150 mg, 344.69 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.5 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 8-5 (700 mg, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 290.7 (M+1).

[0568] 단계 5: 8-6

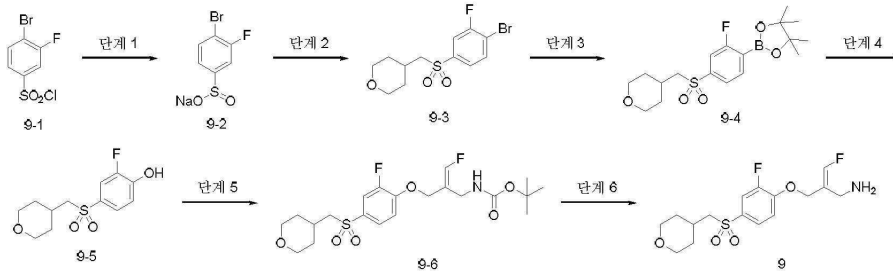
[0569] MeCN (30 mL) 중 8-5 (700 mg) 및 중간체 A (193.65 mg, 722.24 μmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (705.96 mg, 2.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 8-6 (200 mg, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 477.9 (M+1).

[0570] 단계 6: 화합물 8

[0571] HCl/디옥산 (4M, 1.99 mL) 중 8-6 (100 mg, 195.15 μmol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어

서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-40% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 8 (21 mg, 50.93 μmol, 26.10% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 377.8 (M+1, ESI +). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 4H), 2.14 (s, 1H), 1.74 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.51-1.35 (m, 2H).ppm; MS: m/z = 378.7 (M+1, ESI+).

[0572] 실시예 19: 화합물 9의 합성



[0573]

[0574] 단계 1: 9-2

[0575] H₂O (30 mL) 중 9-1 (1 g, 3.66 mmol), Na₂SO₃ (861.77 mg, 6.84 mmol) 및 NaHCO₃ (565.15 mg, 6.73 mmol)의 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서 혼합물을 농축시켜 9-2 (4 g, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 261 (M+1).

[0576] 단계 2: 9-3

[0577] DMF (50 mL) 중 9-2 (4 g, 15.32 mmol) 및 4-(브로모메틸) 테트라히드로피란 (823.10 mg, 4.60 mmol)의 혼합물을 20°C에서 교반하였다. 반응 용액을 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1-3/1, v/v)에 의해 정제하여 9-3 (400 mg, 1.19 mmol)을 수득하였다. MS: m/z = 337 (M+1).

[0578] 단계 3: 9-4

[0579] 디옥산 (10 mL) 중 9-3 (273.22 mg, 810.24 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (246.90 mg, 972.29 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 KOAc (206.75 mg, 2.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/10-1/1)에 의해 정제하여 9-4 (200 mg, 520.47 μmol, 64.24% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 384 (M+1).

[0580] 단계 4: 9-5

[0581] 아세트산 (0.5 mL) 및 THF (2 mL) 중 9-4 (200 mg, 520.47 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.5 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 9-5 (0.8 g, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 274 (M+1).

[0582] 단계 5: 9-6

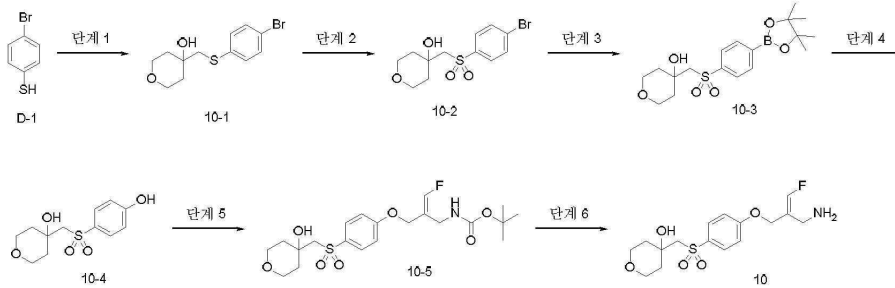
[0583] MeCN (80 mL) 중 9-5 (500 mg) 및 중간체 A (146.62 mg, 546.83 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (1.78 g, 5.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 9-6 (200 mg, 433.35 μmol)을 수득하였다. MS: m/z = 461 (M+1).

[0584] 단계 6: 화합물 9

[0585] HCl/디옥산 (4M, 3 mL) 중 9-6 (150 mg, 325.01 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 9

(23 mg, 63.64 μ mol, 19.58% 수율)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.47 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.38 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H).ppm; MS: $m/z = 362.7$ (M+1, ESI+).

[0586] 실시예 20: 화합물 10의 합성



[0587]

[0588] 단계 1: 10-1

[0589] MeCN (50 mL) 중 D-1 (3 g, 15.87 mmol) 및 Cs_2CO_3 (7.75 g, 23.80 mmol)의 혼합물에 1,6-디옥사스피로[2.5]옥탄 (1.81 g, 15.87 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/10-1/5, v/v)에 의해 정제하여 10-1 (4 g, 13.19 mmol, 83.14% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 303$ (M+1).

[0590] 단계 2: 10-2

[0591] DCM (20 mL) 중 10-1 (500 mg, 1.65 mmol) 및 m-CPBA (1.00 g, 4.95 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (0.4 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1-1/2, v/v)에 의해 정제하여 10-2 (400 mg, 1.19 mmol, 72.36% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 335$ (M+1).

[0592] 단계 3: 10-3

[0593] 디옥산 (20 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (454.52 mg, 1.79 mmol), 10-2 (400 mg, 1.19 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (87.31 mg, 119.33 μ mol) 및 KOAc (351.33 mg, 3.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/10-1/1)에 의해 정제하여 10-3 (300 mg, 784.77 μ mol, 65.77% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 382.2$ (M+1).

[0594] 단계 4: 10-4

[0595] THF (2 mL) 및 아세트산 (0.5 mL) 중 10-3 (300 mg, 784.77 μ mol)의 혼합물에 H_2O_2 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (0.3 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 10-4 (0.6 g, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: $m/z = 272$ (M+1).

[0596] 단계 5: 10-5

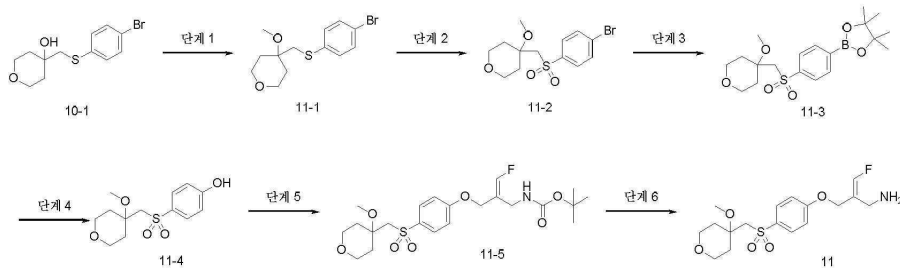
[0597] MeCN (20 mL) 중 10-4 (0.5 g) 및 중간체 A (147.69 mg, 550.83 μ mol)의 혼합물에 20°C에서 Cs_2CO_3 (1.79 g, 5.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 10-5 (280 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 459$ (M+1).

[0598] 단계 6: 화합물 10

[0599] HCl/디옥산 (4M, 5 mL) 중 10-5 (250 mg, 544.04 μ mol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150

mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-25% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 10 (19 mg, 52.86 μmol)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.72 (d, J = 13.6 Hz, 2H).ppm; MS: m/z = 360.6 (M+1, ESI+).

[0600] 실시예 21: 화합물 11의 합성



[0601]

[0602] 단계 1: 11-1

[0603] DMF (10 mL) 중 10-1 (1 g, 3.30 mmol)의 혼합물에 NaH (197.86 mg, 4.95 mmol, 60% 순도)를 0℃에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. MeI (936.22 mg, 6.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 염화암모늄 용액 (150 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10%에서 80%)에 의해 정제하여 11-1 (700 mg, 2.21 mmol, 66.91% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 317 (M+1).

[0604] 단계 2: 11-2

[0605] DCM (20 mL) 중 11-1 (700 mg, 2.21 mmol) 및 m-CPBA (1.34 g, 6.62 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.3 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1-1/2, v/v)에 의해 정제하여 11-2 (680 mg, 1.95 mmol, 88.24% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 349 (M+1).

[0606] 단계 3: 11-3

[0607] 디옥산 (20 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (327.20 mg, 1.29 mmol), 11-2 (300 mg, 859.01 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20℃에서 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (62.85 mg, 85.90 μmol) 및 KOAc (252.91 mg, 2.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 1/10-1/1)에 의해 정제하여 11-3 (200 mg, 504.66 μmol, 58.75% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 396 (M+1).

[0608] 단계 4: 11-4

[0609] THF (2 mL) 및 아세트산 (0.5 mL) 중 11-3 (200 mg, 504.66 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.3 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 11-4 (0.6 g, 조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 286 (M+1).

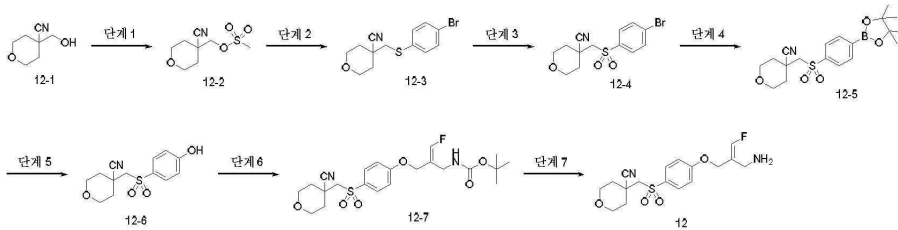
[0610] 단계 5: 11-5

[0611] MeCN (50 mL) 중 11-4 (0.5 g) 및 중간체 A (140.46 mg, 523.85 μmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (568.93 mg, 1.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 11-5 (200 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 473 (M+1).

[0612] 단계 6: 화합물 11

[0613] HCl/디옥산 (4M, 5 mL) 중 11-5 (200 mg, 422.34 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 11 (25 mg, 66.95 μmol , 7.93% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23(d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.73-3.57 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.98 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H).ppm; MS: m/z = 374.6 (M+1, ESI+).

[0614] 실시예 22: 화합물 12의 합성



[0615]

[0616] 단계 1: 12-2

[0617] DCM (50 mL) 중 12-1 (1 g, 7.08 mmol), TEA (2.15 g, 21.25 mmol, 2.96 mL)의 혼합물에 0°C에서 MsCl (973.75 mg, 8.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1, v/v)에 의해 정제하여 12-2 (1.4 g, 6.39 mmol, 90.14% 수율)를 수득하였다.

[0618] 단계 2: 12-3

[0619] DMF (10 mL) 중 4-브로모벤젠디올 (689.87 mg, 3.65 mmol), NaH (87.56 mg, 3.65 mmol)의 혼합물을 0°C에서 12-2 (400 mg, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 염화암모늄 용액 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (120 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (80 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 석유 에테르, 10%에서 80%)에 의해 정제하여 12-3 (150 mg, 480.42 μmol , 26.33% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 312 (M+1).

[0620] 단계 3: 12-4

[0621] DCM (20 mL) 중 12-3 (100 mg, 320.28 μmol) 및 m-CPBA (195.07 mg, 960.85 μmol , 85% 순도)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (14 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1-3/1, v/v)에 의해 정제하여 12-4 (80 mg, 232.41 μmol , 72.56% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 344 (M+1).

[0622] 단계 4: 12-5

[0623] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (10 mL) 중 12-4 (80 mg, 232.41 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (88.53 mg, 348.61 μmol), 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (170.05 mg, 232.41 μmol) 및 KOAc (158.58 mg, 697.22 μmol)를 채웠다. N_2 를 반응 용액 내로 버블링함으로써 O_2 를 피징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 12-5 (75 mg, 191.67 μmol , 82.47% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 391 (M+1).

[0624] 단계 5: 12-6

[0625] THF (1 mL) 및 아세트산 (0.25 mL) 중 12-5 (70 mg, 178.90 μmol)의 혼합물에 H_2O_2 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (0.3 g)를 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였

다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 12-6 (0.4 g, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 281 (M+1).

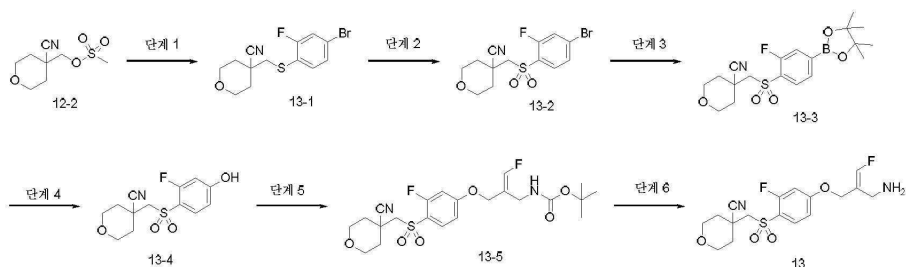
[0626] 단계 6: 12-7

[0627] MeCN (50 mL) 중 12-6 (0.4 g) 및 중간체 A (152.49 mg, 568.73 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (1.39 g, 4.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/10-5/1)에 의해 정제하여 12-7 (70 mg, 149.40 μmol , 10.51% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 468 (M+1).

[0628] 단계 7: 화합물 12

[0629] HCl/디옥산 (4M, 4.0 mL) 중 12-7 (70 mg, 149.40 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-35% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 12 (12 mg, 32.57 μmol , 21.80% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 13.9 Hz, 4H), 2.07 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.85 (m 2H).ppm; MS: m/z = 369.5 (M+1, ESI+).

[0630] 실시예 23: 화합물 13의 합성



[0631]

[0632] 단계 1: 13-1

[0633] DMF (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-벤젠티올 (1 g, 4.83 mmol), NaH (370.10 mg, 9.66 mmol, 60% 순도)의 혼합물에 12-2 (423.56 mg, 1.93 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 염화암모늄 용액 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10%에서 80%)에 의해 정제하여 13-1 (200 mg, 605.67 μmol , 12.54% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 330 (M+1).

[0634] 단계 2: 13-2

[0635] DCM (20 mL) 중 13-1 (200 mg, 605.67 μmol) 및 m-CPBA (368.88 mg, 1.82 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (1 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 30/1-10/1, v/v)에 의해 정제하여 13-2 (120 mg, 331.30 μmol , 54.70% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 362 (M+1).

[0636] 단계 3: 13-3

[0637] 디옥산 (4 mL) 중 13-2 (110 mg, 303.69 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (115.68 mg, 455.53 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 KOAc (158.58 mg, 911.06 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/10-1/1)에 의해 정제하여 13-3 (90 mg, 219.90 μmol , 72.41% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 409 (M+1).

[0638] 단계 4: 13-4

[0639] THF (1 mL) 및 아세트산 (0.25 mL) 중 13-3 (90 mg, 219.90 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가

하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.35 g)를 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 13-4 (0.4 g, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 299 (M+1).

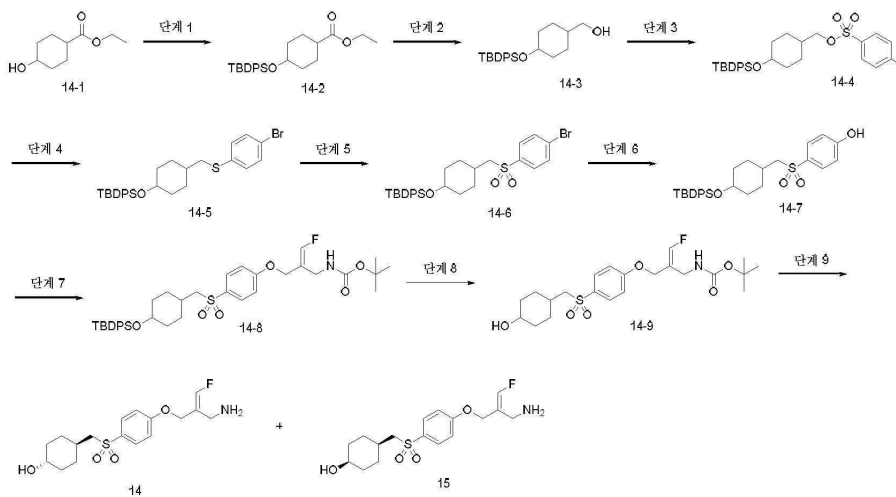
[0640] 단계 5: 13-5

[0641] MeCN (5 mL) 중 13-4 (0.4 g) 및 중간체 A (143.33 mg, 534.55 μmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (1.31 g, 4.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/10-5/1)에 의해 정제하여 13-5 (60 mg, 123.32 μmol, 9.23% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 486 (M+1).

[0642] 단계 6: 화합물 13

[0643] HCl/디옥산 (4M, 2.25 mL) 중 13-5 (60 mg, 123.32 μmol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 13 (5.3 mg, 13.72 μmol, 11.12% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.78 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.63 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H).ppm; MS: m/z = 387.5 (M+1, ESI+).

[0644] 실시예 24: 화합물 14 & 15의 합성



[0645]

[0646] 단계 1: 14-2

[0647] DCM (30 mL) 중 14-1 (1.55 g, 9.00 mmol)의 혼합물에 tert-부틸클로로디페닐실란 (4.95 g, 18.0 mmol), 이미다졸 (1.53 g, 22.5 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 50 mL 물에 붓고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (20/1)로 용리시키면서 정제하여 14-2 (2.8 g, 75.77% 수율)를 수득하였다.

[0648] 단계 2: 14-3

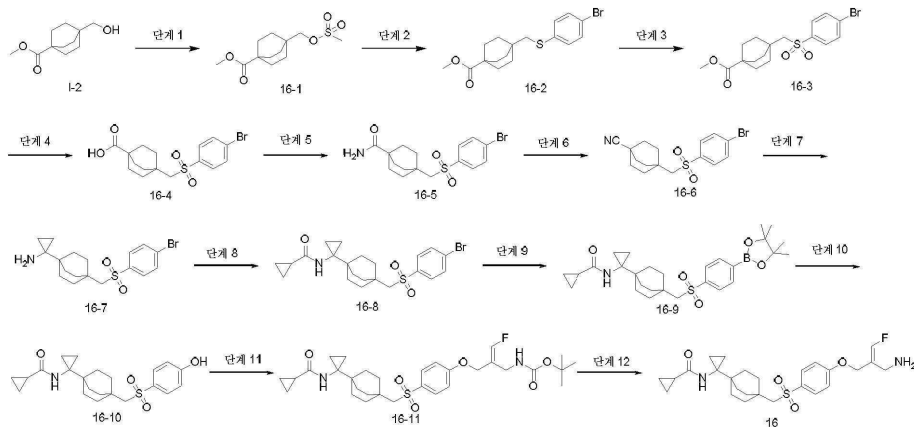
[0649] THF (30 mL) 중 14-2 (2.8 g, 6.82 mmol)의 혼합물에 LiAlH₄ (518.24 mg, 13.64 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25℃로 가온하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 Na₂SO₄ · 10H₂O (2.0 g) 및 빙수 (20 mL)로 켄칭하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1)로 용리시키면서 정제하여 14-3 (2.3 g, 91.51% 수율)을 수득하였다.

- [0650] 단계 3: 14-4
- [0651] DCM (30 mL) 중 14-3 (2.3 g, 6.24 mmol)의 혼합물에 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (1.78 g, 9.36 mmol) 및 TEA (1.26 g, 12.48 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 빙수 (30 mL)에 붓고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/1)로 용리시키면서 정제하여 14-4 (3.2 g, 98.10% 수율)를 수득하였다.
- [0652] 단계 4: 14-5
- [0653] MeCN (30 mL) 중 14-4 (3.2 g, 6.12 mmol)의 혼합물에 4-브로모티오페놀 (1.39 g, 7.35 mmol) 및 K₂CO₃ (1.69 g, 12.24 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (50/1)로 용리시키면서 정제하여 14-5 (3.2 g, 96.87% 수율)를 수득하였다.
- [0654] 단계 5: 14-6
- [0655] MeOH/H₂O (24 mL, 4/1) 중 14-5 (2.0 g, 3.71 mmol)의 혼합물에 옥손 (4.56 g, 7.41 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 빙수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 14-6 (2.05 g)을 수득하였다. 이를 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0656] 단계 6: 14-7
- [0657] 디옥산/H₂O (30 mL, 1/1) 중 14-6 (2.05 g, 3.59 mmol)의 혼합물에 t-Buxphos (304.57 mg, 0.72 mmol), Pd₂(dba)₃ (328.14 mg, 0.36 mmol) 및 KOH (603.66 mg, 10.76 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1에서 2/1)로 용리시키면서 정제하여 14-7 (1.4 g, 76.74% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 509.3 (M+H, ESI +).
- [0658] 단계 7: 14-8
- [0659] DMF (5 mL) 중 14-7 (254 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에 중간체 A (160.64 mg, 0.6 mmol) 및 K₂CO₃ (275.60 mg, 2.00 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5/1)로 용리시키면서 정제하여 14-8 (330 mg, 94.97% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 696.5 (M+H, ESI +).
- [0660] 단계 8: 14-9
- [0661] THF (10 mL) 중 14-8 (330 mg, 0.47 mmol)의 혼합물에 TABF(THF 중 1M, 0.95 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙수 (30 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1/1)로 용리시키면서 정제하여 14-9 (195 mg, 89.88% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 458.2 (M+H, ESI +).
- [0662] 단계 9: 화합물 14 & 15
- [0663] DCM (10 mL) 중 14-9 (195 mg, 0.43 mmol)의 혼합물에 HCl (디옥산 중 4M, 2.13 mL)을 첨가하였다. 25℃에서

3시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 10 μm 19 x 250 mm; A: 0.05% HCl 물, B: 아세트니트릴; 구배: 10-14% B; GT: 18분; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 15 (35 mg, 22.98% 수율) 및 화합물 14 (38 mg, 24.95% 수율)를 수득하였다. 화합물 15: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (br, 3H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.27-3.13 (m, 3H), 1.77-1.75 (m, 4H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.07-1.05 (m, 4H) ppm; MS: m/z = 358.2 (M+H, ESI+).

[0664] 화합물 14: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (br, 3H), 7.84-7.83 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 3H), 3.16 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.78-1.36 (m, 9H) ppm; MS: m/z = 358.2 (M+H, ESI+).

[0665] 실시예 25: 화합물 16의 합성



[0666]

[0667] 단계 1: 16-1

[0668] DCM (40 mL) 중 I-2 (4 g, 20.18 mmol), 트리에틸아민 (6.12 g, 60.53 mmol, 8.44 mL)의 혼합물에 0°C에서 메탄술폰산 무수물 (5.27 g, 30.26 mmol, 3.34 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0~ 30%, v/v)에 의해 정제하여 16-1 (4.9 g, 17.73 mmol, 87.88% 수율)을 수득하였다.

[0669] 단계 2: 16-2

[0670] DMF (30 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (5.03 g, 26.60 mmol), 아이오딘화칼륨 (1.47 g, 8.87 mmol, 471.70 μL)의 혼합물에 질소 분위기 하에 16-1 (4.9 g, 17.73 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 8시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (150 mL) 및 H₂O (100 mL)를 첨가하고, 유기 층을 염수 (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시키고, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0~ 20%, v/v)에 의해 정제하여 16-2 (5.5 g, 14.89 mmol, 83.99% 수율)를 수득하였다.

[0671] 단계 3: 16-3

[0672] DCM (100 mL) 중 16-2 (5.5 g, 14.89 mmol) 및 m-CPBA (7.56 g, 37.23 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (1 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액에 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (30 mL x 3), 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (20 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0~ 20%)에 의해 정제하여 16-3 (4.5 g, 11.21 mmol, 75.29% 수율)을 수득하였다.

[0673] 단계 4: 16-4

[0674] THF (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 메틸 16-3 (1.5 g, 3.74 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (784.24 mg, 18.69 mmol)

1)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 1M 수성 HCl을 사용하여 pH = 5~ 6으로 산성화시키고, 여과하여 필터 케이크를 16-4 (1.1 g, 2.84 mmol, 75.99% 수율)로서 수득하였다. MS: m/z = 387 (M+H)

[0675] 단계 5: 16-5

[0676] DMF (10 mL) 중 16-4 (1.1 g, 2.84 mmol), 염화암모늄 (1.52 g, 28.42 mmol, 993.62μL) 및 HATU (1.62 g, 4.26 mmol)의 혼합물에 DIPEA (1.10 g, 8.52 mmol, 1.48 mL)를 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 H₂O (20 mL x 3) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 16-5 (1 g, 2.59 mmol, 91.14% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 386 (M+H)

[0677] 단계 6: 16-6

[0678] DCM (30 mL) 중 16-5 (950 mg, 2.46 mmol) 및 버지스(Burgess) 시약 (1.17 g, 4.92 mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 농축시켰다. 잔류물을 FCC (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제하여 16-6 (900 mg, 2.44 mmol, 99.37% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 368 (M+H)

[0679] 단계 7: 16-7

[0680] THF (10 mL) 중 16-6 (500 mg, 1.36 mmol) 및 Ti(OiPr)₄ (3.09 g, 10.86 mmol)의 혼합물에 브로모(에틸)마그네슘 (THF 중 1M, 13.6 mL)을 25℃에서 적가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 삼플루오린화붕소 디에틸 에테레이트 (805.0 mg, 5.67 mmol, 700 μL)를 25℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 10% 수성 NaOH로 켄칭하고, DCM (40 mL)으로 추출하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (실리카 겔, DCM/MeOH = 100/1에서 20/1)에 의해 정제하여 16-7 (170 mg, 426.75 μmol, 31.43% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 398 (M+H)

[0681] 단계 8: 16-8

[0682] DCM (10 mL) 중 16-7 (170 mg, 426.75 μmol), DIPEA (275.77 mg, 2.13 mmol, 371.66 μL)의 혼합물에 시클로 프로판카르보닐 클로라이드 (134 mg, 1.28 mmol, 116.52 μL)를 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 물로 켄칭하였다. 분리된 유기 층을 농축시켰다. 잔류물을 FCC (실리카 겔, DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 16-8 (160 mg, 343.03 μmol, 80.38% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 466 (M+H)

[0683] 단계 9: 16-9

[0684] 디옥산 (5 mL) 중 16-8 (160 mg, 343.03 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (131 mg, 515.87 μmol), Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 35.53 μmol) 및 KOAc (433 mg, 1.03 mmol)의 혼합물을 120℃에서 30분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 조 16-9 (170 mg, 331.06 μmol, 96.51% 수율)를 수득하였다.

[0685] 단계 10: 16-10

[0686] THF (4 mL) 중 16-9 (170 mg, 331.06 μmol), H₂O₂ (1 mL, 30% 순도) 및 아세트산 (1 mL)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 Na₂SO₃으로 켄칭하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 16-10 (120 mg, 297.37 μmol, 89.82% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 404 (M+H)

[0687] 단계 11: 16-11

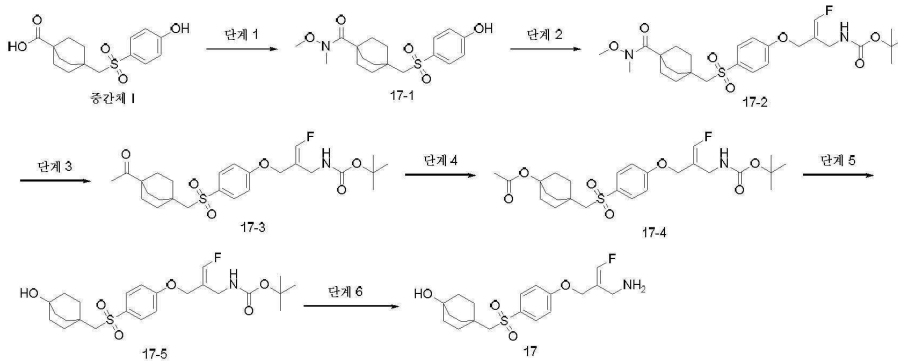
[0688] MeCN (20 mL) 중 16-10 (120 mg, 297.37 μmol), 중간체 A (88 mg, 328.21 μmol) 및 Cs₂CO₃ (485 mg, 1.49 mmol)의 혼합물을 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 FCC (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1에서 1/4)에 의해

정제하여 16-11 (130 mg, 220.06 μmol , 74.00% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 535$ (M+H-56).

[0689] 단계 12: 화합물 16

[0690] 디옥산 (2 mL) 중 16-11 (130 mg, 220.06 μmol) 및 HCl/디옥산 (4M, 5.0 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 화합물 16 (70 mg, 132.80 μmol , 60.35% 수율, HCl 염)으로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.24 (s, 0.5H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.08 (s, 0.5H), 4.62 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 7H), 0.74-0.64 (m, 4H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.51-0.40 (m, 2H). MS: $m/z = 491$ (M+1, ESI +).

[0691] 실시예 26: 화합물 17의 합성



[0692]

[0693] 단계 1: 17-1

[0694] DMF (10 mL) 중 중간체 I (900 mg, 2.77 mmol), N-메톡시메탄아민 (405.94 mg, 4.16 mmol, HCl 염)의 혼합물에 HATU (1.27 g, 3.33 mmol) 및 TEA (842.23 mg, 8.32 mmol, 1.16 mL)를 30°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물 반응물을 H_2O (100 mL x 3)로 세척하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 17-1 (220 mg, 598.71 μmol , 21.58% 수율)을 수득하였다.

[0695] 단계 2: 17-2

[0696] MeCN (40 mL) 중 17-1 (200 mg, 544.28 μmol) 및 중간체 A (145.93 mg, 544.28 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs_2CO_3 (532.01 mg, 1.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 (에틸 아세테이트/석유 에테르 = 5/1-1/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 17-2 (220 mg, 396.63 μmol , 72.87% 수율)를 수득하였다.

[0697] 단계 3: 17-3

[0698] THF (10 mL) 중 17-2 (200 mg, 360.58 μmol)의 혼합물에 -40°C에서 브로모(메틸)마그네슘(THF 중 1M, 1.44 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 NH_4Cl (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 17-3 (160 mg, 313.95 μmol , 87.07% 수율)을 수득하였다.

[0699] 단계 4: 17-4

[0700] DCM (5 mL) 중 17-3 (100 mg, 196.22 μmol) 및 m-CPBA (79.67 mg, 392.44 μmol , 85% 순도)의 혼합물을 30°C에서 12시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3 (4 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 5/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 17-4 (20 mg, 37.90 μmol , 19.32% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 348.4$ (M+1).

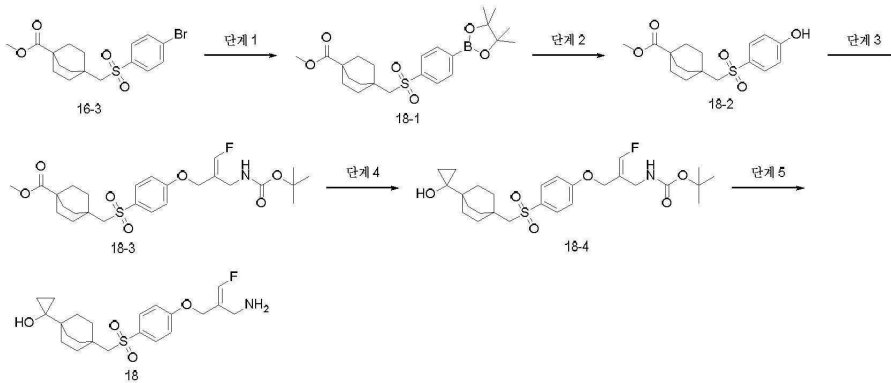
[0701] 단계 5: 17-5

[0702] MeOH (5 mL) 중 17-5 (20 mg, 37.90 μmol)의 혼합물에 25°C에서 K_2CO_3 (15.72 mg, 113.71 μmol)를 첨가하고, 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 17-5 (18 mg, 37.07 μmol , 97.79% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 334.4 (M+1).

[0703] 단계 6: 화합물 17

[0704] HCl/디옥산 (4M, 3 mL) 중 17-5 (18 mg, 37.07 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-95% B; GT: 25분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 17 (4 mg, 9.27 μmol , 25.01% 수율, HCO_2H 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.24 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 2H), 3.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.84-1.80 (m, 6H), 1.66-1.63 (m, 6H). ppm; MS: m/z = 384.5 (M+1, ESI +).

[0705] 실시예 27: 화합물 18의 합성



[0706]

[0707] 단계 1: 18-1

[0708] 디옥산 (5 mL) 중 16-3 (590 mg, 1.47 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (560 mg, 2.21 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (108 mg, 147.60 μmol) 및 KOAc (433 mg, 4.41 mmol)의 혼합물을 120°C에서 30분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 조 18-1 (650 mg, 1.45 mmol, 98.61% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 448 (M+H)

[0709] 단계 2: 18-2

[0710] THF (4 mL) 중 18-1 (650 mg, 1.45 mmol), H_2O_2 (1 mL, 30% 순도) 및 아세트산 (1.45 mmol, 1 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 Na_2SO_3 으로 퀘칭하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 18-2 (460 mg, 1.36 mmol, 93.76% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 339 (M+H)

[0711] 단계 3: 18-3

[0712] MeCN (20 mL) 중 18-2 (200 mg, 590.99 μmol) 및 Cs_2CO_3 (963 mg, 2.96 mmol)의 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 FCC (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1-1/4)에 의해 정제하여 18-3 (270 mg, 513.67 μmol , 86.92% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 470 (M+H-56).

[0713] 단계 4: 18-4

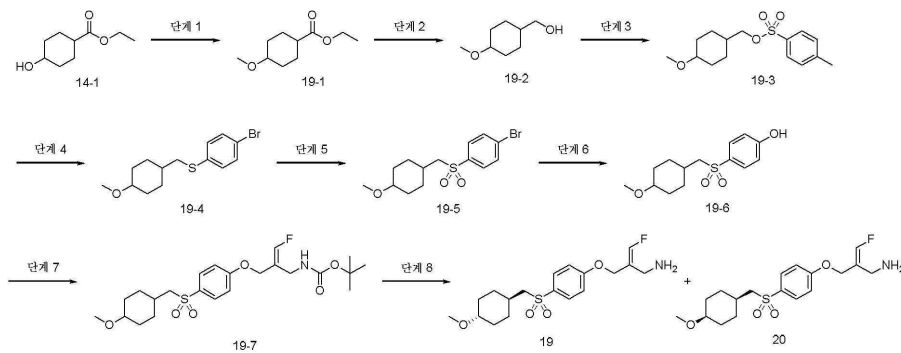
[0714] THF (20 mL) 중 18-3 (270 mg, 513.67 μmol) 및 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1.17 g, 4.11 mmol)의 혼합물에 브로모(에틸)마그네슘(THF 중 1M, 5.14 mL)을 25°C에서 적가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안

교반하였다. 생성된 혼합물을 수성 NH₄Cl로 켄칭하고 DCM (40 mL)으로 추출하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 FCC (실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)에 의해 정제하여 18-4 (100 mg, 190.97 μmol, 37.18% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 468 (M+H-56)

[0715] 단계 5: 화합물 18

[0716] 디옥산 (1 mL) 중 18-4 (100 mg, 190.97 μmol) 및 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 정제용 정제에 의해 정제하였다. HPLC (구배: 5-95% B, A: 0.2% HCO₂H, B: MeCN, GT: 18분, 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 18 (20 mg, 42.59 μmol, 22.30% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.31 (s, 0.5 H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 0.5 H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.68 (dd, J = 10.1, 5.7 Hz, 6H), 1.47 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 6H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.50-0.41 (m, 2H). MS: m/z = 424 (M+H, ESI +).

[0717] 실시예 28: 화합물 19 & 20의 합성



[0718]

[0719] 단계 1: 19-1

[0720] DMF (100 mL) 중 14-1 (10 g, 58.06 mmol)의 혼합물에 NaH (4.64 g, 116.13 mmol, 60% 순도)를 첨가하면서 내부 온도를 20°C 미만으로 유지하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 25°C로 가온하고, 30분 동안 교반한 다음, 아이오도메탄 (9.89 g, 69.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 추가로 5시간 동안 교반하고, 물 (500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1로 용리시키면서 정제하여 19-1 (3 g, 27.74% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.12 (qd, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 17.1 Hz, 3H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.25 (tt, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.65 (dq, J = 14.3, 5.1 Hz, 1H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.25 (td, J = 7.1, 4.7 Hz, 3H) ppm.

[0721] 단계 2: 19-2

[0722] THF (25 mL) 중 19-1 (2.5 g, 13.42 mmol)의 혼합물에 내부 온도를 0°C 미만으로 유지하면서 LiAlH₄ (1.53 g, 40.27 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 25°C로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 빙수 (300 mL)로 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1로 용리시키면서 정제하여 19-2 (1.5 g, 77.49% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.35 (dt, J = 17.4, 5.3 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 2H), 0.95-0.78 (m, 2H) ppm.

[0723] 단계 3: 19-3

[0724] DCM (10 mL) 중 19-2 (500 mg, 3.47 mmol), 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (727.10 mg, 3.81 mmol) 및 TEA

(701.68 mg, 6.93 mmol)의 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1로 용리시키면서 정제하여 19-3 (760 mg, 70.52% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 299.1 (M+1, ESI +).

[0725] 단계 4: 19-4

[0726] MeCN (15 mL) 중 19-3 (750 mg, 2.51 mmol), 4-브로모벤젠티올 (570.27 mg, 3.02 mmol) 및 K₂CO₃ (1.04 g, 7.54 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1로 용리)에 의해 정제하여 19-4 (590 mg, 72.97% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 316.03 (M+1, ESI +).

[0727] 단계 5: 19-5

[0728] MeOH/물 (15 mL, 4/1) 중 19-4 (590 mg, 1.83 mmol) 및 옥손 (2.25 g, 3.67 mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 19-5 (610 mg, 92.91% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 347.02 (M+1, ESI +).

[0729] 단계 6: 19-6

[0730] 디옥산/물 (12 mL, 1/1) 중 19-5 (600 mg, 1.68 mmol), Pd₂(dba)₃ (153.47 mg, 167.59 μmol), t-BuXPhos (142.33 mg, 335.19 μmol) 및 KOH (282.11 mg, 5.03 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (DCM/MeOH= 20/1로 용리)에 의해 정제하여 19-6 (500 mg, 92.91% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 285.1 (M+1, ESI +).

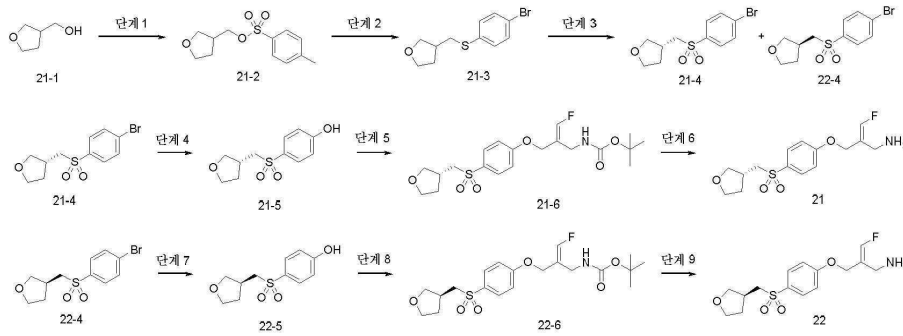
[0731] 단계 7: 19-7

[0732] DMF (6 mL) 중 19-6 (300 mg, 1.05 mmol), 중간체 A (311.15 mg, 1.16 mmol) 및 K₂CO₃ (437.42 mg, 3.16 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 용리시키면서 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 19-7 (500 mg, 95.48% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 472.2 (M+1, ESI +).

[0733] 단계 8: 화합물 19 & 20

[0734] DCM (5 mL) 중 19-7 (500 mg, 954.24 μmol)의 혼합물에 HCl (에틸 아세테이트 중 3M, 6.36 mL)을 첨가하였다. 25℃에서 3시간 동안 교반한 후, 과량의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 10 μm 19 x 250 mm; A: 0.05% HCl 물, B: 아세토니트릴; 구배: 10-20% B; GT: 18분; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 19 (90 mg, 25.14% 수율) 및 화합물 20 (100 mg, 27.65% 수율)을 수득하였다. 화합물 19: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 3H), 7.90-7.75 (m, 2H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.16 (s, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.13-0.95 (m, 4H) ppm; MS: m/z = 372.2 (M+1, ESI+). 화합물 20: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.70 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.17 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 1.74 (dd, J = 47.4, 7.8 Hz, 3H), 1.55-1.22 (m, 6H) ppm; MS: m/z = 372.2 (M+1, ESI+).

[0735] 실시예 29: 화합물 21 & 22의 합성



[0736]

[0737]

단계 1: 21-2

[0738]

DCM (100 mL) 중 21-1 (4.65 g, 45.53 mmol) 및 TEA (7.37 g, 72.85 mmol)의 혼합물에 0°C에서 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (10.42 g, 54.64 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 10°C로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 병수 (100 mL)에 붓고, DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 (30%)로 용리시키면서 정제하여 21-2 (10.0 g, 85.69%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.46 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H) ppm.

[0739]

단계 2: 21-3

[0740]

MeCN (50 mL) 중 21-2 (3.1 g, 12.09 mmol) 및 4-브로모벤젠티올 (2.52 g, 13.30 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (5.01 g, 36.28 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 물 (100 mL)에 부었다. 수성 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 (8%)로 용리시키면서 정제하여 21-3 (3.0 g, 90.80%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H) ppm.

[0741]

단계 3: 21-4 & 22-4

[0742]

MeOH/H₂O 중 21-3 (1.5 g, 5.49 mmol)의 혼합물 (35 mL, 4/1)에 옥손 (6.75 g, 10.98 mmol)을 첨가하였다. 10°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 메탄올을 감압 하에 제거하였다. 잔류물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 라세미 혼합물 (1.5 g, 89.52%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.68 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.18 (dtd, J = 12.7, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 15.3, 12.7, 7.6 Hz, 1H) ppm. 라세미 혼합물 300 mg를 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 (Daicel chiralpak) OD 정제용 C18 10 μm 25 x 250 mm; A: 초임계 CO₂, B: EtOH; GT: 6분; 유량: 70 mL/분)에 의해 분리하여 21-4 또는 22-4 (145 mg, 48.33%) 및 22-4 또는 21-4 (140 mg, 46.67%)를 수득하였다.

[0743]

단계 4/7: 21-5 또는 22-5

[0744]

하나의 이성질체에 대한 절차를 나타내었다. 디옥산/H₂O (6 mL, 1/1) 중 21-4 또는 22-4 (145 mg, 475.12 μmol), Pd₂(dba)₃ (43.49 mg, 47.49 μmol) 및 t-BuXphos (40.50 mg, 95.02 μmol)의 혼합물에 KOH (79.98 mg, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C까지 가열하고, 아르곤 하에 1시간 동안 교반하였다. 10°C로

냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수성 잔류물에 물 (50 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물의 pH 값을 HCl (물 중 1M)을 사용하여 3으로 조정하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 DCM 중 MeOH (5%)로 용리시키면서 정제하여 21-5 또는 22-5 (110 mg, 95.56%)를 수득하였다. MS: m/z = 243 (M+1, ESI +).

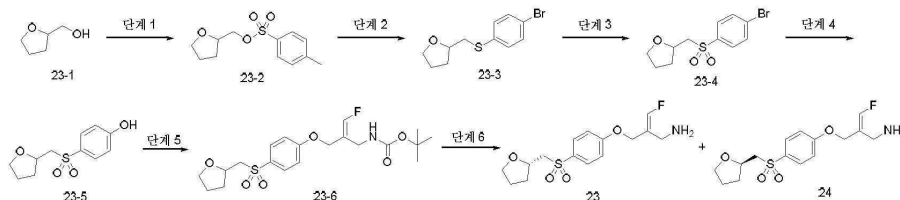
[0745] 단계 5/8: 21-6 또는 22-6

[0746] 하나의 이성질체에 대한 절차를 나타내었다. MeCN (5 mL) 중 21-5 또는 22-5 (55 mg, 227.0 μmol) 및 중간체 A (60.86 mg, 227.0 μmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (147.91 mg, 454.0 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C로 가열하고, 15시간 동안 교반하였다. 10°C로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 21-6 또는 22-6 (80 mg, 82.05%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 448 (M+18, ESI +).

[0747] 단계 6/9: 화합물 21 또는 22

[0748] 하나의 이성질체에 대한 절차를 나타내었다. DCM (2 mL) 중 21-6 또는 22-6 (80 mg, 186.26 μmol)의 혼합물에 HCl (2 mL, 에틸 아세테이트 중 3M)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 10 μm 19 x 250 mm; A: 0.05% HCl 물, B: 아세토니트릴; 구배: 15-33% B; GT: 18분; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 21 또는 22 (30 mg, 44.02%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 3H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.47-7.20 (m, 3H), 4.78 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.39 (tt, J = 7.5, 5.7 Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.36 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.96 (dtd, J = 12.4, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H) ppm. MS: m/z = 330 (M+1, ESI +). 다른 이성질체인 화합물 22 또는 21 (35 mg)을 유사한 경로를 통해 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 3H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.46-7.20 (m, 3H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.36 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H) ppm. MS: m/z = 330 (M+1, ES +)

[0749] 실시예 30: 화합물 23 & 24의 합성



[0750]

[0751] 단계 1: 23-2

[0752] DCM (80 mL) 중 23-1 (10 g, 97.91 mmol)의 혼합물에 TEA (24.77 g, 244.78 mmol) 및 4-메틸벤젠술폰닐 클로라이드 (17.26 g, 244.78 mmol)를 첨가하였다. 25°C에서 6시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 물 (500 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (500 mL), 염수 (500 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (4/1)로 용리시키면서 정제하여 23-2 (10 g, 39.85% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDC₃) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 15.6 Hz, 2H), 4.06-3.83 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99-1.71 (m, 3H), 1.70-1.46 (m, 1H) ppm.

[0753] 단계 2: 23-3

[0754] DMF (40 mL) 중 23-2 (2.56 g, 9.99 mmol), 4-브로모벤젠티올 (2.27 g, 11.99 mmol) 및 K₂CO₃ (2.07 g, 14.98 mmol)의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고,

Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1)로 용리시키면서 정제하여 23-3 (1.5 g, 54.98% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 273 (M+1, ESI +).

[0755] 단계 3: 23-4

[0756] MeOH 및 H₂O (35 mL, 4:1) 중 23-3 (1 g, 3.66 mmol)의 혼합물에 옥손 (4.50 g, 7.32 mmol)을 첨가하였다. 10 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 메탄올을 감압 하에 제거하였다. 잔류물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 23-4 (1.1 g, 98.47%)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDC1₃) δ 7.82-7.77 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 4.26 (m, J = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 14.3, 5.3 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H) ppm.

[0757] 단계 4: 23-5

[0758] 디옥산/H₂O (20 mL, 1/1) 중 23-4 (1.1 g, 3.60 mmol), t-BuXPhos (306.11 mg, 720.87 μmol) 및 Pd₂(dba)₃ (330.06 mg, 360.43 μmol)의 현탁액에 KOH (202.24 mg, 3.60 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C까지 가열하고, 아르곤 하에 1시간 동안 교반하였다. 10°C로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물에 물 (50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물의 pH 값을 HCl (물 중 1M)을 사용하여 3으로 조정하였다. 수성 혼합물을 DCM (70 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 DCM 중 MeOH (5%)로 용리시키면서 정제하여 23-5 (800 mg, 91.61%)를 수득하였다. MS: m/z = 243 (M + 1, ESI +).

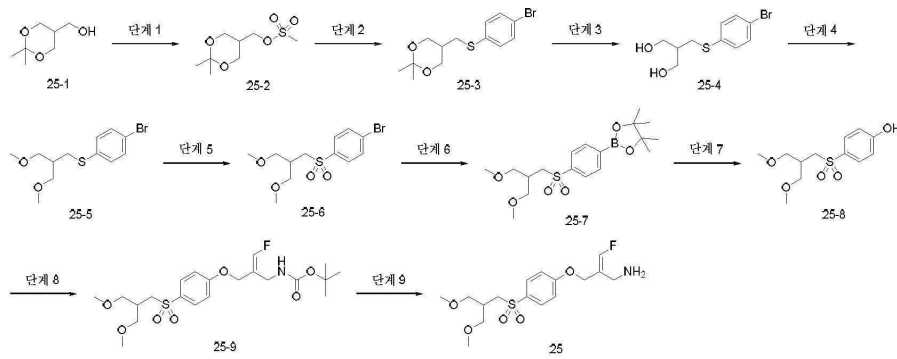
[0759] 단계 5: 23-6

[0760] MeCN (5 mL) 중 23-5 (215 mg, 887.36 μmol), 중간체 A (261.71 mg, 976.10 μmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (722.80 mg, 2.22 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C로 가열하고, 15시간 동안 교반하였다. 10°C로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 (10%)로 용리시키면서 정제하여 23-6 (300 mg, 78.71%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDC1₃) δ 7.88-7.80 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.88-6.64 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.51 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.22 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 14.2, 6.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 14.2, 5.9 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm.

[0761] 단계 6: 화합물 23 & 24

[0762] DCM (3 mL) 중 23-6 (300 mg, 698.48 μmol)의 혼합물에 HCl (3 mL, 에틸 아세테이트 중 3M)을 첨가하였다. 10°C에서 4시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 10 μm 19 x 250 mm; A: 0.05% HCl 물, B: 아세토니트릴; 구배: 10-35% B; GT: 18분; 유량: 20 mL/분) 및 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 OD 정제용 C18 10 μm25 x 250 mm; A: 초임계 CO₂, B: EtOH; GT: 14분; 유량: 70 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 23 또는 24 (41 mg, 16.04%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (br, 3H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 81.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.04 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 14.3, 7.7 Hz, 3H), 3.55-3.43 (m, 3H), 1.94 (td, J = 12.2, 7.5 Hz, 1H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 1H) ppm. MS: m/z = 330 (M+1, ESI +). 화합물 24 또는 23 (46 mg, 18.00%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 3H), 7.83 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 81.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.04 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 6.0, 4.2 Hz, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H) ppm. MS: m/z = 330 (M+1, ESI +).

[0763] 실시예 31: 화합물 25의 합성



[0764]

[0765] 단계 1: 25-2

[0766] DCM (45 mL) 중의 25-1 (1.0 g, 6.84 mmol), Et₃N (1.38 g, 13.68 mmol)의 혼합물에 25°C에서 메탄설포닐 클로라이드 (861.97 mg, 7.52 mmol, 582.41 μl)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 회전 증발기를 사용하여 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 50%, v/v)에 의해 정제하여 25-2 (1.1 g, 4.90 mmol, 71.70% 수율)를 수득하였다.

[0767] 단계 2: 25-3

[0768] DMF (20 ml) 중 4-브로모벤젠티올 (400 mg, 2.12 mmol)의 혼합물에 25°C에서 NaH (110.0 mg, 2.75 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 25-2 (521.92 mg, 2.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 40%)에 의해 정제하여 25-3 (410 mg, 1.29 mmol, 61.09% 수율)을 수득하였다.

[0769] 단계 3: 25-4

[0770] MeOH (15 mL) 중 25-3 (200 mg, 630.44 μmol)의 혼합물에 25°C에서 HCl/디옥산 (4M, 4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 25-4 (180 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[0771] 단계 4: 25-5

[0772] DMF (10 mL) 중 25-4 (180 mg, 649.40 μmol)의 혼합물에 25°C에서 NaH (64.93 mg, 1.62 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 아이오도메탄 (276.53 mg, 1.95 mmol, 121.28 μL)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 18시간 더 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 50%)에 의해 정제하여 25-5 (180 mg, 589.72 μmol, 90.81% 수율)를 수득하였다.

[0773] 단계 5: 25-6

[0774] DCM (20 mL) 중 25-5 (180 mg, 589.72 μmol)의 혼합물에 25°C에서 m-CPBA (119.73 mg, 589.72 μmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 25-6 (210 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[0775] 단계 6: 25-7

[0776] 디옥산 (10 mL) 중 25-6 (210 mg, 622.72 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (189.76 mg, 747.27 μmol) 및 KOAc (183.35 mg, 1.87 mmol)의 혼합물에 25°C에서 Pd(dppf)Cl₂ (45.56 mg, 62.27 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C로 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 25-7 (300 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[0777] 단계 7: 25-8

[0778] THF (15 mL) 중 25-7 (300 mg, 780.65 μmol), 아세트산 (0.4 mL)의 혼합물에 25°C에서 H₂O₂ (0.3 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액에 Na₂SO₃ (0.5 g)를 첨가하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 25-8 (250 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 273 (M-1).

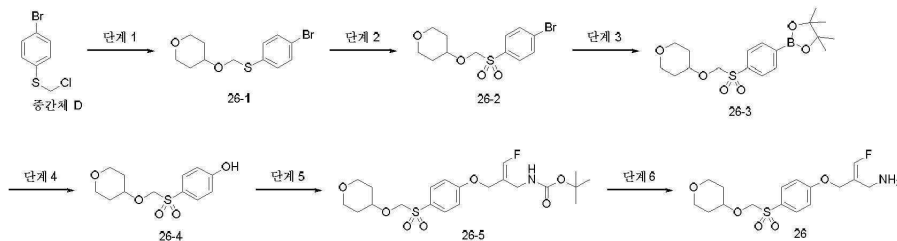
[0779] 단계 8: 25-9

[0780] MeCN (30 mL) 중 25-8 (250 mg, 911.30 μmol), 중간체 A (160 mg, 596.74 μmol)의 혼합물에 25°C에서 Cs₂CO₃ (890.76 mg, 2.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 25-9 (230 mg, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 462 (M+1).

[0781] 단계 9: 화합물 25

[0782] DCM (15 mL) 중 25-9 (230 mg, 498.33 μmol)의 혼합물에 25°C에서 HCl/디옥산 (4M, 4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 25 (67 mg, 164.44 μmol , 33.0% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. MS: m/z = 362 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.28 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 4H), 3.26 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H).

[0783] 실시예 32: 화합물 26의 합성



[0784]

[0785] 단계 1: 26-1

[0786] DMF (10 mL) 중 테트라히드로피란-4-올 (322.46 mg, 3.16 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (126.28 mg, 3.16 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 중간체 D (500 mg, 2.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 10%)에 의해 정제하여 26-1 (300 mg, 989.40 μmol , 47.01% 수율)을 수득하였다.

[0787] 단계 2: 26-2

[0788] DCM (20 mL) 중 26-1 (300 mg, 989.40 μmol)의 혼합물에 20°C에서 m-CPBA (602.60 mg, 2.97 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 26-2 (350 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[0789] 단계 3: 26-3

[0790] 디옥산 (10 mL) 중 26-2 (350 mg, 1.04 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (318.17 mg, 1.25 mmol) 및 KOAc (188.10 mg, 3.13 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (76.40 mg, 104.41 μmol)를 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C에서 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류 물질을 DCM (15 mL) 중에 용해시키고, H₂O (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 회전 증발기로 농축시켜 26-3 (420 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[0791] 단계 4: 26-4

[0792] THF (10 mL) 중 26-3 (420 mg, 1.10 mmol), 아세트산 (0.3 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 26-4 (300 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 271 (M-1).

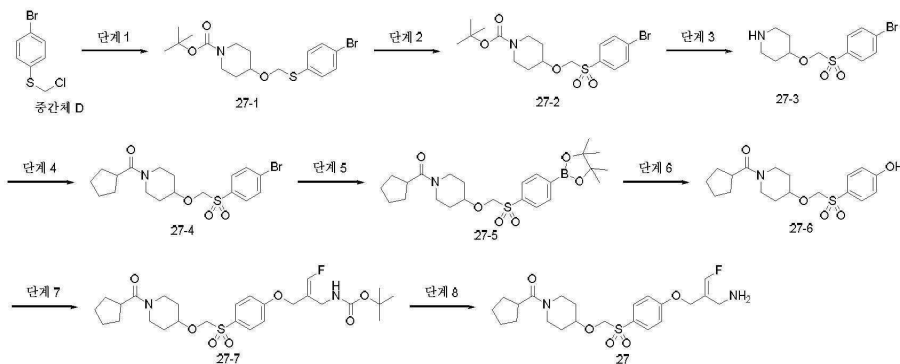
[0793] 단계 5: 26-5

[0794] MeCN (30 mL) 중 26-4 (300 mg, 1.10 mmol), 중간체 A (100 mg, 372.96 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (364.56 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 26-5 (200 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 460 (M+1).

[0795] 단계 6: 화합물 26

[0796] DCM (15 mL) 중 26-5 (200 mg, 435.23 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 10-40% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 26 (13 mg, 36.17 μmol, 8.31% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 360 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.89-7.81 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.98 (d, J = 82.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.52 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). MS: m/z = 360.13 (M+1)

[0797] 실시예 33: 화합물 27의 합성



[0798]

[0799] 단계 1: 27-1

[0800] DMF (20 mL) 중 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카복실레이트 (651.74 mg, 3.24 mmol)의 혼합물에 25°C에서 NaH (194.28 mg, 4.86 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 중간체 D (1.0 g, 4.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 10%)에 의해 정제하여 27-1 (800 mg, 1.99 mmol, 61.40% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 402 (M+1).

[0801] 단계 2: 27-2

[0802] DCM (20 mL) 중 27-1 (200 mg, 497.09 μmol)의 혼합물에 25°C에서 m-CPBA (403.68 mg, 1.99 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 27-2 (250 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 434 (M+1).

[0803] 단계 3: 27-3

[0804] DCM (20 mL) 중 27-2 (250 mg, 575.58 μmol)의 혼합물에 25°C에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 27-3 (220 mg, 조 물질, HCl 염)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 334 (M+1).

[0805] 단계 4: 27-4

[0806] DCM (20 mL) 중 27-3 (220 mg, 593.49 μmol), Et_3N (180.16 mg, 1.78 mmol)의 혼합물에 25°C에서 시클로펜탄 카르보닐 클로라이드 (86.56 mg, 652.84 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 60%, v/v)에 의해 정제하여 27-4 (180 mg, 418.26 μmol , 70.47% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 430 (M+1).

[0807] 단계 5: 27-5

[0808] 디옥산 (10 mL) 중 27-4 (180 mg, 418.26 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (127.45 mg, 501.91 μmol) 및 KOAc (123.15 mg, 1.25 mmol)의 혼합물에 25°C에서 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30.60 mg, 41.83 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C로 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 27-5 (220 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 478 (M+1).

[0809] 단계 6: 27-6

[0810] THF (10 mL) 중 27-5 (220 mg, 460.81 μmol), 아세트산 (0.5 mL)의 혼합물에 25°C에서 H_2O_2 (0.2 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액에 Na_2SO_3 (0.5 g)를 첨가하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 27-6 (230 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 368 (M+1).

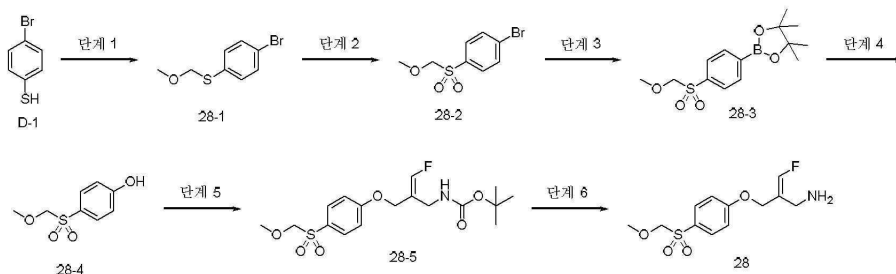
[0811] 단계 7: 27-7

[0812] MeCN (20 mL) 중 27-6 (230 mg), 중간체 A (120 mg, 447.56 μmol)의 혼합물에 25°C에서 $\text{C}_2\text{S}_2\text{CO}_3$ (611.81 mg, 1.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 27-7 (250 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 555 (M+1).

[0813] 단계 8: 화합물 27

[0814] DCM (15 mL) 중 27-7 (250 mg, 450.72 μmol)의 혼합물에 25°C에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 27 (85 mg, 169.80 μmol , 37.67% 수율, HCO_2H 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.27 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.85 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.78-3.64 (m, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.00-1.40 (m, 12H). MS: m/z = 455.74 (M+1, ESI +).

[0815] 실시예 34: 화합물 28의 합성

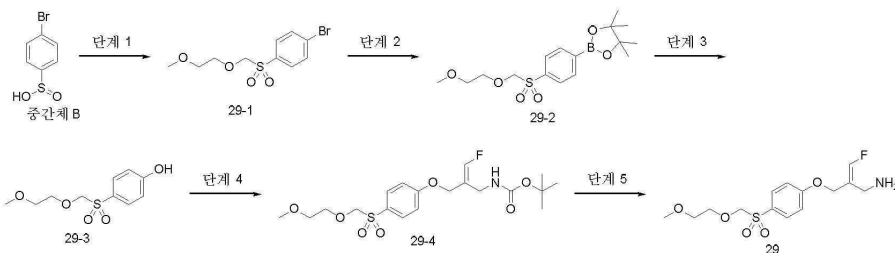


[0816]

[0817] 단계 1: 28-1

[0818] MeCN (10 mL) 중 D-1 (1 g, 5.29 mmol) 및 클로로(메톡시)메탄 (511.0 mg, 6.35 mmol)의 혼합물에 20°C에서 K_2CO_3 (2.19 g, 15.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 28-1 (1 g, 4.29 mmol, 81.10% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

- [0819] 단계 2: 28-2
- [0820] DCM (50 mL) 중 28-1 (1 g, 4.29 mmol) 및 m-CPBA (2.37 g, 12.87 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (6 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 28-2 (800 mg, 3.02 mmol, 70.34% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 265 (M+1).
- [0821] 단계 3: 28-3
- [0822] 디옥산 (10 mL) 중 28-2 (800 mg, 3.02 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비 (1,3,2-디옥사보롤란)(919.50 mg, 3.62 mmol) 및 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (220.79 mg, 301.75 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 KOAc (888.42 mg, 9.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (60 mL) 중에 용해시키고, H₂O (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 28-3 (300 mg, 960.96 μmol, 31.85% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 312 (M+1).
- [0823] 단계 4: 28-4
- [0824] MeCN (4 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 28-3 (300 mg, 960.96 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.5 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 28-4 (300 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 202 (M+1, ESI +).
- [0825] 단계 5: 28-5
- [0826] MeCN (10 mL) 중 28-4 (300 mg, 1.48 mmol) 및 중간체 A (150 mg, 559.45 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (483.35 mg, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 28-5 (400 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 389 (M+1, ESI +).
- [0827] 단계 6: 화합물 28
- [0828] HCl/디옥산 (4M, 4 mL) 중 28-5 (200 mg, 513.56 μmol)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 2-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 28 (80 mg, 238.56 μmol, 46.45% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 80.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.82 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H).ppm; MS: m/z = 420.93 (M+1, ESI+).
- [0829] 실시예 35: 화합물 29의 합성



- [0830]
- [0831] 단계 1: 29-1
- [0832] DMF (10 mL) 중 중간체 B (600 mg, 2.47 mmol) 및 1-(클로로메톡시)-2-메톡시-에탄 (369.0 mg, 2.96 mmol)의 혼합물을 20°C에서 교반하였다. 반응 용액을 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 H₂O (100 mL)를 첨가하고, 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르= 1/10-1/1)에 의해 정제하여 29-1 (230 mg, 743.91 μmol, 30.14% 수율)을 수득하였다.

[0833] 단계 2: 29-2

[0834] 디옥산 (13 mL) 중 29-1 (200 mg, 646.88 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (197.12 mg, 776.26 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 KOAc (194.37 mg, 1.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/10-1/1)에 의해 정제하여 29-2 (150 mg, 421.06 μmol , 65.09% 수율)를 수득하였다. MS: m/z =309 (M+1).

[0835] 단계 3: 29-3

[0836] THF (1 mL) 및 아세트산 (0.25 mL) 중 29-2 (120 mg, 336.85 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.2 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 29-3 (350 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z =246 (M+1).

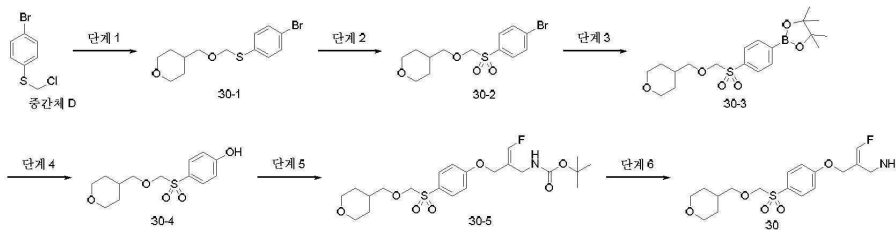
[0837] 단계 4: 29-4

[0838] MeCN (50 mL) 중 29-3 (350 mg, 1.42 mmol) 및 중간체 A (114.31 mg, 426.34 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (1.39 g, 4.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 29-4 (230 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z =433 (M+1).

[0839] 단계 5: 화합물 29

[0840] HCl/디옥산 (4M, 5 mL) 중 29-4 (200 mg, 461.37 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 29 (42 mg, 125.98 μmol , 27.31% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.92 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H). ppm; MS: m/z = 334.6 (M+1, ESI +).

[0841] 실시예 36: 화합물 30의 합성



[0842]

[0843] 단계 1: 30-1

[0844] DMF (15 mL) 중 테트라히드로피란-4-일메탄올 (586.79 mg, 5.05 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (218.89 mg, 5.47 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 중간체 D (1.0 g, 4.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 10%)에 의해 정제하여 30-1 (1.1 g, 3.47 mmol, 82.37% 수율)을 수득하였다.

[0845] 단계 2: 30-2

[0846] DCM (20 mL) 중 30-1 (600 mg, 1.89 mmol)의 혼합물에 20°C에서 m-CPBA (1.15 g, 5.67 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 30-2 (660 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[0847] 단계 3: 30-3

[0848] 디옥산 (10 mL) 중 30-2 (660 mg, 1.89 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (575.87 mg, 2.27 mmol) 및 KOAc (556.41 mg, 5.67 mmol, 354.40 μ L)의 혼합물에 20 $^{\circ}$ C에서 Pd(dppf)Cl₂ (69.14 mg, 94.49 μ mol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120 $^{\circ}$ C에서 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 30-3 (760 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[0849] 단계 4: 30-4

[0850] THF (10 mL) 중 30-3 (760 mg, 1.92 mmol), 아세트산 (0.5 mL)의 혼합물에 20 $^{\circ}$ C에서 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 30-4 (600 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 285 (M-1).

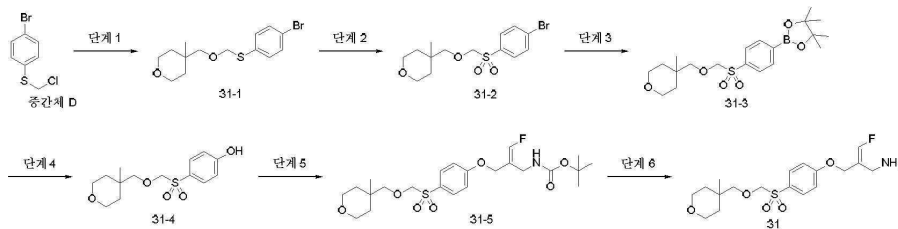
[0851] 단계 5: 30-5

[0852] 아세토니트릴 (30 mL) 중 30-4 (600 mg, 2.10 mmol), 중간체 A (250 mg, 932.41 μ mol)의 혼합물에 20 $^{\circ}$ C에서 Cs₂CO₃ (682.72 mg, 2.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 30-5 (620 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 474 (M+1).

[0853] 단계 6: 화합물 30

[0854] DCM (15 mL) 중 30-5 (620 mg, 1.31 mmol)의 혼합물에 20 $^{\circ}$ C에서 HCl/디옥산 (4M, 4.00 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 30 (56 mg, 133.50 μ mol, 10.20% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.27 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.28 (dtd, J = 13.5, 11.8, 4.6 Hz, 3H). MS: m/z = 374.6 (M+1, ESI +).

[0855] 실시예 37: 화합물 31의 합성



[0856]

[0857] 단계 1: 31-1

[0858] DMF (15 mL) 중 (4-메틸테트라히드로피란-4-일)메탄올 (822.06 mg, 6.31 mmol)의 혼합물에 20 $^{\circ}$ C에서 NaH (269.40 mg, 6.74 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 중간체 D (1.0 g, 4.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 10%)에 의해 정제하여 31-1 (410 mg, 1.24 mmol, 29.40% 수율)을 수득하였다.

[0859] 단계 2: 31-2

[0860] DCM (20 mL) 중 31-1 (410 mg, 1.24 mmol)의 혼합물에 20 $^{\circ}$ C에서 m-CPBA (1.01 g, 4.95 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 31-2 (510 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[0861] 단계 3: 31-3

[0862] 디옥산 (10 mL) 중 31-2 (510 mg, 1.40 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (427.81 mg, 1.68 mmol) 및 KOAc (413.35 mg, 4.21 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Pd(dppf)Cl₂ (102.73 mg, 140.39 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 31-3 (320 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[0863] 단계 4: 31-4

[0864] THF (15 mL) 중 31-3 (320 mg, 779.86 μmol), 아세트산 (0.4 mL)의 혼합물에 20℃에서 H₂O₂ (0.3 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액에 Na₂SO₃ (0.5 g)를 첨가하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 31-4 (180 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 299 (M-1).

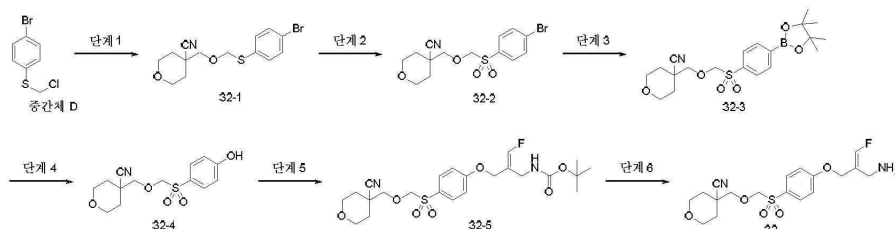
[0865] 단계 5: 31-5

[0866] MeCN (30 mL) 중 31-4 (180 mg, 599.26 μmol), 중간체 A (150 mg, 559.45 μmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (585.75 mg, 1.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 31-5 (180 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 488 (M+1).

[0867] 단계 6: 화합물 31

[0868] DCM (15 mL) 중 31-5 (180 mg, 369.17 μmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-35% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 31 (43 mg, 99.19 μmol, 26.87% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.85 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.71-3.54 (m, 6H), 1.54 (ddd, J = 13.6, 9.0, 4.5 Hz, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H), 0.99 (s, 3H). MS: m/z = 388.59 (M+1, ESI +).

[0869] 실시예 38: 화합물 32의 합성



[0870]

[0871] 단계 1: 32-1

[0872] DMF (20 mL) 중 4-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-카르보니트릴 (800 mg, 5.67 mmol)의 혼합물에 20℃에서 NaH (252.56 mg, 6.31 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 중간체 D (1.0 g, 4.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 30%)에 의해 정제하여 32-1 (810 mg, 2.37 mmol, 56.22% 수율)을 수득하였다.

[0873] 단계 2: 32-2

[0874] DCM (30 mL) 중 32-1 (400 mg, 1.17 mmol)의 혼합물에 20℃에서 m-CPBA (949.10 mg, 4.67 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 32-2 (460 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[0875] 단계 3: 32-3

[0876] 디옥산 (10 mL) 중 32-2 (400 mg, 1.07 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (325.69 mg, 1.28 mmol) 및 KOAc (314.68 mg, 3.21 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Pd(dppf)Cl₂ (78.20 mg, 106.88 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 0.667시간

동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 32-3 (380 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[0877] 단계 4: 32-4

[0878] THF (15 mL) 중 32-3 (380 mg, 901.94 μmol), 아세트산 (0.4 mL)의 혼합물에 20°C에서 H₂O₂ (0.3 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액에 Na₂SO₃ (0.5 g)를 첨가하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 32-4 (220 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 310 (M-1).

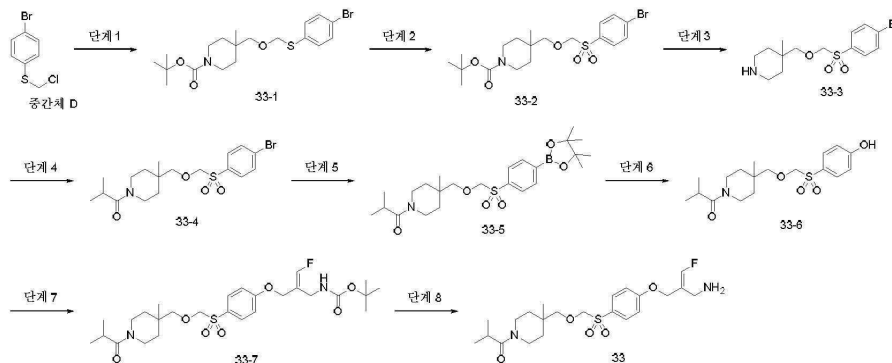
[0879] 단계 5: 32-5

[0880] MeCN (30 mL) 중 32-4 (220 mg, 706.59 μmol), 중간체 A (120 mg, 447.56 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (690.66 mg, 2.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 32-5 (210 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 499 (M+1).

[0881] 단계 6: 화합물 32

[0882] DCM (15 mL) 중 32-5 (210 mg, 421.21 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 32 (86 mg, 193.49 μmol , 45.94% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.26 (d, J = 81.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.76-4.73 (m, 2H), 3.94 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 3.83 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 12.1, 2.1 Hz, 2H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.22 (s, 2H). MS: m/z = 399.59 (M+1, ESI +).

[0883] 실시예 39: 화합물 33의 합성



[0884]

[0885] 단계 1: 33-1

[0886] DMF (15 mL) 중 tert-부틸 4-(히드록시메틸)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 (1.74 g, 7.58 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (328.33 mg, 8.21 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 중간체 D (1.5 g, 6.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 10%)에 의해 정제하여 33-1 (420 mg, 975.84 μmol , 15.45% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 430 (M+1).

[0887] 단계 2: 33-2

[0888] DCM (30 mL) 중 33-1 (420 mg, 975.84 μmol)의 혼합물에 20°C에서 m-CPBA (594.34 mg, 2.93 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 33-2 (510 mg, 조 물질)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/z = 462 (M+1).

[0889] 단계 3: 33-3

[0890] DCM (20 mL) 중 33-2 (510 mg, 1.10 mmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 33-3 (450 mg, 조 물질, HCl 염)을 수득하였다. MS: m/z = 362 (M+1).

[0891] 단계 4: 33-4

[0892] DCM (20 mL) 중 33-3 (200 mg, 501.58 μmol) 및 Et₃N (152.26 mg, 1.50 mmol)의 혼합물에 20℃에서 2-메틸프로파노일 클로라이드 (58.79 mg, 551.73 μmol, 57.63 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 H₂O (15 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 70%)에 의해 정제하여 33-4 (180 mg, 416.31 μmol, 83.0% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 432 (M+1).

[0893] 단계 5: 33-5

[0894] 디옥산 (10 mL) 중 33-4 (180 mg, 416.31 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (126.86 mg, 499.57 μmol) 및 KOAc (122.57 mg, 1.25 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Pd(dppf)Cl₂ (30.46 mg, 41.63 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 0.667 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 33-5 (220 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 480 (M+1).

[0895] 단계 6: 33-6

[0896] THF (20 mL) 중 33-5 (220 mg, 458.87 μmol), 아세트산 (0.7 mL)의 혼합물에 20℃에서 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 33-6 (260 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 370 (M+1).

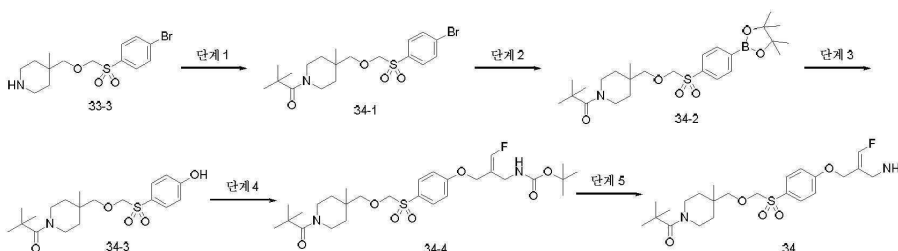
[0897] 단계 7: 33-7

[0898] MeCN (30 mL) 중 33-6 260 mg, 703.70 μmol), 중간체 A (188.68 mg, 703.70 μmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (687.84 mg, 2.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 100%)에 의해 정제하여 33-7 (220 mg, 395.20 μmol, 56.16% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 557 (M+1).

[0899] 단계 8: 화합물 33

[0900] DCM (15 mL) 중 33-7 (220 mg, 395.20 μmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 33 (23 mg, 45.76 μmol, 11.58% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 12.5, 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 17.5, 8.8 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.73-3.56 (m, 4H), 3.44 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 1.52 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.09 (dd, J = 6.7, 1.1 Hz, 6H), 0.99 (s, 3H). MS: m/z = 457.73 (M+1, ESI +).

[0901] 실시예 40: 화합물 34의 합성



[0902]

[0903] 단계 1: 34-1

[0904] DCM (20 mL) 중 33-3 (250 mg, 626.97 μmol) 및 Et_3N (190.33 mg, 1.88 mmol)의 혼합물에 20°C에서 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드 (83.16 mg, 689.67 μmol , 84.42 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 H_2O (15 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 70%)에 의해 정제하여 34-1 (210 mg, 470.43 μmol , 75.03% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 446$ (M+1).

[0905] 단계 2: 34-2

[0906] 디옥산 (10 mL) 중 34-1 (210 mg, 470.43 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (143.35 mg, 564.52 μmol) 및 KOAc (138.51 mg, 1.41 mmol)의 혼합물에 20°C에서 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34.42 mg, 47.04 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C에서 0.667 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 34-2 (300 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 494$ (M+1).

[0907] 단계 3: 34-3

[0908] THF (15 mL) 중 34-2 (300 mg, 607.95 μmol), 아세트산 (0.5 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 34-3 (320 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 384$ (M+1).

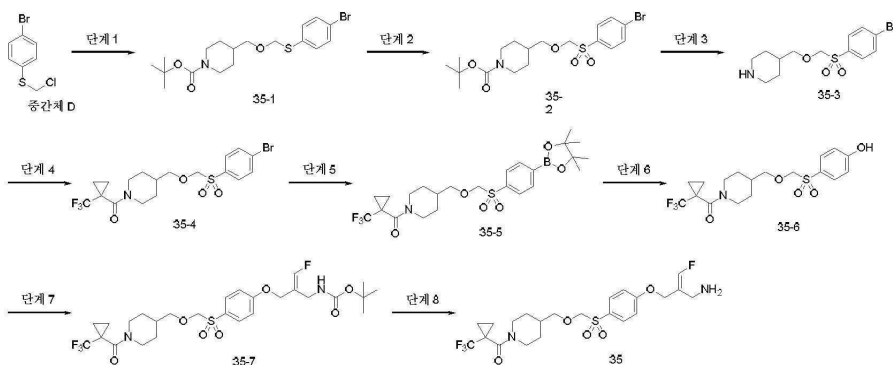
[0909] 단계 4: 34-4

[0910] MeCN (30 mL) 중 34-3 (320 mg, 834.42 μmol), 중간체 A (223.73 mg, 834.42 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs_2CO_3 (815.61 mg, 2.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 100%)에 의해 정제하여 34-4 (230 mg, 403.01 μmol , 48.30% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 571$ (M+1).

[0911] 단계 5: 화합물 34

[0912] DCM (15 mL) 중 34-4 (230 mg, 403.01 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 10-40% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 34 (54 mg, 104.53 μmol , 25.94% 수율, HCO_2H 염)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 80.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 0.99 (s, 3H). MS: $m/z = 471.68$ (M+1, ESI +).

[0913] 실시예 41: 화합물 35의 합성



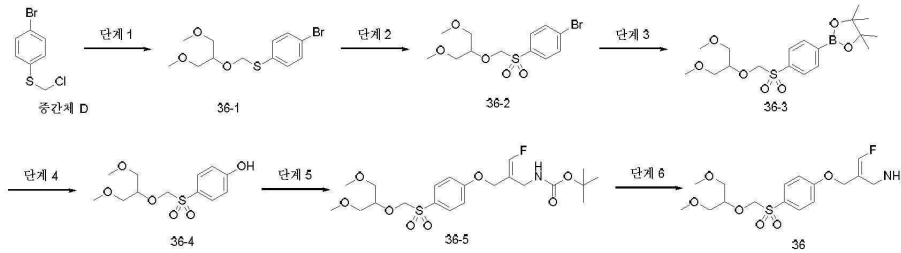
[0914]

[0915] 단계 1: 35-1

- [0916] DMF (30 mL) 중 tert-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.81 g, 8.42 mmol), NaH (241.95 mg, 6.31 mmol, 60% 순도)의 혼합물에 0°C에서 중간체 D (1 g, 4.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 30°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 염화암모늄 용액 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10%에서 80%)에 의해 정제하여 35-1 (500 mg, 1.20 mmol, 28.53% 수율)을 수득하였다.
- [0917] 단계 2: 35-2
- [0918] DCM (50 mL) 중 35-1 (400 mg, 960.68 μ mol) 및 m-CPBA (487.59 mg, 2.40 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (14 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 10/1-3/1, v/v)에 의해 정제하여 35-2 (400 mg, 892.12 μ mol, 92.86% 수율)를 수득하였다.
- [0919] 단계 3: 35-3
- [0920] HCl/디옥산 (4M, 5.0 mL) 중 35-2 (400 mg, 892.12 μ mol)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 35-3 (320 mg, 조 물질)을 수득하였다.
- [0921] 단계 4: 35-4
- [0922] DCM (30 mL) 중 35-3 (300 mg, 861.44 μ mol), 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복실산 (132.74 mg, 861.44 μ mol) 및 TEA (261.51 mg, 2.58 mmol)의 혼합물에 20°C에서 HATU (491.32 mg, 1.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (80 mL) 중에 용해시키고, H₂O (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 35-4 (280 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 384 (M+1).
- [0923] 단계 5: 35-5
- [0924] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (10 mL) 중 35-4 (250 mg, 516.18 μ mol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (196.62 mg, 774.27 μ mol) 및 시클로펜틸 (디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (37.77 mg, 51.62 μ mol) 및 KOAc (151.98 mg, 1.55 mmol)를 채웠다. N₂를 반응 용액 내로 버블링함으로써 O₂를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 35-5 (300 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 531 (M+1).
- [0925] 단계 6: 35-6
- [0926] THF (25 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 35-5 (300 mg, 564.56 μ mol)의 혼합물에 H₂O₂ (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.7 g)를 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 35-6 (1.2 g, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 421 (M+1).
- [0927] 단계 7: 35-7
- [0928] MeCN (50 mL) 중 35-6 (1 g, 조 물질) 및 중간체 A (254.49 mg, 949.15 μ mol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (2.32 g, 7.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 35-7 (300 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 608 (M+1).
- [0929] 단계 8: 화합물 35
- [0930] HCl/디옥산 (4M, 4 mL) 중 35-7 (200 mg, 328.60 μ mol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 35 (43.2 mg, 84.95 μ mol, 25.85% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J

= 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10-3.06 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.70 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.20-1.17 (s, 4H). ppm; MS: m/z = 509.5 (M+1, ESI +).

[0931] 실시예 42: 화합물 36의 합성



[0932]

[0933] 단계 1: 36-1

[0934] DMF (15 mL) 중 1,3-디메톡시프로판-2-올 (400 mg, 3.33 mmol)의 혼합물에 25°C에서 NaH (159.79 mg, 4.00 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 중간체 D (790.84 mg, 3.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 18시간 더 교반하였다. 이어서, 용액을 회전 증발기로 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 40%)에 의해 정제하여 36-1 (310 mg, 965.04 μmol, 28.99% 수율)을 수득하였다.

[0935] 단계 2: 36-2

[0936] DCM (25 mL) 중 36-1 (310 mg, 965.04 μmol)의 혼합물에 25°C에서 m-CPBA (783.69 mg, 3.86 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 36-2 (360 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[0937] 단계 3: 36-3

[0938] 디옥산 (9 mL) 중 36-2 (360 mg, 1.02 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (310.57 mg, 1.22 mmol) 및 KOAc (300.07 mg, 3.06 mmol)의 혼합물에 25°C에서 Pd(dppf)Cl₂ (74.57 mg, 101.92 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C에서 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 36-3 (360 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[0939] 단계 4: 36-4

[0940] THF (20 mL) 중 36-3 (360 mg, 899.34 μmol), 아세트산 (0.3 mL)의 혼합물에 25°C에서 H₂O₂ (0.3 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액에 Na₂SO₃ (0.5 g)를 첨가하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 36-4 (330 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 289 (M-1).

[0941] 단계 5: 36-5

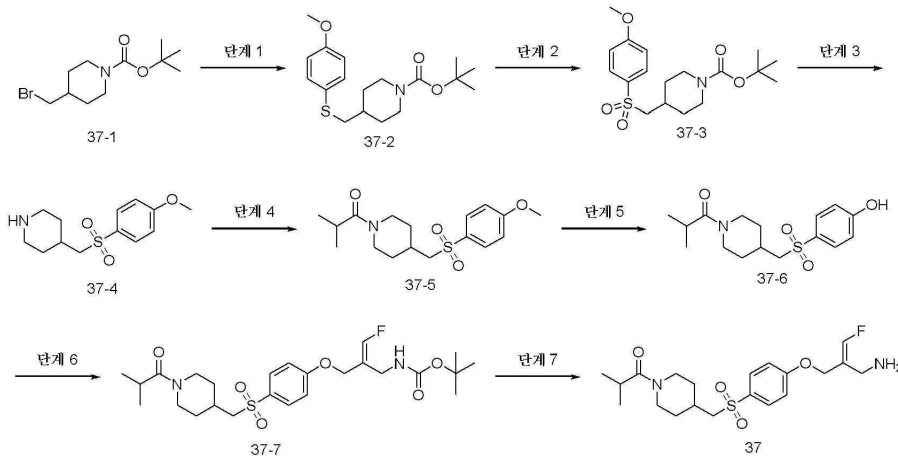
[0942] MeCN (30 mL) 중 36-4 (330 mg, 1.14 mmol), 중간체 A (180 mg, 671.33 μmol)의 혼합물에 25°C에서 Cs₂CO₃ (1.11 g, 3.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 36-5 (220 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 478 (M+1).

[0943] 단계 6: 화합물 36

[0944] DCM (20 mL) 중 36-5 (220 mg, 460.69 μmol)의 혼합물에 25°C에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 36 (86 mg, 203.09 μmol, 44.08% 수율, HF)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.19-3.98 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.53-3.39 (m, 7H), 3.33 (s, 6H).

MS: $m/z = 378.63$ (M+1, ESI +).

[0945] 실시예 43: 화합물 37의 합성



[0946]

[0947] 단계 1: 37-2

[0948] MeCN (10 mL) 중 4-메톡시벤젠티올 (300 mg, 2.14 mmol, 263.16 μ L) 및 37-1 (595.25 mg, 2.14 mmol)의 혼합물에 30 $^{\circ}$ C에서 Cs₂CO₃ (1.39 g, 4.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 37-2 (700 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[0949] 단계 2: 37-3

[0950] DCM (10 mL) 중 37-2 (700 mg, 2.07 mmol) 및 m-CPBA (1.43 g, 8.30 mmol)의 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (4 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 5/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 37-3 (300 mg, 811.96 μ mol, 39.15% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 370$ (M+1).

[0951] 단계 3: 37-4

[0952] HCl/디옥산 (4M, 2.0 mL) 중 37-3 (300 mg, 811.96 μ mol)의 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 37-4 (290 mg, 948.27 μ mol, 116.79% 수율, HCl 염)를 수득하였다. MS: $m/z = 270$ (M+1).

[0953] 단계 4: 37-5

[0954] DCM (5 mL) 중 37-4 (200 mg, 742.50 μ mol) 및 TEA (225.40 mg, 2.23 mmol)의 혼합물에 0 $^{\circ}$ C에서 2-메틸프로판노일 클로라이드 (94.94 mg, 891.00 μ mol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (80 mL) 중에 용해시키고, H₂O (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 37-5 (200 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 340$ (M+1).

[0955] 단계 5: 37-6

[0956] DCM (10 mL) 중 37-5 (200 mg, 589.19 μ mol)의 혼합물에 BBr₃ (442.82 mg, 1.77 mmol)을 첨가하고 질소 분위기 하에 0 $^{\circ}$ C에서 교반하였다. 혼합물을 40 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH (4 mL)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 37-6 (300 mg, 조 물질, HBr 염)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: $m/z = 326$ (M+1).

[0957] 단계 6: 37-7

[0958] MeCN (20 mL) 중 37-6 (300 mg, 921.88 μ mol) 및 중간체 A (120 mg, 447.11 μ mol)의 혼합물에 20 $^{\circ}$ C에서 Cs₂CO₃ (901.10 mg, 2.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 37-7 (300 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 513$ (M+1).

[0959] 단계 7: 화합물 37

[0960] HCl/디옥산 (4M, 2.0 mL) 중 37-7 (200 mg, 384.15 μ mol)의 혼합물에 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 37 (18 mg, 42.80 μ mol, 11.14% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.91 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 12.8, 9.0 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.40-1.14 (m, 2H), 1.06 (t, J = 6.4 Hz, 6H) ppm; MS: m/z = 413.20 (M+1, ESI+).

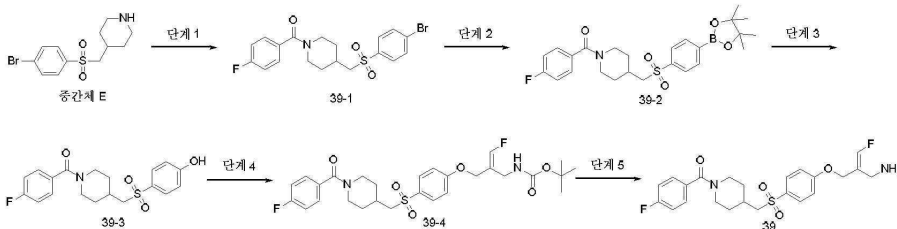
[0961] 하기 표 2의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 37의 실시예 43에 따라 제조하였다.

[0962] 표 2

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
38	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (td, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.96 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H) ppm; MS: m/z = 421.07 (M+1, ESI+).

[0963]

[0964] 실시예 44: 화합물 39의 합성



[0965]

[0966] 단계 1: 39-1

[0967] DCM (20 mL) 중 중간체 E (380 mg, 1.07 mmol, HC), Et₃N (433.64 mg, 4.29 mmol)의 혼합물에 20°C에서 4-플루오로벤조일 클로라이드 (169.87 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 60%)에 의해 정제하여 39-1 (320 mg, 726.73 μ mol, 67.83% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 441 (M+1).

[0968] 단계 2: 39-2

[0969] 디옥산 (8 mL) 중 39-1 (320 mg, 726.73 μ mol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (221.45 mg, 872.08 μ mol) 및 KOAc (213.97 mg, 2.18 mmol)의 혼합물에 20°C에서 Pd(dppf)Cl₂ (53.18 mg, 72.67 μ mol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C로 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류 물질을 DCM (15 mL) 중에 용해시키고, H₂O (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 회전 증발기로 농축시켜 39-2 (410 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 488 (M+1).

[0970] 단계 3: 39-3

[0971] THF (7 mL) 중 39-2 (410 mg, 841.21 μ mol), 아세트산 (0.2 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (0.5 mL,

30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 39-3 (420 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 378 (M+1).

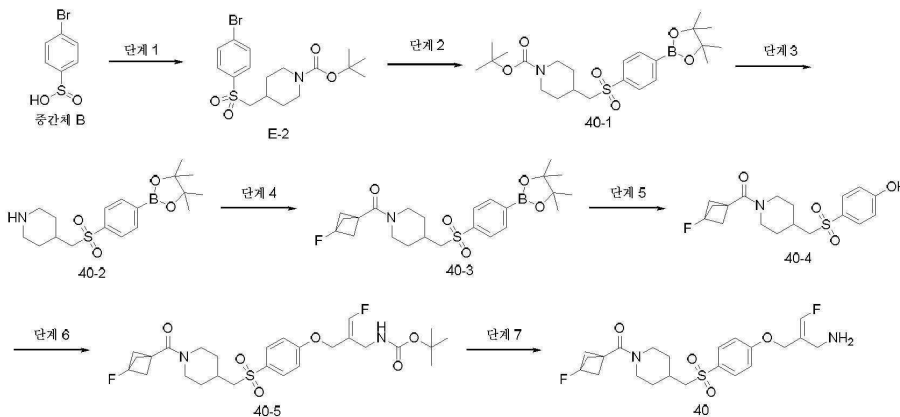
[0972] 단계 4: 39-4

[0973] MeCN (20 mL) 중 39-3 (410 mg, 1.09 mmol), 중간체 A (100 mg, 372.96 μmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (364.56 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 39-4 (220 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 565 (M+1).

[0974] 단계 5: 화합물 39

[0975] DCM (20 mL) 중 39-4 (220 mg, 389.63 μmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세트니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 39 (35 mg, 68.55 μmol, 17.59% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 4H), 7.22 (d, J = 81.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.80 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.20 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.96-2.79 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.89 (d, J = 34.6 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 19.0 Hz, 2H). MS: m/z = 464.90 (M+1, ESI +).

[0976] 실시예 45: 화합물 40의 합성



[0977]

[0978] 단계 1: E-2

[0979] MeCN (20 mL) 중 중간체 B (1 g, 4.52 mmol), tert-부틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.51 g, 5.43 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (4.42 g, 13.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 4/1, v/v)에 의해 정제하여 E-2 (1.2 g, 2.87 mmol, 63.41% 수율)를 수득하였다.

[0980] 단계 2: 40-1

[0981] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (10 mL) 중 E-2 (1.2 g, 2.87 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.09 g, 4.30 mmol)시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (209.89 mg, 286.84 μmol) 및 KOAc (844.55 mg, 8.61 mmol)를 채웠다. N₂를 반응 용액 내로 버블링함으로써 O₂를 피제한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 40-1 (1 g, 2.15 mmol, 74.91% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 465 (M+1).

[0982] 단계 3: 40-2

[0983] HCl/디옥산 (4M, 15 mL) 중 40-1 (1 g, 2.15 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액

을 농축시켜 40-2 (800 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. MS: m/z = 365 (M+1).

[0984] 단계 4: 40-3

[0985] DCM (10 mL) 중 40-2 (300 mg, 746.72 μ mol), 3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (97.16 mg, 746.72 μ mol)의 혼합물에 30°C에서 TEA (226.68 mg, 2.24 mmol) 및 HATU (425.89 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 H₂O (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸아세테이트 = 5/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 40-3 (200 mg, 418.94 μ mol, 56.10% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 477 (M+1).

[0986] 단계 5: 40-4

[0987] THF (2 mL) 및 아세트산 (0.5 mL) 중 40-3 (200 mg, 418.94 μ mol)의 혼합물에 H₂O₂ (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.3 g)를 혼합물에 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 40-4 (0.5 g, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 367 (M+1).

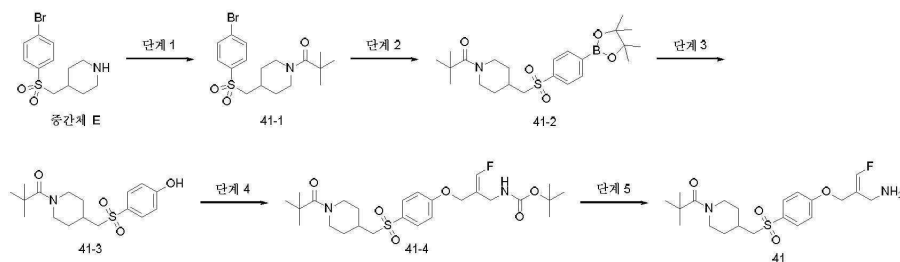
[0988] 단계 6: 40-5

[0989] MeCN (30 mL) 중 40-4 (0.5 g, 조 물질) 및 중간체 A (437.83 mg, 1.63 mmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (886.74 mg, 2.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 40-5 (400 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 554 (M+1).

[0990] 단계 7: 화합물 40

[0991] HCl/디옥산 (4M, 8 mL) 중 40-5 (400 mg, 721.18 μ mol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 40 (60 mg, 132.0 μ mol, 18.30% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 3.2 Hz, 5H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.28-1.22 (m, 3H) ppm; MS: m/z = 455.6 (M+1, ESI+).

[0992] 실시예 46: 화합물 41의 합성



[0993]

[0994] 단계 1: 41-1

[0995] DCM (10 mL) 중 중간체 E (340 mg, 1.07 mmol) 및 TEA (324.34 mg, 3.21 mmol, 446.75 μ L)의 혼합물에 0°C에서 2,2-디메틸프로판노일 클로라이드 (167.47 mg, 1.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (80 mL) 중에 용해시키고, H₂O (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 41-1 (300 mg, 745.63 μ mol, 69.79% 수율)을 수득하였다.

[0996] 단계 2: 41-2

[0997] 디옥산 (20 mL) 중 41-1 (300 mg, 745.63 μ mol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보

롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (227.21 mg, 894.75 μmol) 및 KOAc (351.22 mg, 2.24 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (54.56 mg, 74.56 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔(에틸 아세테이트/석유 에테르= 1/10-1/0) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 41-2 (200 mg, 445.03 μmol , 59.68% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 449 (M+1).

[0998] 단계 3: 41-3

[0999] 아세트산 (1 mL) 및 THF (5 mL) 중 41-2 (200 mg, 445.03 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.5 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 41-3 (152 mg, 447.78 μmol , 100.62% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 339 (M+1).

[1000] 단계 4: 41-4

[1001] MeCN (10 mL) 중 41-3 (120 mg, 353.51 μmol) 및 중간체 A (94.79 mg, 353.51 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (345.55 mg, 1.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 41-4 (180 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 526 (M+1).

[1002] 단계 5: 화합물 41

[1003] HCl/디옥산 (4M, 4 mL) 중 41-4 (150 mg, 284.81 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-40% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 41 (20 mg, 46.89 μmol , 16.46% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.02 (s, 9H) ppm; MS: m/z = 427.24 (M+1, ESI+).

[1004] 하기 표 3의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 40의 실시예 45에 따라 제조하였다.

[1005] 표 3

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
42	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 3H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.17 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 46.2, 13.0 Hz, 3H), 1.40-1.15 (m, 3H), 1.04 (s, 9H). MS: m/z = 441.70 (M+1, ESI+).
43	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 81.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.07 (dd, J = 6.3, 4.1 Hz, 3H), 2.75 (t, J = 12.9 Hz, 3H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.92 (s, 5H), 1.88 (d, J = 2.9 Hz, 9H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.67 (d, J = 3.0 Hz, 10H), 1.16-1.12 (m, 4H). MS: m/z = 505.73 (M+1, ESI+).

[1006]

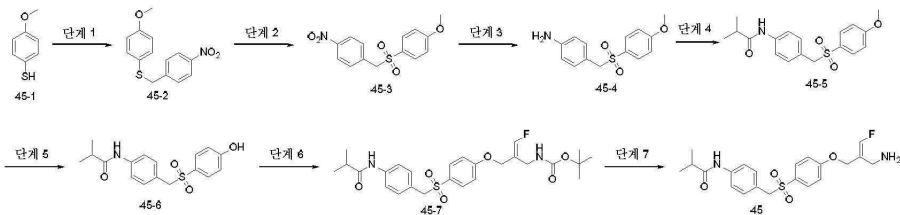
[1007] 하기 표 4의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 41의 실시예 46에 따라 제조하였다.

[1008] 표 4

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
44	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.41-4.21 (m, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 2.66 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 0.86-0.70 (m, 4H) ppm; MS: <i>m/z</i> = 411.1 (M+1, ESI+).

[1009]

[1010] 실시예 47: 화합물 45의 합성



[1011]

[1012] 단계 1: 45-2

[1013] DMF (10 mL) 중 45-1 (500 mg, 3.57 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (156.90 mg, 3.92 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 1-(브로모메틸)-4-니트로-벤젠 (785.83 mg, 3.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-10%)에 의해 정제하여 45-2 (850 mg, 3.09 mmol, 86.57% 수율)를 수득하였다.

[1014] 단계 2: 45-3

[1015] DCM (30 mL) 중 45-2 (500 mg, 1.82 mmol)의 혼합물에 20°C에서 *m*-CPBA (1.11 g, 5.45 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (15 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 45-3 (550 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[1016] 단계 3: 45-4

[1017] MeOH (20 mL) 중 45-3 (550 mg, 1.79 mmol)의 혼합물에 20°C에서 Pd/C (217.35 mg, 178.97 μmol, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 H₂분위기 하에 20°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 45-4 (510 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: *m/z* = 278 (M+1).

[1018] 단계 4: 45-5

[1019] DCM (40 mL) 중 45-4 (510 mg, 1.84 mmol), Et₃N (558.23 mg, 5.52 mmol)의 혼합물에 20°C에서 2-메틸프로파노일 클로라이드 (195.94 mg, 1.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 60%)에 의해 정제하여 45-5 (330 mg, 949.84 μmol, 51.65% 수율)를 수득하였다. MS: *m/z* = 348 (M+1).

[1020] 단계 5: 45-6

[1021] DCM (15 mL) 중 45-5 (330 mg, 949.84 μmol)의 혼합물에 0°C에서 BBr₃ (0.5 mL, 5.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 MeOH (20 mL)로 0°C에서 퀘칭하고, 20°C에서 0.25시간 동안 교반하였다. 용액을 회전 증발기로 농축시켜 45-6 (330 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: *m/z* = 332 (M+1).

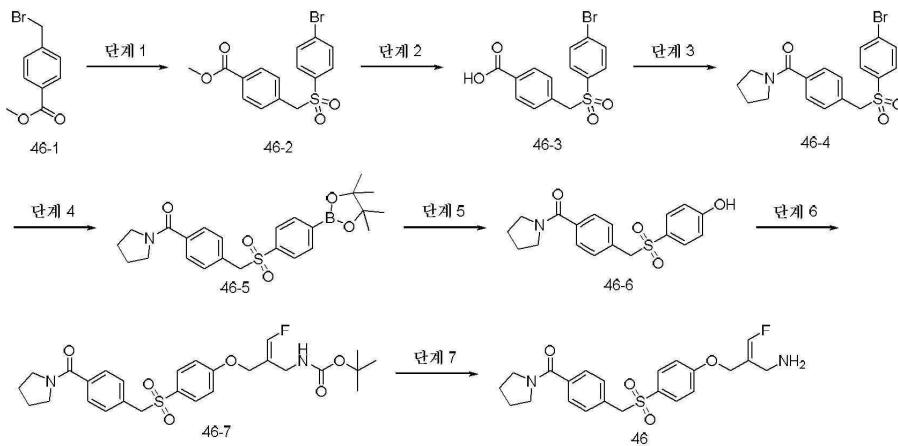
[1022] 단계 6: 45-7

[1023] MeCN (30 mL) 중 45-6 (330 mg, 989.80 μmol), 중간체 A (100 mg, 372.96 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs_2CO_3 (364.56 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 45-7 (220 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 521$ (M+1).

[1024] 단계 7: 화합물 45

[1025] DCM (20 mL) 중 45-7 (220 mg, 422.58 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 3.0 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 45 (44 mg, 94.32 μmol , 22.32% 수율, HCO_2H 염)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.23 (d, J = 81.1 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.76 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 420.96$ (M+1, ESI +).

[1026] 실시예 48: 화합물 46의 합성



[1027]

[1028] 단계 1: 46-2

[1029] 46-1 (1.2 g, 5.24 mmol) 및 4-브로모벤젠설폰산 (1.51 g, 6.81 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (1.45 g, 10.48 mmol)을 첨가하고 마이크로웨이브 하에 120°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL)으로 추출하고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 실칼 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르= 1/10-1/1, v/v)에 의해 정제하여 46-2 (1.4 g, 3.79 mmol, 72.38% 수율)를 수득하였다.

[1030] 단계 2: 46-3

[1031] MeOH (5 mL) 중 46-2 (0.4 g, 1.08 mmol)의 혼합물에 NaOH (물 중 4M, 8.13 mL)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 교반하였다. HCl (물 중 1M)을 첨가하여 pH를 3으로 조정하였다. 이어서 H_2O (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하고, H_2O , 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실칼 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10-1/1, v/v)에 의해 정제하여 46-3 (0.35 g, 985.35 μmol , 90.96% 수율)을 수득하였다.

[1032] 단계 3: 46-4

[1033] DMF (8 mL) 중 46-3 (0.35 g, 985.35 μmol), HATU (561.99 mg, 1.48 mmol), DIPEA (382.05 mg, 2.96 mmol, 514.89 μL)의 혼합물에 피롤리딘 (91.10 mg, 1.28 mmol, 106.43 μL)을 첨가하고, 20°C에서 8시간 동안 교반하였다. H_2O (30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, H_2O , 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실칼 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르= 1/10-1/1, v/v)에 의해 정제하여 46-4 (0.38 g, 930.67 μmol , 94.45% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 408.0$ (M+1).

- [1034] 단계 4: 46-5
- [1035] 디옥산 (8 mL) 중 46-4 (0.38 g, 930.67 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (354.50 mg, 1.40 mmol), 아세트산칼륨 (182.68 mg, 1.86 mmol) 및 시클로펜틸 (디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐; 철 (38.0 mg, 46.53 μmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 120°C에서 0.7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 46-4 (조 물질, 0.4 g)를 수득하였다. MS: $m/z = 456.2 (M+1)$.
- [1036] 단계 5: 46-6
- [1037] THF (4 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 46-5 (0.4 g, 878.40 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (1.0 g)를 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 46-6 (조 물질, 0.3 g)을 수득하였다. MS: $m/z = 346.1 (M+1)$.
- [1038] 단계 6: 46-7
- [1039] MeCN (20 mL) 중 46-6 (0.3 g, 868.53 μmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (848.95 mg, 2.61 mmol) 및 중간체 A (302.73 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실칼 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르= 1/10-5/1, v/v)에 의해 정제하여 46-7 (0.3 g, 563.25 μmol , 64.85% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 533.2 (M+1)$.
- [1040] 단계 7: 화합물 46
- [1041] HCl/디옥산 (4M, 4.22 mL) 중 46-7 (0.3 g, 563.25 μmol)의 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 46 (0.2 g, 417.94 μmol , 74.20% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 0.5 H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2.5H), 4.69 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16-1.80 (m, 4H). MS: $m/z = 433.2 (M+1, \text{ESI}^+)$.
- [1042] 하기 표 5의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 46의 실시예 48에 따라 제조하였다.
- [1043] 표 5

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
47	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 0.5H), 7.28 (dd, J = 4.7, 2.8 Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 2.5H), 4.69 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.06-1.75 (m, 4H) ppm. MS: $m/z = 433.2 (M+1, \text{ESI}^+)$.

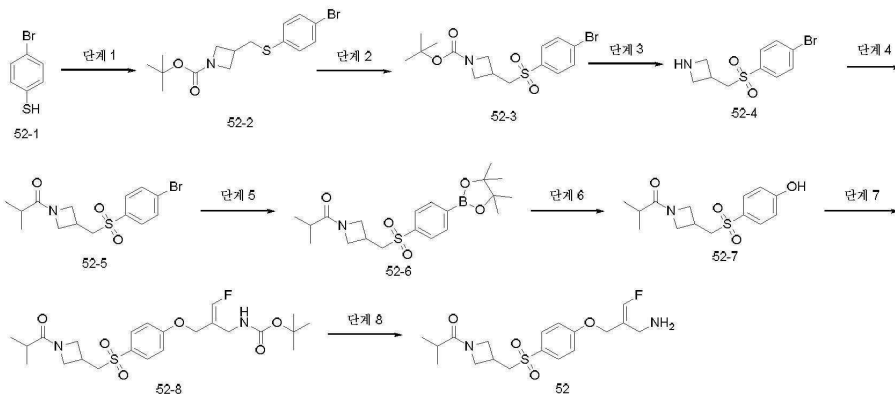
- [1044]
- [1045] 하기 표 6의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 39의 실시예 44에 따라 제조하였다.

[1046] 표 6

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
48	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 0.5H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 4.7, 2.8 Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 2.5H), 4.69 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 2.06-1.75 (m, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 433.2 (M+1, ESI+).
49	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.00 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.46 (td, <i>J</i> = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 2.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 3H), 1.22-0.98 (m, 3H), 0.79-0.71 (m, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 425.67 (M+1, ESI+).
50	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 81.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 4.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 1.40-1.24 (m, 6H), 1.21 (q, <i>J</i> = 2.7, 1.9 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 479.64 (M+1, ESI+).
51	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 81.0 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 4.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 3H), 2.88-2.72 (m, 7H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.40-1.14 (m, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 461.72 (M+1, ESI+).

[1047]

[1048] 실시예 49: 화합물 52의 합성



[1049]

[1050] 단계 1: 52-2

[1051] DMF (15 mL) 중 52-1 (687.17 mg, 3.63 mmol)의 혼합물에 20°C에서 NaH (159.90 mg, 4.0 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 tert-부틸 3-(브로모메틸)아세트딘-1-카복실레이트 (1.0 g, 4.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 10%)에 의해 정제하여 52-2 (1.1 g, 3.07 mmol, 84.47% 수율)를 수득하였다. MS: *m/z* = 358 (M+1).

[1052] 단계 2: 52-3

[1053] DCM (40 mL) 중 52-2 (1.1 g, 3.07 mmol)의 혼합물에 20°C에서 m-CPBA (2.49 g, 12.28 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL), 포화 수성

NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 52-3 (1.0 g, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 390 (M+1).

[1054] 단계 3: 52-4

[1055] DCM (30 mL) 중 52-3 (1.0 g, 2.56 mmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 52-4 (800 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. MS: m/z = 290 (M+1).

[1056] 단계 4: 52-5

[1057] DCM (30 mL) 중의 52-4 (400 mg, 1.22 mmol), Et₃N (495.67 mg, 4.90 mmol)의 혼합물에 20℃에서 2-메틸프로파노일 클로라이드 (143.53 mg, 1.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 60%)에 의해 정제하여 52-5 (300 mg, 832.72 μmol, 68.00% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 360 (M+1).

[1058] 단계 5: 52-6

[1059] 디옥산 (8 mL) 중 52-5 (300 mg, 832.72 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (253.75 mg, 999.26 μmol) 및 KOAc (245.17 mg, 2.50 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Pd(dppf)Cl₂ (60.93 mg, 83.27 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 0.667시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 52-6 (330 mg, 조 물질)으로 증발시켰다. MS: m/z = 408 (M+1).

[1060] 단계 6: 52-7

[1061] THF (10 mL) 중 52-6 (330 mg, 810.15 μmol), 아세트산 (0.2 mL)의 혼합물에 20℃에서 과산화수소 (0.4 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 52-7 (200 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 296 (M+1).

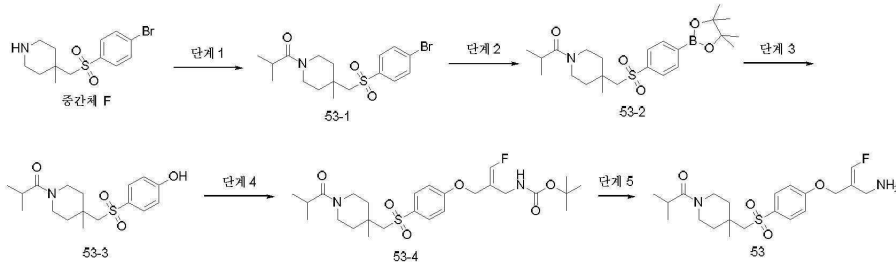
[1062] 단계 7: 52-8

[1063] MeCN (20 mL) 중 52-7 (200 mg, 672.56 μmol), 중간체 A (100 mg, 372.96 μmol)의 혼합물에 20℃에서 Cs₂CO₃ (364.56 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 52-8 (150 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 485 (M+1).

[1064] 단계 8: 화합물 52

[1065] DCM (10 mL) 중 52-8 (150 mg, 309.55 μmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 52 (22 mg, 51.10 μmol, 16.51% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 81.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 2.48 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.06 (d, J = 1.8 Hz, 6H). MS: m/z = 385.24 (M+1, ESI +).

[1066] 실시예 50: 화합물 53의 합성



[1067]

[1068] 단계 1: 53-1

[1069] DCM (10 mL) 중 중간체 F (80 mg, 216.97 μmol) 및 TEA (65.87 mg, 650.91 μmol)의 혼합물에 0°C에서 2-메틸프로파노일 클로라이드 (46.24 mg, 433.94 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (80 mL) 중에 용해시키고, H₂O (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 53-1 (80 mg, 198.83 μmol , 91.64% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 402 (M+1).

[1070] 단계 2: 53-2

[1071] 디옥산 (5 mL) 중 53-1 (80 mg, 198.83 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (60.59 mg, 238.60 μmol) 및 시클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (145.49 mg, 198.83 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 KOAc (304.87 mg, 596.50 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 = 1/10-1/1)에 의해 정제하여 53-2 (60 mg, 133.51 μmol , 67.15% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 449 (M+1).

[1072] 단계 3: 53-3

[1073] THF (5 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 53-2 (60 mg, 133.51 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.5 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 53-3 (600 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 339 (M+1).

[1074] 단계 4: 53-4

[1075] MeCN (10 mL) 중 53-3 (600 mg, 조 물질) 및 중간체 A (94.79 mg, 353.51 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs₂CO₃ (575.91 mg, 1.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 53-4 (60 mg, 113.93 μmol , 6.45% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 526 (M+1).

[1076] 단계 5: 화합물 53

[1077] HCl/디옥산 (4M, 3 mL) 중 53-4 (60 mg, 113.93 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 10-40% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 53 (20 mg, 42.32 μmol , 37.15% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.99-2.85 (m, 1H), 1.86-1.82 (s, 1H), 1.67-1.61 (s, 2H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm; MS: m/z = 427.27 (M+1, ESI+).

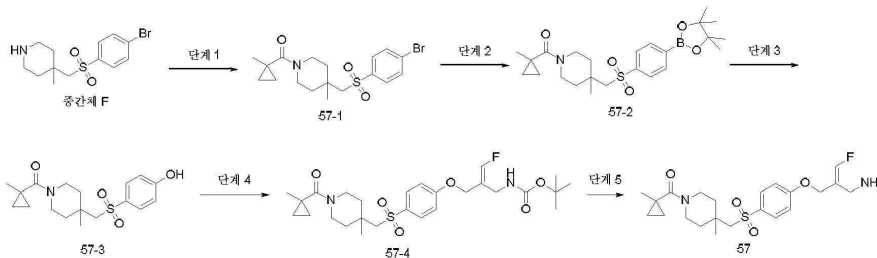
[1078] 하기 표 7의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 53의 실시예 50에 따라 제조하였다.

[1079] 표 7

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
54	MS: m/z = 441.70 (M+1, ESI+).
55	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.85-3.69 (m, 4H), 3.61-3.57 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.62-1.56(m, 2H), 1.33 (s, 5H), 1.19 (s, 2H) ppm; MS: m/z = 493.6 (M+1, ESI+).
56	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm; MS: m/z = 453.7 (M+1, ESI+).

[1080]

[1081] 실시예 51: 화합물 57의 합성



[1082]

[1083] 단계 1: 57-1

[1084] DCM (10 mL) 중 중간체 F (50 mg, 150.49 μmol), 1-메틸시클로프로판카르복실산 (18.08 mg, 180.58 μmol)의 혼합물에 TEA (45.68 mg, 451.46 μmol, 62.92 μL) 및 HATU (85.83 mg, 225.73 μmol)를 30°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물 반응물을 H₂O (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1-1/1, v/v)에 의해 정제하여 57-1 (55 mg, 132.74 μmol, 88.20% 수율)을 수득하였다.

[1085] 단계 2: 57-2

[1086] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (5 mL) 중 57-1 (55 mg, 132.74 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (50.56 mg, 199.10 μmol), 시클로헥틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철 (9.71 mg, 13.27 μmol) 및 KOAc (39.08 mg, 398.21 μmol)를 채웠다. N₂를 반응 용액 내로 버블링함으로써 O₂를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 57-2 (40 mg, 86.69 μmol, 65.31% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 461 (M+1).

[1087] 단계 3: 57-3

[1088] THF (1 mL) 및 H₂O (0.25 mL) 중 57-2 (40 mg, 86.69 μmol)의 혼합물에 H₂O₂ (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (0.6 g)를 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 57-3 (0.5 g, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 351 (M+1).

[1089] 단계 4: 57-4

[1090] MeCN (50 mL) 중 57-3 (0.5 g, 조 물질) 및 중간체 A (152.58 mg, 569.06 μmol)의 혼합물에 20°C에서 Cs_2CO_3 (1.39 g, 4.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 57-4 (80 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 538$ (M+1).

[1091] 단계 5: 화합물 57

[1092] HCl/디옥산 (4M, 3.26 mL) 중 57-4 (80 mg, 148.51 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 57 (4.2 mg, 8.67 μmol , 5.84% 수율, HCO_2H 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 0.61 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H) ppm; MS: $m/z = 439.6$ (M+1, ESI+).

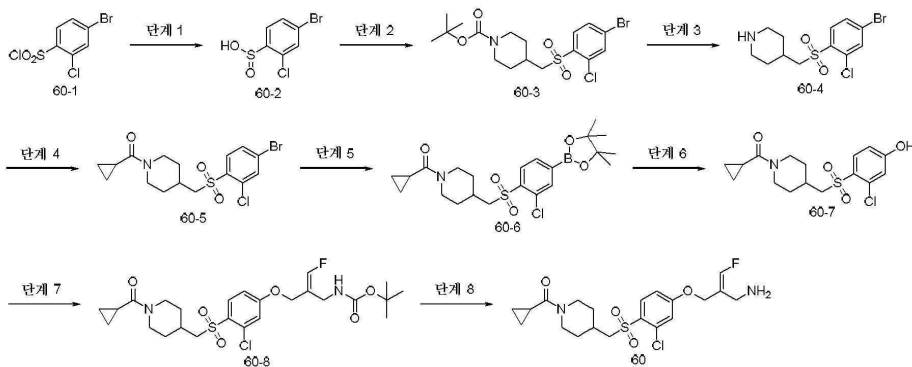
[1093] 하기 표 8의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물을 화합물 57의 실시예 51 (중간체 G로부터 출발함)에 따라 제조하였다.

[1094] 표 8

화합물 번호	^1H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
58	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.86 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H), 1.72-1.68 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.26-1.22 (m, 1H) ppm; MS: $m/z = 457.6$ (M+1, ESI+).
59	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.48 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.09-6.92 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.40-1.16 (m, 3H) ppm; MS: $m/z = 471.6$ (M+1, ESI+).

[1095]

[1096] 실시예 52: 화합물 60의 합성



[1097]

[1098] 단계 1: 60-2

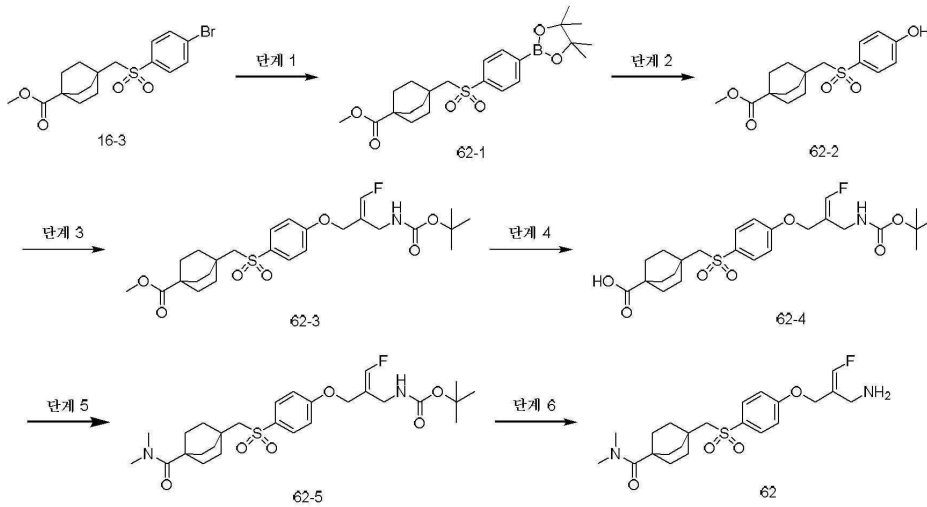
[1099] 물 (20 mL) 중 60-1 (1.0 g, 3.08 mmol)의 혼합물에 Na_2SO_3 (777.07 mg, 6.17 mmol) 및 NaHCO_3 (517.91 mg, 6.17 mmol)를 한 번에 첨가한 다음, 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 온도를 25°C로 냉각시킨 후,

HCl (진함) 을 첨가하여 pH를 3으로 조정하였다. 이어서 현탁액을 여과하고, 케이크를 건조시켜 60-2 (0.89 g, 3.07 mmol, 99.57% 수율)를 수득하였다.

- [1100] 단계 2: 60-3
- [1101] DMF (15 mL) 중 60-2 (300 mg, 1.17 mmol), tert-부틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (359.28 mg, 1.29 mmol)의 혼합물에 25°C에서 Na₂CO₃ (373.32 mg, 3.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 H₂O (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (15 mL x 2)에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0에서 80%)에 의해 정제하여 60-3 (100 mg, 220.85 μmol, 18.81% 수율)을 수득하였다.
- [1102] 단계 3: 60-4
- [1103] DCM (15 mL) 중 60-3 (100 mg, 220.85 μmol)의 혼합물에 25°C에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 60-4 (100 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. MS: m/z = 352 (M+1).
- [1104] 단계 4: 60-5
- [1105] DCM (20 mL) 중 60-4 (100 mg, 256.98 μmol), Et₃N (78.01 mg, 770.94 μmol)의 혼합물에 25°C에서 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (29.55 mg, 282.68 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-60%, v/v)에 의해 정제하여 60-5 (73 mg, 173.50 μmol, 67.52% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 420 (M+1).
- [1106] 단계 5: 60-6
- [1107] 디옥산 (6 mL) 중 60-5 (73 mg, 173.50 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (52.87 mg, 208.20 μmol) 및 KOAc (51.08 mg, 520.50 μmol)의 혼합물에 25°C에서 Pd(dppf)Cl₂ (12.70 mg, 17.35 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C로 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 60-6 (100 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 468 (M+1).
- [1108] 단계 6: 60-7
- [1109] THF (10 mL) 중 60-6 (100 mg, 213.76 μmol), 아세트산 (0.3 mL)의 혼합물에 25°C에서 H₂O₂ (0.1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액에 Na₂SO₃ (0.5 g)를 첨가한 다음, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 60-7 (110 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 358 (M+1).
- [1110] 단계 7: 60-8
- [1111] MeCN (20 mL) 중 60-7 (100 mg, 279.45 μmol), 중간체 A (74.93 mg, 279.45 μmol)의 혼합물에 25°C에서 Cs₂CO₃ (273.15 mg, 838.34 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 60-8 (160 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 545 (M+1).
- [1112] 단계 8: 화합물 60
- [1113] DCM (20 mL) 중 60-8 (100 mg, 183.47 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 60 (25 mg, 50.92 μmol, 27.75% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 80.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.69 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.06-1.77 (m, 6H), 1.50-1.17 (m, 4H), 0.83-0.75 (m, 4H).

MS: m/z = 445.56 (M+1, ESI +).

[1114] 실시예 53: 화합물 62의 합성



[1115]

[1116] 단계 1: 62-1

[1117] 8 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (3 mL) 중 16-3 (140 mg, 348.85 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (106.30 mg, 418.62 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (25.50 mg, 34.85 μmol) 및 아세트산칼륨 (102.71 mg, 1.05 mmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 62-1 (300 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[1118] 단계 2: 62-2

[1119] THF (2 mL) 중 메틸 62-1 (300 mg, 669.08 μmol), 아세트산 (669.08 μmol , 0.5 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (20 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-65%)에 의해 정제하여 62-2 (120 mg, 354.59 μmol , 53.0% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.79-7.73 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 1.83-1.71 (m, 12H) ppm.

[1120] 단계 3: 62-3

[1121] 아세트니트릴 (10 mL) 중 62-2 (120 mg, 354.59 μmol), 중간체 A (114.09 mg, 425.51 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (346.60 mg, 1.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (20 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-40%)에 의해 정제하여 62-3 (120 mg, 228.30 μmol , 64.38% 수율)을 수득하였다.

[1122] 단계 4: 62-4

[1123] THF (4 mL) 및 물 (2 mL) 중 62-3 (120 mg, 228.30 μmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물 (95.79 mg, 2.28 mmol)을 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 55°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 1M HCl 용액을 사용하여 pH ~ 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 62-4 (110 mg, 215.01 μmol , 94.18% 수율)를 수득하였다.

[1124] 단계 5: 62-5

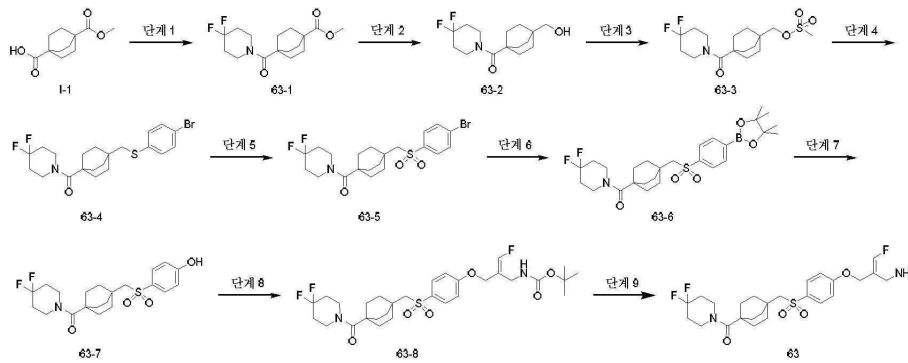
[1125] DCM (10 mL) 중 N-메틸메탄아민 (20.72 mg, 254.10 μmol , HCl 염), 62-4 (100 mg, 195.46 μmol)의 혼합물에 25°C에서 TEA (59.34 mg, 586.39 μmol , 81.73 μL) 및 HATU (89.19 mg, 234.56 μmol)를 첨가하였다. 반응

용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%, v/v)에 의해 정제하여 62-5 (100 mg, 185.64 μmol, 94.97% 수율)를 수득하였다.

[1126] 단계 6: 화합물 62

[1127] DCM (2 mL) 중 62-5 (100 mg, 185.64 μmol)의 용액에 20℃에서 HCl/디옥산 (2 mL, 4M)을 첨가하고, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 아세트니트릴 (6 mL)로 15분 동안 슬러리화하고, 여과하였다. 필터 케이크를 동결건조(물: 아세트니트릴 = 4:1, 20 mL)에 의해 건조시켜 화합물 62 (67.0 mg, 141.05 μmol, 75.98% 수율, HCl 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.03 (s, 6H), 1.94-1.85 (m, 6H), 1.77-1.72 (m, 6H) ppm. MS: m/z = 439.2 (M+1).

[1128] 실시예 54: 화합물 63의 합성



[1129]

[1130] 단계 1: 63-1

[1131] DCM (20 mL) 중 4,4-디플루오로피페리딘 (684.85 mg, 5.65 mmol), I-1 (1 g, 4.71 mmol)의 혼합물에 25℃에서 TEA (1.43 g, 14.13 mmol, 1.97 mL) 및 HATU (2.15 g, 5.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-35%, v/v)에 의해 정제하여 63-1 (1.28 g, 4.06 mmol, 86.15% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.75-3.70 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 16H).

[1132] 단계 2: 63-2

[1133] THF (10 mL) 중 63-1 (473 mg, 1.5 mmol)의 혼합물에 0℃에서 LiAlH₄ (45.79 mg, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (0.1 mL)을 첨가하고, 15분 동안 교반한 다음, 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 63-2 (370 mg, 1.29 mmol, 85.84% 수율)를 수득하였다.

[1134] 단계 3: 63-3

[1135] DCM (5 mL) 중 63-2 (370 mg, 1.29 mmol), TEA (390.89 mg, 3.86 mmol, 538.42 μL)의 혼합물에 0℃에서 메탄 술폰산 무수물 (336.46 mg, 1.93 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (4 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-40%, v/v)에 의해 정제하여 63-3 (390 mg, 1.07 mmol, 82.88% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.01-1.87 (m, 10H), 1.57-1.53 (m, 6H) ppm.

[1136] 단계 4: 63-4

[1137] DMF (3 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (504.46 mg, 2.67 mmol), 탄산세슘 (1.04 g, 3.20 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (88.58 mg, 533.61 μmol)의 용액에 질소 분위기 하에 63-3 (390 mg, 1.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (60 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하고, 유기부를 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시키고, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-25%, v/v)에 의해 정제하여 63-4 (300 mg,

654.45 μmol , 61.32% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 458.1$ (M+1).

[1138]

단계 5: 63-5

[1139]

DCM (10 mL) 중 63-4 (300 mg, 654.45 μmol) 및 m-CPBA (398.60 mg, 1.96 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (1 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액에 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 수성 NaHCO_3 (30 mL x 3), 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 63-5 (270 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[1140]

단계 6: 63-6

[1141]

30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (10 mL) 중 63-5 (270 mg, 550.57 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (167.77 mg, 660.68 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(40.29 mg, 55.06 μmol) 및 아세트산칼륨 (162.10 mg, 1.65 mmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 63-6 (500 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[1142]

단계 7: 63-7

[1143]

테트라히드로푸란 (4 mL) 중 63-6 (500 mg, 930.29 μmol), 아세테이트 산 (930.29 μmol , 1 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 63-7 (400 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[1144]

단계 8: 63-8

[1145]

MeCN (20 mL) 중 63-7 (200 mg, 467.83 μmol), 중간체 A (150.52 mg, 561.40 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (457.29 mg, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (20 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-65%, v/v)에 의해 정제하여 63-8 (70 mg, 113.87 μmol , 24.34% 수율)을 수득하였다.

[1146]

단계 9: 화합물 63

[1147]

디옥산 (4 mL) 중 63-8 (70 mg, 113.87 μmol)의 혼합물에 40°C에서 HCl/디옥산 (2 mL, 4M)을 첨가하고, 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지® 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, B: 아세토니트릴; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 63 (7.5 mg, 13.38 μmol , 11.75% 수율, HCO_2H 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 84.0$ Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.79-3.70 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 2.00-1.86 (m, 10H), 1.80-1.74 (m, 6H) ppm. MS: $m/z = 515.2$ (M+1).

[1148]

하기 표 9의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 63의 실시예 54에 따라 제조하였다.

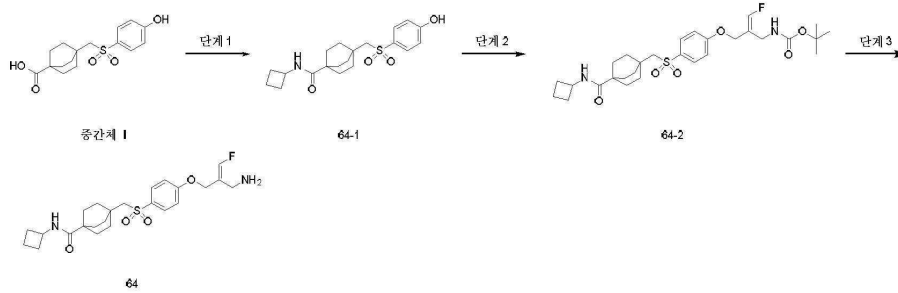
[1149]

표 9

화합물 번호	^1H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
61	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89-7.82 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 80.0$ Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.72 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.96-1.68 (m, 16H) ppm. MS: $m/z = 465.2$ (M+H).

[1150]

[1151] 실시예 55: 화합물 64의 합성



[1152]

[1153] 단계 1: 64-1

[1154] DMF (4 mL) 중 중간체 I (400 mg, 1.23 mmol), 디소프로필에틸아민 (318.73 mg, 2.47 mmol, 429.55 μ L), HATU (562.62 mg, 1.48 mmol), 시클로부탄아민 (105.24 mg, 1.48 mmol)의 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO_3 에 붓고, 여과하였다. 케이크를 DCM/MeOH로 용해시키고, 농축시켜 64-1 (461 mg, 1.22 mmol, 99.04% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 378.1$ (M+1).

[1155] 단계 2: 64-2

[1156] MeCN (4 mL) 중 64-1 (461 mg, 1.22 mmol), 중간체 A (360.18 mg, 1.34 mmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (795.78 mg, 2.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 94°C로 가열하고, 94°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 20-100%, v/v)에 의해 정제하여 64-2 (578 mg, 1.02 mmol, 83.81% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 509.2$ (M+1-56).

[1157] 단계 3: 화합물 64

[1158] 64-2 (578 mg, 1.02 mmol) 및 염산/디옥산 (4M, 20 mL)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 아세트니트릴 중에 슬러리화하고, 여과하였다. 케이크를 물 중에 용해시키고, 동결건조시켜 화합물 64 (494 mg, 985.92 μ mol, 96.32% 수율, HCl 염)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 3H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 72.0$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 14H). MS: $m/z = 465.2$ (M+1).

[1159] 하기 표 10의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 64의 실시예 55에 따라 제조하였다.

[1160] 표 10

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 3H), 7.99 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.62 (s, 12H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 493.1 (M+1).
66	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 80.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.09 (s, 2 H), 3.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 1.75 (s, 12 H), 1.06-0.83 (m, 1 H), 0.48-0.39 (m, 2 H), 0.20-0.15 (m, 2 H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+1).
67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 3H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.49 (s, 12H), 1.13 (s, 3H), 0.49-0.35 (m, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+1).
68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (s, 3H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H), 1.59 (s, 12H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 497.2 (M+1).
69	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 80.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2 H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 4.07 (q, <i>J</i> = 7.3, 6.8 Hz, 1 H), 3.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2 H), 3.08 (s, 2 H), 2.90-2.78 (m, 2 H), 2.65-2.47 (m, 2 H), 1.74 (s, 12 H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 501.2 (M+1).
70	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (br, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 81.8 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.75 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.12 (s, 2 H), 1.74 (s, 12 H), 1.32 (s, 9 H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 467.3 (M+1).

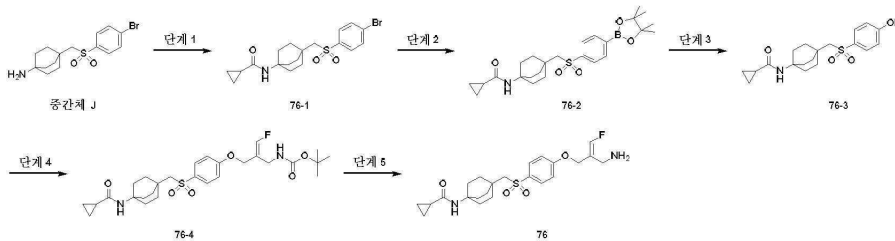
[1161]

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
71	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.84-7.66 (m, 2H), 7.21-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 12H) ppm. ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -129.62 ppm. MS: <i>m/z</i> = 451.3 (M+1).
72	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.44 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.13-7.01 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 4.59-4.11 (m, 6H), 3.54 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.66 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 12H) ppm. ¹⁹ F NMR (376 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ -103.39 ppm. MS: <i>m/z</i> = 487.2 (M+1).
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81-2.74 (m, 1H), 1.79 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.5 Hz, 6H), 1.61 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.5 Hz, 6H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.57 (dt, <i>J</i> = 7.1, 4.7 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 465.2 (M+1).
74	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 81.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2 H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2 H), 3.42 (br, 4 H), 3.08 (s, 2 H), 1.87 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.2 Hz, 6 H), 1.75 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.2 Hz, 6 H), 1.12 (br, 6 H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 467.2 (M+1).
75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (s, 3H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 84.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.57 (s, 12H), 0.53-0.48 (m, 2H), 0.41-0.32 (m, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 451.3 (M+1).

[1162]

[1163]

실시예 56: 화합물 76의 합성



[1164]

[1165]

단계 1: 76-1

[1166]

DCM (30 mL) 중 중간체 J (700 mg, 1.77 mmol, HCl 염) 및 TEA (538.31 mg, 5.32 mmol, 741.47 μL)의 혼합물에 25°C에서 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (222.44 mg, 2.13 mmol, 193.43 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-35%, v/v)에 의해 정제하여 76-1 (590 mg, 1.38 mmol, 78.04% 수율)을 수득하였다.

[1167]

단계 2: 76-2

[1168]

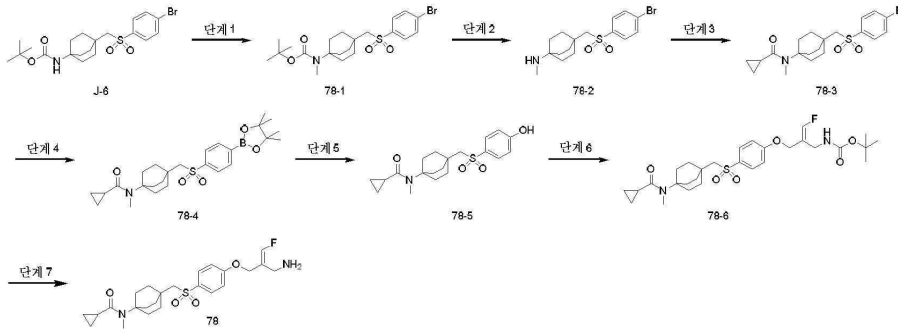
30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (8 mL) 중 76-1 (590 mg, 1.38 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (421.67 mg, 1.66 mmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (101.25 mg, 138.38 μmol) 및 아세트산칼륨 (407.41 mg, 4.15 mmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 76-2 (1 g, 조 물질)를 수득하였다.

- [1169] 단계 3: 76-3
- [1170] THF (4 mL) 중 76-2 (1 g, 2.10 mmol), 아세테이트 산 (0.5 mL)의 혼합물에 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-65%, v/v)에 의해 정제하여 76-3 (450 mg, 1.23 mmol, 58.54% 수율)을 수득하였다.
- [1171] 단계 4: 76-4
- [1172] MeCN (15 mL) 중 76-3 (450 mg, 1.24 mmol), 중간체 A (398.34 mg, 1.49 mmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (806.77 mg, 2.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-65%, v/v)에 의해 정제하여 76-4 (620 mg, 1.13 mmol, 90.94% 수율)를 수득하였다.
- [1173] 단계 5: 화합물 76
- [1174] DCM (10 mL) 중 76-4 (620 mg, 1.13 mmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 10 mL)을 첨가하고, 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 아세트니트릴 (6 mL)로 15분 동안 슬러리화하고, 여과하였다. 필터 케이크를 동결건조(물: 아세트니트릴= 4:1, 20 mL)에 의해 건조시켜 화합물 76 (449.5 mg, 922.95 μ mol, 81.98% 수율, HCl 염)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H) 7.25-7.19 (m, 2H), 4.75-4.71 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.55-1.49 (m, 1H), 0.74 (dt, J = 4.6, 2.9 Hz, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H) ppm. MS: m/z = 451.2 (M+1).
- [1175] 하기 표 11의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 76의 실시예 56에 따라 제조하였다.
- [1176] 표 11

화합물 번호	$^1\text{H NMR}$ 및/또는 LC/MS 데이터
77	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.73 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.11 (s, 9H) ppm. MS: m/z = 425.2 (M+1).
80	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89-7.84 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.73 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 6H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: m/z = 453.2 (M+1).
81	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 12H), 1.07-0.95 (m, 4H) ppm. MS: m/z = 487.2 (M+H).
90	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.73 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.94-1.87 (m, 6H), 1.83-1.76 (m, 6H), 1.13 (s, 9H) ppm. MS: m/z = 467.3 (M+1).

[1177]

[1178] 실시예 57: 화합물 78의 합성



[1179]

[1180] 단계 1: 78-1

[1181] DMF (5 mL) 중 J-6 (300 mg, 654.44 μmol)의 혼합물에 NaH (34.03 mg, 850.77 μmol , 60% 순도)를 0°C에서 첨가하고, 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (279 mg, 1.97 mmol, 122.37 μL)을 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물 (20 mL x 3) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 78-1 (300 mg, 635.01 μmol , 97.03% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 416.0$ (M+1-56).

[1182] 단계 2: 78-2

[1183] 디옥산 (2 mL) 중 78-1 (300 mg, 635.01 μmol) 및 HCl/디옥산 (4M, 5 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켜 조 78-2 (230 mg, 617.75 μmol , 97.28% 수율, HCl 염)를 수득하였다. MS: $m/z = 372.1$ (M+1)

[1184] 단계 3: 78-3

[1185] DCM (20 mL) 중 78-2 (230 mg, 617.75 μmol) 및 다이소프로필에틸아민 (79.84 mg, 617.75 μmol , 107.60 μL)의 혼합물에 0°C에서 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (64.58 mg, 617.75 μmol , 56.15 μL)를 첨가하였다. 첨가 후, 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 물 (20 mL) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 5-10%, v/v)에 의해 정제하여 78-3 (200 mg, 454.14 μmol , 73.52% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 440.1$ (M+1)

[1186] 단계 4: 78-4

[1187] 디옥산 (10 mL) 중 78-3 (200 mg, 454.14 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (173 mg, 681.27 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(33 mg, 45.10 μmol) 및 아세트산칼륨 (82 mg, 1.37 mmol)의 혼합물을 120°C에서 40분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 조 78-4 (220 mg, 451.32 μmol , 99.38% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 488.2$ (M+1).

[1188] 단계 5: 78-5

[1189] THF (4 mL) 중 78-4 (220 mg, 451.32 μmol), 과산화수소 (1 mL, 30% 순도) 및 아세트산 (1 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 아황산나트륨으로 켄칭하고, 여과하고, 농축시켜 조 78-5 (170 mg, 450.34 μmol , 99.78% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 378.1$ (M+1).

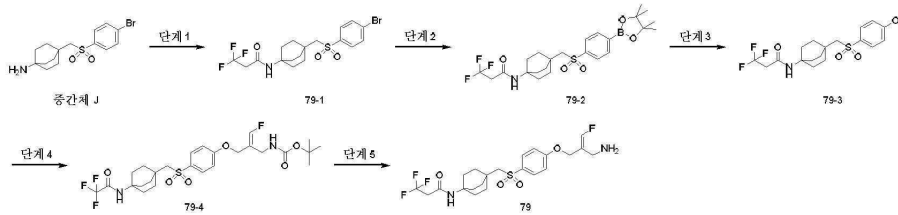
[1190] 단계 6: 78-6

[1191] MeCN (20 mL) 중 78-5 (170 mg, 450.34 μmol) 및 Cs_2CO_3 (733.64 mg, 2.25 mmol)의 혼합물을 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 25-50%, v/v)에 의해 정제하여 78-6 (180 mg, 318.75 μmol , 70.78% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 509.2$ (M+1-56)

[1192] 단계 7: 화합물 78

[1193] 디옥산 (2 mL) 중 78-6 (180 mg, 318.75 μmol) 및 HCl/디옥산 (4M, 5 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.2% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-50% B; GT: 25분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 78 (15 mg, 32.29 μmol , 10.13% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 7.14 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.97 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 6H), 1.76-1.63 (m, 7H), 0.67-0.61 (m, 4H) ppm. MS: m/z = 465.2 (M+1).

[1194] 실시예 58: 화합물 79의 합성



[1195]

[1196] 단계 1: 79-1

[1197] DCM (5 mL) 중 3,3,3-트리플루오로프로판산 (71.36 mg, 557.31 μmol , 49.22 μL), 중간체 J (200 mg, 506.64 μmol , HCl 염)의 혼합물에 25°C에서 TEA (153.80 mg, 1.52 mmol, 211.85 μL) 및 HATU (231.17 mg, 607.97 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-35%, v/v)에 의해 정제하여 79-1 (160 mg, 341.64 μmol , 67.43% 수율)을 수득하였다.

[1198] 단계 2: 79-2

[1199] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (2 mL) 중 79-1 (160 mg, 341.64 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (104.11 mg, 409.97 μmol), 비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (25.0 mg, 34.16 μmol) 및 아세트산칼륨 (100.59 mg, 1.02 mmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 79-2 (300 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[1200] 단계 3: 79-3

[1201] THF (1 mL) 중 79-2 (300 mg, 582.08 μmol), 아세트산 (0.2 mL)의 혼합물에 과산화수소 (0.2 mL, 30% 농도)를 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-65%, v/v)에 의해 정제하여 79-3 (55 mg, 135.66 μmol , 23.31% 수율)을 수득하였다.

[1202] 단계 4: 79-4

[1203] MeCN (5 mL) 중 79-3 (55 mg, 135.66 μmol), 중간체 A (43.65 mg, 162.79 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (132.60 mg, 406.97 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-65%, v/v)에 의해 정제하여 79-4 (28 mg, 47.25 μmol , 34.83% 수율)를 수득하였다.

[1204] 단계 5: 화합물 79

[1205] DCM (1 mL) 중 79-4 (28 mg, 47.25 μmol)의 용액에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 222.34 μL)을 첨가하고, 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (3 mL)로 15분 동안 슬러리화하고, 여과하였다. 필터 케이크를 동결건조(물: 아세토니트릴 = 4:1, 20 mL)에 의해 건조시켜 화합물 79 (7.5 mg, 14.18 μmol , 30.01% 수율, HCl 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 3H),

7.86-7.81 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.74 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 1.80-1.62 (m, 12H) ppm. MS: m/z = 493.2 (M+1).

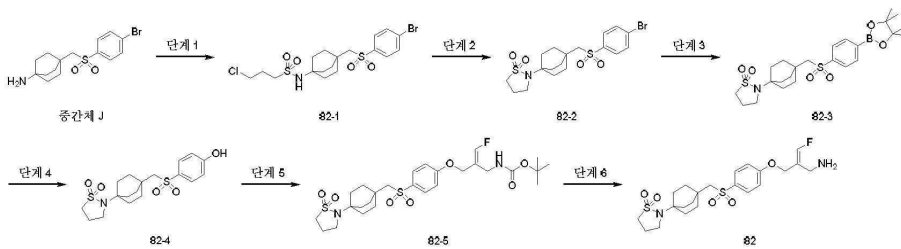
[1206] 하기 표 12의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 79의 실시예 58에 따라 제조하였다.

[1207] 표 12

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
84	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91-7.81 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.73 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 13H), 1.69-1.58 (m, 1H) ppm. MS: m/z = 487.2 (M+1).
85	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.73 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.90 (dd, J = 10.4, 5.1 Hz, 6H), 1.80 (dd, J = 10.5, 5.1 Hz, 6H), 1.19 (s, 4H) ppm. MS: m/z = 519.2 (M+1).
86	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91-7.82 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.73 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.98-1.92 (m, 6H), 1.85-1.78 (m, 6H), 1.28-1.17 (m, 4H) ppm. MS: m/z = 469.2 (M+1).
91	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.90-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.38 (s, 0.5H), 4.72 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.94-1.86 (m, 6H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 0.99 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 0.53 (q, J = 3.9 Hz, 2H) ppm. MS: m/z = 465.2 (M+1).
92	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88-7.84 (m, 2H), 7.27 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.07 (s, 0.3H), 4.72 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 13H) ppm. MS: m/z = 465.2 (M+1).

[1208]

[1209] 실시예 59: 화합물 82의 합성



[1210]

[1211] 단계 1: 82-1

[1212] DMF (4 mL) 중 중간체 J (300 mg, 759.97 μmol, HCl 염) 및 DIPEA (294.65 mg, 2.28 mmol, 397.11 μL)의 혼합물에 25°C에서 3-클로로프로판-1-술포닐 클로라이드 (269.10 mg, 1.52 mmol, 185.59 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하고, 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 회전 증발기로 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (4 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-35%, v/v)에 의해 정제하여 82-1 (80 mg, 160.36 μmol, 21.10% 수율)을 수득하였다.

[1213] 단계 2: 82-2

[1214] DMF (2 mL) 중 82-1 (80 mg, 160.36 μmol)의 혼합물에 30°C에서 탄산세슘 (156.74 mg, 481.08 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 30°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하고, 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 회전 증발기로 농축시켜 82-2 (75 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 462.0 (M+1).

[1215] 단계 3: 82-3

[1216] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (4 mL) 중 82-2 (75 mg, 162.19 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (49.42 mg, 194.63 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(11.87 mg, 16.22 μmol) 및 아세트산칼륨 (47.75 mg, 486.57 μmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 82-3 (120 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[1217] 단계 4: 82-4

[1218] THF (2 mL) 중 82-3 (120 mg, 235.53 μmol), 아세트산 (0.1 mL)의 혼합물에 과산화수소 (0.1 mL, 30% 농도)를 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (4 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-80%, v/v)에 의해 정제하여 82-4 (50 mg, 125.15 μmol , 53.13% 수율)를 수득하였다.

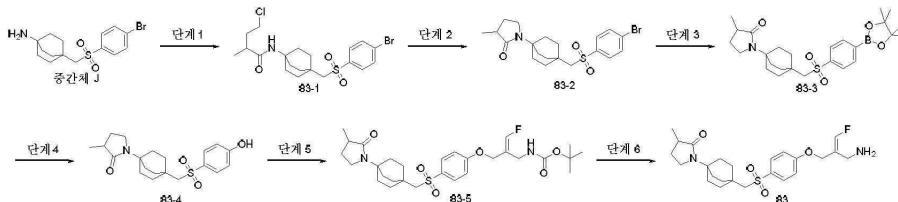
[1219] 단계 5: 82-5

[1220] MeCN (3 mL) 중 82-4 (50 mg, 125.15 μmol), 중간체 A (40.27 mg, 150.18 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (81.55 mg, 250.30 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-65%, v/v)에 의해 정제하여 82-5 (45 mg, 76.70 μmol , 61.28% 수율)를 수득하였다.

[1221] 단계 6: 화합물 82

[1222] DCM (1 mL) 중 82-5 (45 mg, 76.70 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 1 mL)을 첨가하고, 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조질의 물질에 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (15 mL x 3) 및 물 (15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 동결건조 (물:아세트니트릴= 4:1, 10 mL)에 의해 건조시켜 화합물 82 (8 mg, 16.44 μmol , 21.44% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.94 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 6H), 1.84-1.77 (m, 6H) ppm. MS: m/z = 487.2 (M+1).

[1223] 실시예 60: 화합물 83의 합성



[1224]

[1225] 단계 1: 83-1

[1226] DCM (15 mL) 중 중간체 J (700.27 mg, 1.77 mmol, HCl 염), DIPEA (625.28 mg, 4.84 mmol, 842.69 μL)의 혼합물에 4-클로로-2-메틸-부타노일 클로라이드 (250 mg, 1.61 mmol, 103.62 μL)를 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 83-1 (700 mg, 1.47 mmol, 91.03% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 476.1 (M+1).

[1227] 단계 2: 83-2

[1228] DMSO (10 mL) 중 83-1 (400 mg, 838.83 μmol) 및 t-BuOK (188 mg, 1.68 mmol)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물로 3회 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 83-2 (250 mg, 567.67 μmol , 67.67% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 440.1 (M+1).

[1229] 단계 3: 83-3

[1230] 디옥산 (5 mL) 중 83-2 (250 mg, 567.67 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (216 mg, 850.60 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(42 mg, 57.40 μmol) 및 아세트산칼륨 (433 mg, 1.70 mmol)의 혼합물을 120°C에서 30분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 83-3 (조 물질, 250 mg)을 수득하였다.

[1231] 단계 4: 83-4

[1232] THF (4 mL) 중 83-3 (250 mg, 512.86 μmol), 과산화수소 (1 mL, 30% 순도) 및 아세트산 (1 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 아황산나트륨으로 퀘칭하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 83-4 (120 mg, 317.88 μmol , 61.98% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 378.2 (M+1).

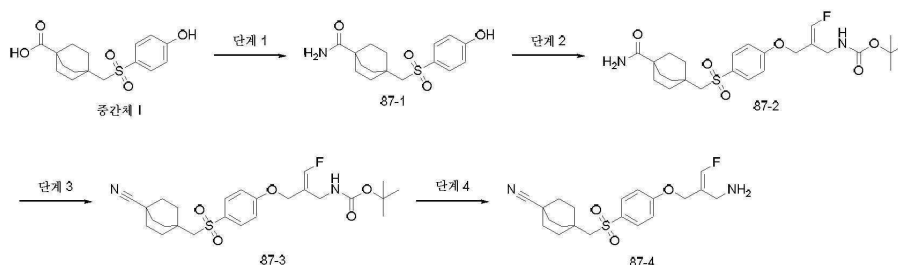
[1233] 단계 5: 83-5

[1234] MeCN (20 mL) 중 83-4 (120 mg, 317.88 μmol), 중간체 A (94 mg, 350.59 μmol) 및 탄산세슘 (517.86 mg, 1.59 mmol)의 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 20-50%, v/v)에 의해 정제하여 83-5 (130 mg, 230.21 μmol , 72.42% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 509.2 (M+1-56).

[1235] 단계 6: 화합물 83

[1236] 디옥산 (4 mL) 중 83-5 (130 mg, 230.21 μmol) 및 HCl/디옥산 (4M, 5 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 화합물 83 (80 mg, 159.66 μmol , 69.36% 수율, HCl 염)으로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.79-7.73 (m, 2H), 7.20 (d, J = 64.0 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.63 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 6H), 1.70 (t, J = 7.9 Hz, 6H), 1.41-1.38 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. MS: m/z = 465.2 (M+1).

[1237] 실시예 61: 화합물 87의 합성



[1238]

[1239] 단계 1: 87-1

[1240] DMF (10 mL) 중 중간체 I (200 mg, 616.54 μmol), 염화암모늄 (989.39 mg, 18.50 mmol) 및 HATU (352 mg, 925.76 μmol)의 혼합물에 DIPEA (239 mg, 1.85 mmol, 322.10 μL)를 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물 (20 mL x 3) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 87-1 (180 mg, 556.58 μmol , 90.27% 수율)로 농축시켰다. MS: m/z = 324.1 (M+1).

[1241] 단계 2: 87-2

[1242] MeCN (30 mL) 중 87-1 (180 mg, 556.58 μmol), 중간체 A (179.08 mg, 667.89 μmol) 및 탄산세슘 (906.72 mg, 2.78 mmol)의 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 농축시켜 87-2 (280 mg, 548.36 μmol , 98.52% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 455.1$ (M+1-56).

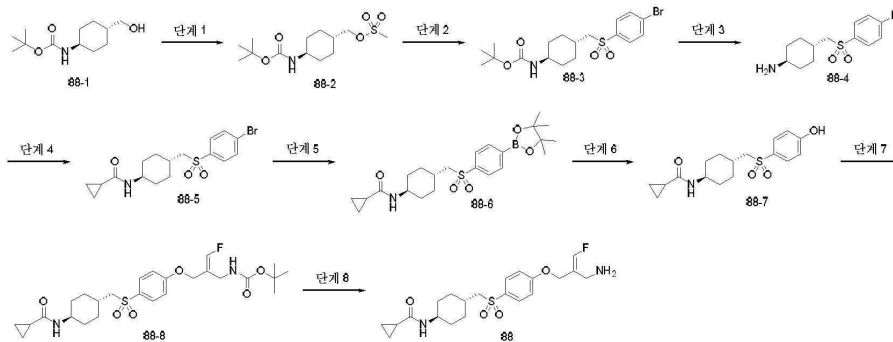
[1243] 단계 3: 87-3

[1244] DCM (10 mL) 중 87-2 (280 mg, 548.36 μmol) 및 버지스 시약 (392 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, v/v)에 의해 정제하여 87-3 (200 mg, 406.01 μmol , 74.04% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 437.1$ (M+1-56).

[1245] 단계 4: 화합물 87

[1246] 디옥산 (2 mL) 중 87-3 (200 mg, 406.01 μmol) 및 HCl/디옥산 (4M, 5 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 화합물 87 (120 mg, 279.75 μmol , 68.90% 수율, HCl 염)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91-7.83 (m, 2 H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1 H), 7.25-7.18 (m, 2 H), 4.73 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 3.09 (s, 2 H), 1.99-1.90 (m, 6 H), 1.80 (dd, J = 10.4, 5.5 Hz, 6 H). MS: $m/z = 393.1$ (M+1).

[1247] 실시예 62: 화합물 88의 합성



[1248]

[1249] 단계 1: 88-2

[1250] DCM (20 mL) 중 88-1 (1 g, 4.36 mmol), TEA (1.32 g, 13.08 mmol, 1.82 mL)의 혼합물에 메탄술폰산 무수물 (911.56 mg, 5.23 mmol)을 0°C에서 1부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (150 mL)으로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이어서 유기 상을 농축시켜 88-2 (1.3 g, 4.23 mmol, 96.98% 수율)를 수득하였다.

[1251] 단계 2: 88-3

[1252] DMF (10 mL) 중 88-2 (1.3 g, 4.23 mmol), 4-브로모벤젠설피산 (1.22 g, 5.50 mmol) 및 탄산세슘 (4.13 g, 12.69 mmol)의 혼합물을 120°C로 가열하고, 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 88-3 (1.2 g, 2.78 mmol, 65.61% 수율)을 수득하였다.

[1253] 단계 3: 88-4

[1254] HCl/디옥산 (4M, 6.07 mL) 중 88-3 (0.35 g, 809.49 μmol)의 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 88-4 (0.29 g, 786.51 μmol , 97.16% 수율, HCl 염)를 수득하였다. MS: $m/z = 332.0$ (M+1).

[1255] 단계 4: 88-5

[1256] DCM (10 mL) 중 88-4 (0.29 g, 786.51 μmol , HCl 염), TEA (397.94 mg, 3.93 mmol, 548.12 μL)의 혼합물에 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (246.65 mg, 2.36 mmol, 214.48 μL)를 0°C에서 0.2시간 동안 적가하고, 30

℃에서 0.8시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (30 mL)으로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 상을 농축시켜 88-5 (300 mg, 749.38 μmol , 95.28% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 400.0$ (M+1).

[1257] 단계 5: 88-6

[1258] 디옥산 (15 mL) 중 88-5 (300 mg, 749.38 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (228.36 mg, 899.26 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(27.42 mg, 37.47 μmol), 아세트산칼륨 (227.66 mg, 2.25 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 0.7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 88-6 (335 mg, 748.78 μmol , 99.92% 수율)을 수득하였다.

[1259] 단계 6: 88-7

[1260] 아세트산 (1 mL) 및 THF (4 mL) 중 88-6 (335 mg, 748.78 μmol)의 혼합물에 과산화수소 (0.25 mL, 30% 순도)를 20℃에서 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (1.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 88-7 (200 mg, 592.71 μmol , 79.16% 수율)을 수득하였다.

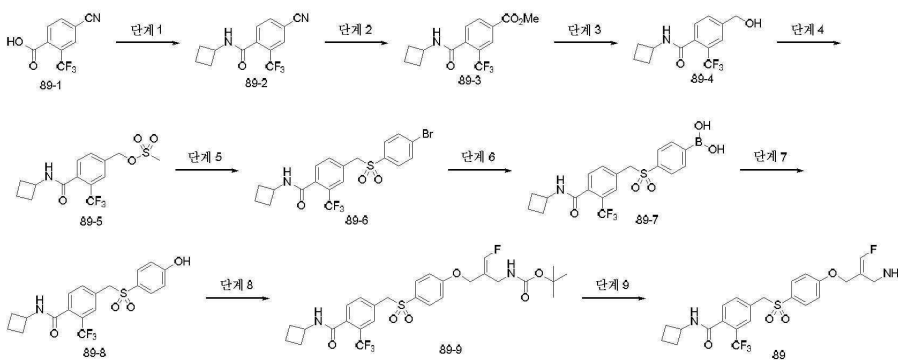
[1261] 단계 7: 88-8

[1262] MeCN (30 mL) 중 88-7 (200 mg, 592.71 μmol)의 혼합물에 탄산세슘 (579.35 mg, 1.78 mmol), 중간체 A (190.70 mg, 711.25 μmol)를 첨가하고, 95℃에서 0.8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-30%, v/v)에 의해 정제하여 88-8 (145 mg, 276.38 μmol , 46.63% 수율)을 수득하였다.

[1263] 단계 8: 화합물 88

[1264] HCl/디옥산 (4M, 2.07 mL) 중 88-8 (145 mg, 276.38 μmol)의 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.2% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-95% B; GT: 25분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 88 (5.6 mg, 11.90 μmol , 4.31% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 7.91-7.69 (m, 2H), 7.12 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 4.63 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.12 (q, J = 10.6 Hz, 4H), 0.73 (td, J = 4.7, 2.1 Hz, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H) ppm. MS: $m/z = 425.1$ (M+1).

[1265] 실시예 63: 화합물 89의 합성



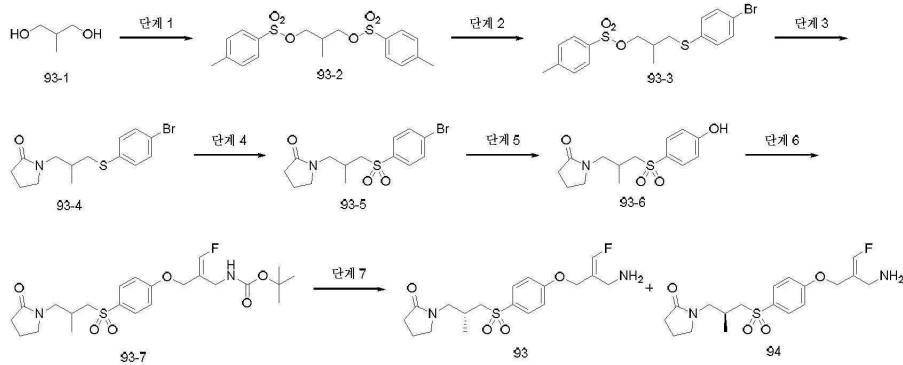
[1266] 단계 1: 89-2

[1268] DMF (10 mL) 중 89-1 (1.1 g, 5.11 mmol), 시클로부탄아민 (400.02 mg, 5.62 mmol, 480.22 μL), HATU (2.92 g, 7.67 mmol), DIPEA (1.98 g, 15.34 mmol, 2.67 mL)의 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 유기 상을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 89-2 (1.3 g, 4.85 mmol, 94.78% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 269.0$ (M+1).

- [1269] 단계 2: 89-3
- [1270] 메탄올 중 HCl (4M, 46.60 mL) 중 89-2 (1 g, 3.73 mmol)의 혼합물을 90℃로 가열하고, 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 5-50%, v/v)에 의해 정제하여 89-3 (0.5 g, 1.66 mmol, 44.52% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 302.1 (M+1).
- [1271] 단계 3: 89-4
- [1272] THF (30 mL) 중 89-3 (여러 배치, 1 g, 3.32 mmol)의 혼합물에 헥산 중 DIBAL-H (1M, 13.28 mL)를 적가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 89-4 (700 mg, 2.56 mmol, 77.18% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 274.1 (M+1).
- [1273] 단계 4: 89-5
- [1274] DCM (20 mL) 중 89-4 (0.5 g, 1.83 mmol), TEA (555.48 mg, 5.49 mmol, 765.12 μ L)의 혼합물에 메탄술폰산 무수물 (382.50 mg, 2.20 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (60 mL)으로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 상을 농축시켜 89-5 (600 mg, 1.71 mmol, 93.33% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 352.1 (M+1).
- [1275] 단계 5: 89-6
- [1276] DMF (10 mL) 중 89-5 (0.3 g, 853.87 μ mol), 탄산세슘 (556.42 mg, 1.71 mmol), 4-브로모벤젠술폰산 (245.40 mg, 1.11 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 상을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-90%, v/v)에 의해 정제하여 89-6 (260 mg, 545.87 μ mol, 63.93% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 476.0 (M+1).
- [1277] 단계 6: 89-7
- [1278] 디옥산 (10 mL) 중 89-6 (260 mg, 545.87 μ mol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (207.93 mg, 818.80 μ mol), 비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(19.97 mg, 27.29 μ mol), 아세트산칼륨 (160.72 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 89-7 (240 mg, 543.94 μ mol, 99.65% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 442.1 (M+1).
- [1279] 단계 7: 89-8
- [1280] THF (4 mL), 아세테이트 산 (1 mL) 중 89-7 (240 mg, 543.94 μ mol)의 혼합물에 과산화수소 (0.18 mL, 30% 순도)를 적가하고, 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (1.0 g)을 첨가하고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 89-8 (224 mg, 541.83 μ mol, 99.61% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 414.1 (M+1).
- [1281] 단계 8: 89-9
- [1282] MeCN (20 mL) 중 89-8 (224 mg, 541.83 μ mol), 중간체 A (188.86 mg, 704.39 μ mol), 탄산세슘 (529.62 mg, 1.63 mmol)의 혼합물을 95℃로 가열하고, 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-30%, v/v)에 의해 정제하여 89-9 (145 mg, 241.42 μ mol, 44.56% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 501.2 (M+1-100).
- [1283] 단계 9: 화합물 89
- [1284] HCl/디옥산 (4M, 6.04 mL) 중 89-9 (145 mg, 241.42 μ mol)의 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.2% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-90% B; GT: 25분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 89 (25 mg, 46.56 μ mol, 19.29% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.17 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 4.76-4.67 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.44 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.47-2.22

(m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H) ppm. MS: m/z = 501.2 (M+1).

[1285] 실시예 64: 화합물 93 & 94의 합성



[1286]

[1287] 단계 1: 93-2

[1288] DCM (250 mL) 중 93-1 (10.0 g, 110.96 mmol) 및 TEA (33.68 g, 332.89 mmol)의 혼합물에 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하면서 토실 클로라이드 (52.85 g, 277.41 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 25°C로 가온하고, 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (300 mL)에 붓고, 유기 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM (200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1로 용리시키면서 정제하여 93-2 (43.0 g, 97.25% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 3.90-3.74 (m, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.15-2.01 (m, 1H), 0.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[1289] 단계 2: 93-3

[1290] MeCN (80 mL) 중 93-2 (10 g, 25.09 mmol) 및 아세트산칼륨 (10.39 g, 75.28 mmol)의 혼합물에 내부 온도를 25°C 미만으로 유지하면서 4-브로모벤젠티올 (4.74 g, 25.09 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 50°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (300 mL)에 붓고, 유기 층을 분리하였다. 수성 상을 디클로로메탄 (200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1로 용리시키면서 정제하여 93-3 (3.5 g, 33.58% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.74 (dd, J = 17.1, 10.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 15.9, 8.3 Hz, 4H), 7.16-7.07 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.00 (t, J = 13.0 Hz, 3H) ppm.

[1291] 단계 3: 93-4

[1292] DMF (50 mL) 중 피롤리딘-2-온 (245.87 mg, 2.89 mmol)의 혼합물에 25°C에서 t-BuOK (808.93 mg, 7.22 mmol) 및 93-3 (1.0 g, 2.41 mmol)을 첨가하였다. 25°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, DCM (150 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 93-4 (600 mg, 75.92% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 328 (M+1).

[1293] 단계 4: 93-5

[1294] 물/메탄올 (25 mL, 1/4) 중 93-4 (550 mg, 1.68 mmol)의 혼합물에 25°C에서 옥손 (2.06 g, 3.35 mmol)을 첨가하였다. 25°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (60 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 93-5 (530 mg, 87.80% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 360 (M+1).

[1295] 단계 5: 93-6

[1296] 디옥산/물 (30 mL, 4/1) 중 93-5 (300 mg, 832.73 μmol)의 혼합물에 t-BuXPhos (70.62 mg, 166.55 μmol), KOH (140.18 mg, 2.51 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (76.20 mg, 83.27 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를

에틸 아세테이트 (150 mL)로 세척하였다. 여과물을 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼(디클로로메탄: 에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 93-6 (240 mg, 96.92% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 298 (M+1).

[1297] 단계 6: 93-7

[1298] MeCN (15 mL) 중 93-6 (240 mg, 807.08 μ mol) 및 탄산칼륨 (348.05 mg, 2.52 mmol)의 혼합물에 중간체 A (225.41 mg, 840.71 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 칼럼 (디클로로메탄: 메탄올 = 10:1)에 의해 정제하여 93-7 (329 mg, 84.12% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 485 (M+1).

[1299] 단계 7: 화합물 93 & 94

[1300] DCM (5 mL) 중 93-7 (329 mg, 678.94 μ mol)의 혼합물에 HCl (에틸 아세테이트 중 3M, 5 mL)을 첨가하였다. 25°C에서 1시간 동안 교반한 후, 과량의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC(HCO₂H) 및 SFC (칼럼: 다이셀 키랄팩 AD 정제용 C18 10 μ m 25 x 250 mm; A: 초임계 CO₂, B: EtOH; GT: 12분; 유량: 70 g/분) 및 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 정제용 C18 10 μ m 19 x 250 mm; A: 0.05% HCl 물, B: 아세트니트릴; 구배: 15-35% B; GT: 18분; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 거울상이성질체 1 (화합물 93 또는 94)(50 mg, 17.50% 수율, HCl 염) 및 거울상이성질체 2 (화합물 94 또는 93)(50 mg, 17.50% 수율, HCl 염)를 수득하였다. 거울상이성질체 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 3H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 48.7, 41.7 Hz, 3H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.27-3.12 (m, 4H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 16.8, 9.0 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H). MS: m/z = 385.2 (M+1). 거울상이성질체 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 3H), 7.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 59.8, 29.5 Hz, 3H), 4.77 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.26-3.11 (m, 4H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.19 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.09 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H). MS: m/z = 385.2 (M+1).

[1301] 하기 표 13의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물을 화합물 93 & 94의 실시예 64에 따라 제조하였다.

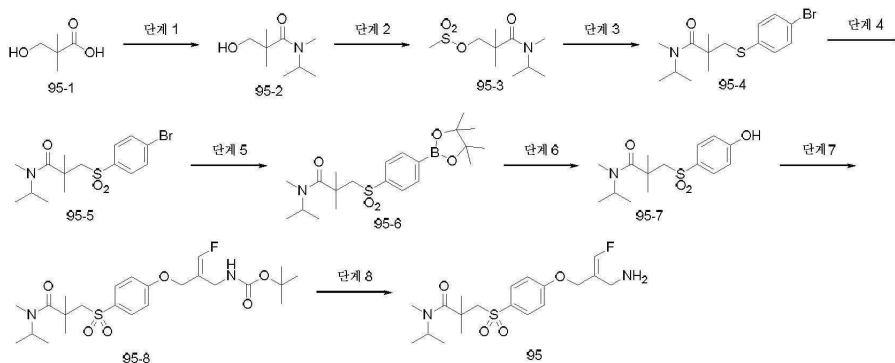
[1302] 표 13

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
104 또는 105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 3H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.46-7.23 (m, 3H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.40 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 3.21-3.06 (m, 3H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 1.75-1.51 (m, 4H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 399.2 (M+1).
105 또는 104	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 3H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.45-7.22 (m, 3H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.40 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 3.21-3.06 (m, 3H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 1.75-1.51 (m, 4H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 399.2 (M+1).
112 또는 113	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.94-7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.23 (m, 3H), 4.78 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.03-3.87 (m, 5H), 3.61-3.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.35-3.31 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 3H), 2.45 (s, 1H), 1.13-1.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 387.2 (M+1).
113 또는 112	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.46 (s, 3H), 7.94-7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.23 (m, 3H), 4.80 (s, 2H), 3.96-3.87 (m, 5H), 3.60-3.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.34-3.02 (m, 7H), 2.45 (s, 1H), 1.14-1.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 387.2 (M+1).
109 또는 110	중간체 K가 사용되었음. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 3H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.4 Hz, 2H), 7.47-7.19 (m, 3H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.0 Hz, 2H), 3.15-2.93 (m, 4H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 439.3 (M+1).
110 또는 109	중간체 K가 사용되었음. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 3H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.47-7.21 (m, 3H), 4.77 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 3.14-2.94 (m, 4H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 439.3 (M+1).

[1303]

[1304]

실시예 65: 화합물 95의 합성



[1305]

[1306]

단계 1: 95-2

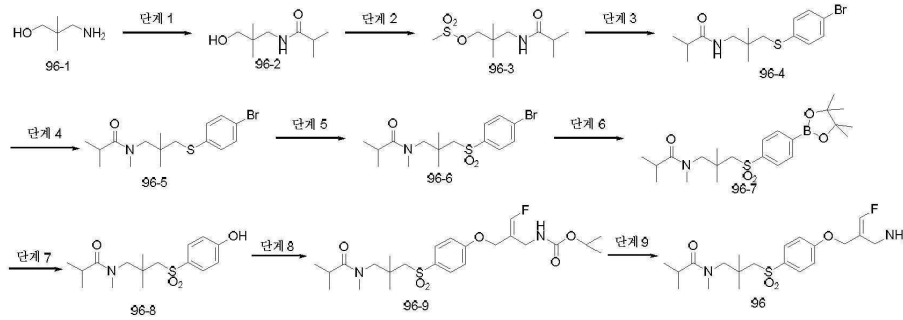
[1307]

DCM (20 mL) 중 95-1 (500 mg, 4.23 mmol) 및 N-메틸프로판-2-아민 (928.67 mg, 12.70 mmol, 1.32 mL)의 혼합물에 30°C에서 HATU (1.93 g, 5.08 mmol) 및 TEA (1.28 g, 12.70 mmol, 1.77 mL)를 첨가하였다. 반응 용액을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물 반응물을 물 (100 mL

x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 95-2 (500 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 173.2$ (M+1).

- [1308] 단계 2: 95-3
- [1309] DCM (10 mL) 중 95-2 (500 mg, 2.89 mmol), TEA (876.09 mg, 8.66 mmol, 1.21 mL)의 혼합물에 0°C에서 메탄술폰산 무수물 (502.72 mg, 2.89 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 95-3 (400 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 251.3$ (M+1).
- [1310] 단계 3: 95-4
- [1311] MeCN (20 mL) 중 95-3 (400 mg, 1.59 mmol) 및 4-브로모벤젠티올 (361.08 mg, 1.91 mmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (1.56 g, 4.77 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸아세테이트 = 4:1, v/v)에 의해 정제하여 95-4 (120 mg, 348.52 μ mol, 21.90% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 344.3$ (M+1).
- [1312] 단계 4: 95-5
- [1313] DCM (10 mL) 중 95-4 (120 mg, 348.52 μ mol) 및 m-CPBA (153.23 mg, 1.05 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (6 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 15-50%, v/v)에 의해 정제하여 95-5 (100 mg, 265.74 μ mol, 76.25% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 376.3$ (M+1).
- [1314] 단계 5: 95-6
- [1315] 디옥산 (3 mL) 중 95-5 (80 mg, 212.59 μ mol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (64.78 mg, 255.11 μ mol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 아세트산칼륨 (63.88 mg, 637.78 μ mol) 및 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(15.56 mg, 21.26 μ mol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 95-6 (60 mg, 141.72 μ mol, 66.66% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 423.3$ (M+1).
- [1316] 단계 6: 95-7
- [1317] THF (4 mL) 중 95-6 (60 mg, 141.72 μ mol)의 혼합물에 아세테이트 산 (1 mL) 및 과산화수소 (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (1 g)을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 95-7 (100 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 313.4$ (M+1).
- [1318] 단계 7: 95-8
- [1319] MeCN (10 mL) 중 95-7 (100 mg, 319.07 μ mol) 및 중간체 A (94.79 mg, 353.51 μ mol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (345.55 mg, 1.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 86°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 95-8 (130 mg, 조 물질)을 수득하였다.
- [1320] 단계 8: 화합물 95
- [1321] HCl/디옥산 (4M, 3 mL) 중 95-8 (120 mg, 239.70 μ mol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-40% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 95 (20 mg, 44.79 μ mol, 18.69% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.58-2.52(m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 401.49$ (M+1).

[1322] 실시예 66: 화합물 96의 합성



[1323]

[1324] 단계 1: 96-2

[1325] DCM (10 mL) 중 96-1 (500 mg, 4.85 mmol), TEA (1.47 g, 14.54 mmol, 2.03 mL)의 혼합물에 0°C에서 2-메틸프로파노일 클로라이드 (309.85 mg, 2.91 mmol, 303.78 μ L)를 첨가하였다. 반응 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 물 (20 mL)을 첨가하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 96-2 (600 mg, 3.46 mmol, 71.45% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 173.2 (M+1).

[1326] 단계 2: 96-3

[1327] DCM (10 mL) 중 96-2 (600 mg, 3.46 mmol), TEA (1.05 g, 10.39 mmol, 1.45 mL)의 혼합물에 0°C에서 메탄술폰산 무수물 (723.92 mg, 4.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 96-3 (670 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 334.4 (M+1).

[1328] 단계 3: 96-4

[1329] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 아세트니트릴 (20 mL) 중 96-3 (0.6 g, 2.39 mmol), 4-브로모벤젠티올 (496.49 mg, 2.63 mmol), 탄산세슘 (2.33 g, 7.16 mmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액에 버블링함으로써 산소를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%, v/v)에 의해 정제하여 96-4 (300 mg, 871.31 μ mol, 36.50% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 344.3 (M+1).

[1330] 단계 4: 96-5

[1331] DMF (20 mL) 중 96-4 (300 mg, 871.31 μ mol) 및 NaH (66.77 mg, 1.67 mmol, 60% 순도)의 혼합물에 0°C에서 아이오도메탄 (247.34 mg, 1.74 mmol, 108.48 μ L)을 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 96-5 (250 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 358.3 (M+1).

[1332] 단계 5: 96-6

[1333] DCM (10 mL) 중 96-5 (200 mg, 558.14 μ mol) 및 m-CPBA (308.42 mg, 1.67 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (4 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 15-50%, v/v)에 의해 정제하여 96-6 (180 mg, 461.14 μ mol, 82.62% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 390.3 (M+1).

[1334] 단계 6: 96-7

[1335] 디옥산 (10 mL) 중 96-6 (180 mg, 461.14 μ mol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (175.65 mg, 691.71 μ mol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 30°C에서 비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(33.74 mg, 46.11 μ mol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 96-7 (120 mg, 274.35 μ mol, 59.49% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 437.4 (M+1).

[1336] 단계 7: 96-8

[1337] THF (4 mL) 및 아세트이트 산 (1 mL) 중 96-7 (120 mg, 274.35 μmol)의 혼합물에 과산화수소 (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.5 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 96-8 (0.7 g, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 327.4$ (M+1).

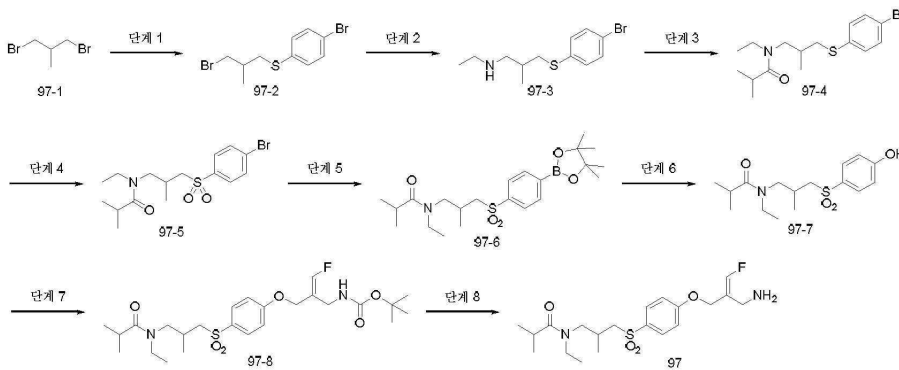
[1338] 단계 8: 96-9

[1339] MeCN (20 mL) 중 96-8 (0.7 g, 2.14 mmol) 및 중간체 A (114.64 mg, 427.56 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (2.09 g, 6.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 96-9 (200 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[1340] 단계 9: 화합물 96

[1341] HCl/디옥산 (4M, 4 mL) 중 96-9 (190.59 mg, 391.68 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 10-40% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 96 (20 mg, 48.25 μmol , 12.32% 수율, HCO_2H 염)을 수득하였다. MS: $m/z = 415.81$ (M+1).

[1342] 실시예 67: 화합물 97의 합성



[1343]

[1344] 단계 1: 97-2

[1345] MeCN (15 mL) 중 97-1 (1.03 g, 4.76 mmol), 아이오딘화칼륨 (66 mg, 397.59 μmol , 21.15 μL), 탄산세슘 (2.58 g, 7.93 mmol)의 혼합물에 MeCN (5 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (750 mg, 3.97 mmol)을 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 97-2 (1.20 g, 3.70 mmol, 93.35% 수율)를 수득하였다.

[1346] 단계 2: 97-3

[1347] MeCN (10 mL) 중 97-2 (1.20 g, 3.70 mmol), 에탄아민 (906 mg, 11.11 mmol, HCl 염) 및 DIPEA (2.39 g, 18.51 mmol, 3.22 mL)의 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)에 의해 정제하여 97-3 (770 mg, 2.67 mmol, 72.14% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 288.1$ (M+1).

[1348] 단계 3: 97-4

[1349] DCM (20 mL) 중 97-3 (770 mg, 2.67 mmol) 및 TEA (810.94 mg, 8.01 mmol, 1.12 mL)의 혼합물에 2-메틸프로파노일 클로라이드 (1.42 g, 13.36 mmol, 1.40 mL)를 첨가하였다. 첨가한 후, 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 분리된 유기 층을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1)에 의해 정제하여 97-4 (160 mg, 446.51 μmol , 16.71% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 358.1$ (M+1).

[1350] 단계 4: 97-5

[1351] DCM (10 mL) 중 97-4 (160 mg, 446.51 μmol)의 혼합물에 m-CPBA (226.62 mg, 1.12 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 첨가한 후, 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 수성 아황산나트륨으로 킨칭하였다. 분리된 유기 층을 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 97-5 (170 mg, 435.52 μmol , 97.54% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 390.1$ (M+1).

[1352] 단계 5: 97-6

[1353] 디옥산 (10 mL) 중 97-5 (170 mg, 435.52 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (166 mg, 653.70 μmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ·디클로로메탄 (36 mg, 44.08 μmol) 및 아세트산칼륨 (128 mg, 1.30 mmol)의 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 97-6 (190 mg, 434.39 μmol , 99.74% 수율)을 수득하였다.

[1354] 단계 6: 97-7

[1355] THF (2 mL) 중 97-6 (190 mg, 434.39 μmol), 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도) 및 아세트산 (0.5 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 아황산나트륨으로 킨칭하고, 여과하고, 농축시켜 97-7 (140 mg, 427.56 μmol , 98.43% 수율)을 수득하였다.

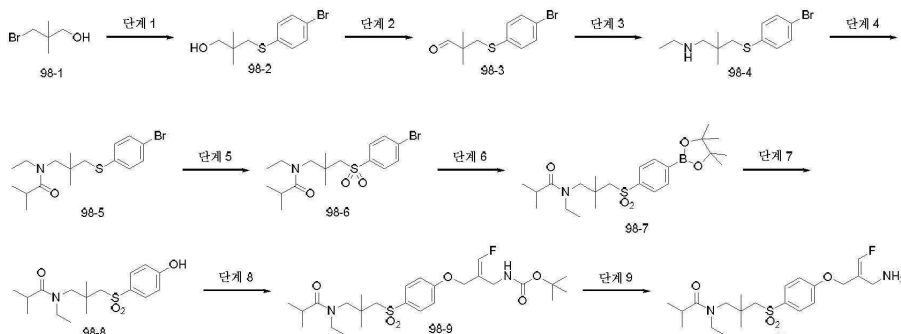
[1356] 단계 7: 97-8

[1357] MeCN (20 mL) 중 97-7 (140 mg, 427.56 μmol), 중간체 A (140 mg, 522.15 μmol) 및 탄산세슘 (700 mg, 2.15 mmol)의 혼합물을 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 97-8 (140 mg, 272.03 μmol , 63.62% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 515.3$ (M+1).

[1358] 단계 8: 화합물 97

[1359] DCM (4 mL) 중 97-8 (140 mg, 272.03 μmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 (2.96 g, 25.96 mmol, 2 mL)을 첨가하였다. 첨가한 후, 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 97 (92 mg, 197.76 μmol , 72.70% 수율, HCO_2H 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.51 (s, 0.3H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.25 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.72 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.31-2.96 (m, 4H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.46-2.26 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.13-0.99 (m, 10H). MS: $m/z = 415.7$ (M+1).

[1360] 실시예 68: 화합물 98의 합성



[1361]

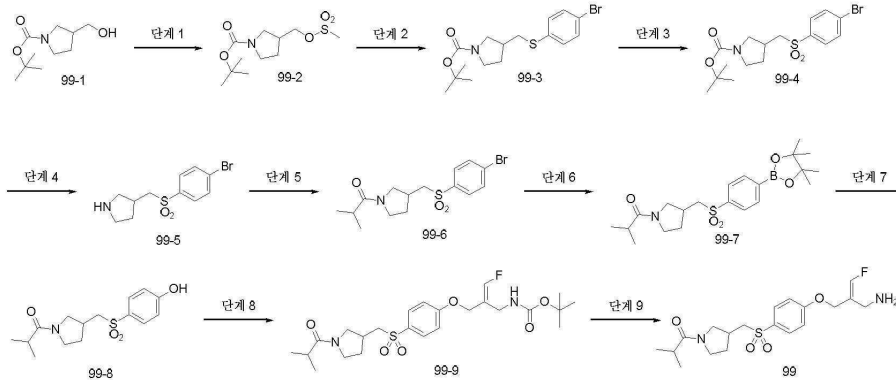
[1362] 단계 1: 98-2

[1363] MeCN (20 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (4 g, 21.16 mmol), 98-1 (4.59 g, 27.50 mmol), 탄산세슘 (13.79 g, 42.31 mmol), 아이오딘화칼륨 (352.00 mg, 2.12 mmol)의 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 98-2 (5.8 g, 21.08 mmol, 99.62% 수율)를 수득하였다.

- [1364] 단계 2: 98-3
- [1365] DCM (20 mL) 중 98-2 (1 g, 3.63 mmol)의 혼합물에 0°C에서 데스-마르틴 피아이오디난 (2.31 g, 5.45 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 수성 Na₂S₂O₃로 켄칭하였다. 분리된 유기 층을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-20%)에 의해 정제하여 98-3 (700 mg, 2.56 mmol, 70.52% 수율)을 수득하였다.
- [1366] 단계 3: 98-4
- [1367] 메탄올 (15 mL) 중 98-3 (500 mg, 1.83 mmol) 및 에탄아민 (448 mg, 5.49 mmol, HCl 염)의 혼합물에 아세테이트 산 (275 mg, 4.58 mmol) 및 NaBH₃CN (230 mg, 3.66 mmol)을 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올 = 20:1)에 의해 정제하여 98-4 (240 mg, 793.98 μmol, 43.38% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 302.1 (M+1).
- [1368] 단계 4: 98-5
- [1369] DCM (20 mL) 중 98-4 (240 mg, 793.98 μmol) 및 DIPEA (513 mg, 3.97 mmol, 691.37 μL)의 혼합물에 0°C에서 2-메틸프로파노일 클로라이드 (423.00 mg, 3.97 mmol, 414.71 μL)를 첨가하였다. 첨가 후, 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 물 (20 mL) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 5-10%, v/v)에 의해 정제하여 98-5 (200 mg, 537.11 μmol, 67.65% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 372.1 (M+1).
- [1370] 단계 5: 98-6
- [1371] DCM (15 mL) 중 98-5 (200 mg, 537.11 μmol)의 혼합물에 m-CPBA (327 mg, 1.61 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 첨가한 후, 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 포화 수성 NaHCO₃ 및 포화 수성 아황산나트륨으로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 98-6 (210 mg, 519.34 μmol, 96.69% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 404.1 (M+1).
- [1372] 단계 6: 98-7
- [1373] 디옥산 (10 mL) 중 98-6 (210 mg, 519.34 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (198 mg, 779.72 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(38.00 mg, 51.93 μmol) 및 아세트산칼륨 (153 mg, 1.56 mmol)의 혼합물을 120°C에서 40분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 98-7 (230 mg, 509.50 μmol, 98.11% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 452.3 (M+1).
- [1374] 단계 7: 98-8
- [1375] THF (4 mL) 중 98-7 (230 mg, 509.50 μmol), 과산화수소 (1 mL, 30% 순도) 및 아세테이트 산 (1 mL)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 용액을 아황산나트륨으로 켄칭하고, 여과하고, 농축시켜 98-8 (170 mg, 497.86 μmol, 97.72% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 342.2 (M+1).
- [1376] 단계 8: 98-9
- [1377] MeCN (20 mL) 중 98-8 (170 mg, 497.86 μmol), 중간체 A (160 mg, 596.74 μmol) 및 탄산세슘 (811 mg, 2.49 mmol)의 혼합물을 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 20-50%)에 의해 정제하여 98-9 (160 mg, 302.64 μmol, 60.79% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 529.3 (M+1).
- [1378] 단계 9: 화합물 98
- [1379] 디옥산 (3 mL) 중 98-9 (160 mg, 302.64 μmol)의 혼합물에 디옥산/HCl (4M, 2.5 mL)을 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 생성된 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)

에 의해 정제하여 화합물 98 (74 mg, 155.93 μmol , 51.52% 수율, HCO_2H 염)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.16 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 4.63 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.86 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.15-1.04 (m, 9H), 1.03-0.95 (m, 6H) ppm. MS: m/z = 429.2 (M+1).

[1380] 실시예 69: 화합물 99의 합성



[1381]

[1382] 단계 1: 99-2

[1383] DCM (20 mL) 중 99-1 (1 g, 4.97 mmol) 및 TEA (1.51 g, 14.91 mmol, 2.08 mL)의 혼합물에 0°C에서 메틸 술폰닐 클로라이드 (683.00 mg, 5.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 99-2 (1.1 g, 3.94 mmol, 79.25% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 348.4 (M+1).

[1384] 단계 2: 99-3

[1385] MeCN (20 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (744.51 mg, 3.94 mmol) 및 99-2 (1 g, 3.58 mmol)의 혼합물에 30°C에서 탄산세슘 (3.50 g, 10.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 99-3 (1 g, 2.69 mmol, 75.03% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 372.3 (M+1).

[1386] 단계 3: 99-4

[1387] DCM (20 mL) 중 99-3 (0.5 g, 1.34 mmol) 및 m-CPBA (681.60 mg, 3.36 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (1 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-25%, v/v)에 의해 정제하여 99-4 (400 mg, 989.32 μmol , 73.67% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 404.3 (M+1).

[1388] 단계 4: 99-5

[1389] HCl/디옥산 (4M, 5 mL) 중 99-4 (400 mg, 989.32 μmol)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 99-5 (337 mg, 989.25 μmol , 99.99% 수율, HCl 염)를 수득하였다. MS: m/z = 340.6 (M+1).

[1390] 단계 5: 99-6

[1391] DCM (20 mL) 중 99-5 (300 mg, 986.18 μmol) 및 TEA (299.38 mg, 2.96 mmol, 412.36 μL)의 혼합물에 0°C에서 2-메틸프로파노일 클로라이드 (157.62 mg, 1.48 mmol, 154.53 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (80 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 99-6 (300 mg, 801.51 μmol , 81.27% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 374.2 (M+1).

[1392] 단계 6: 99-7

[1393] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (8 mL) 중 99-6 (300 mg, 801.51 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (305.30 mg, 1.20 mmol), 비스(디페닐포스

피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(58.65 mg, 80.15 μmol) 및 아세트산칼륨 (235.99 mg, 2.40 mmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%, v/v)에 의해 정제하여 99-7 (270 mg, 640.79 μmol , 79.95% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 421.3 (M+1).

[1394] 단계 7: 99-8

[1395] THF (25 mL) 및 아세트산 (0.5 mL) 중 99-7 (270 mg, 640.79 μmol)의 혼합물에 과산화수소 (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.5 g)을 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 99-8 (0.7 g, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 311.4 (M+1).

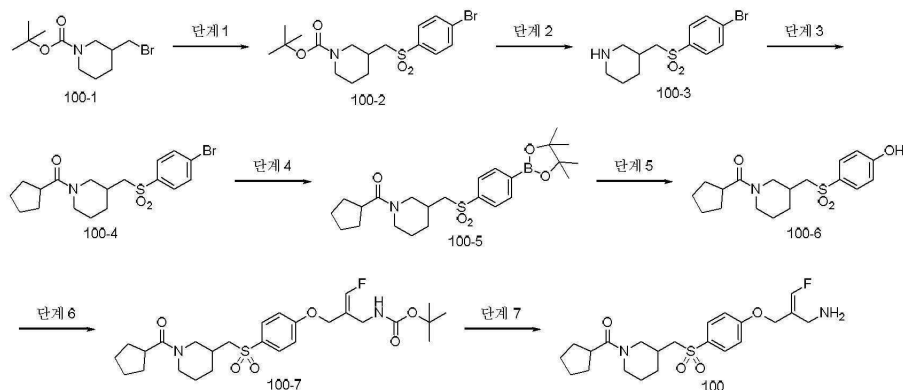
[1396] 단계 8: 99-9

[1397] MeCN (50 mL) 중 99-8 (0.7 g, 2.25 mmol) 및 중간체 A (241.09 mg, 899.18 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산 세슘 (2.20 g, 6.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 99-9 (340 mg, 681.90 μmol , 30.33% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 499.6 (M+1).

[1398] 단계 9: 화합물 99

[1399] HCl/디옥산 (4M, 4 mL) 중 99-9 (300 mg, 601.68 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 99 (16.3 mg, 40.90 μmol , 6.80% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.86-7.73 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.01 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.48-3.22 (m, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.66-2.38 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 1H), 1.77-1.50 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.2Hz, 1H), 1.02-0.90 (m, 6H) ppm. MS: m/z = 399.64 (M+1).

[1400] 실시예 70: 화합물 100의 합성



[1401]

[1402] 단계 1: 100-2

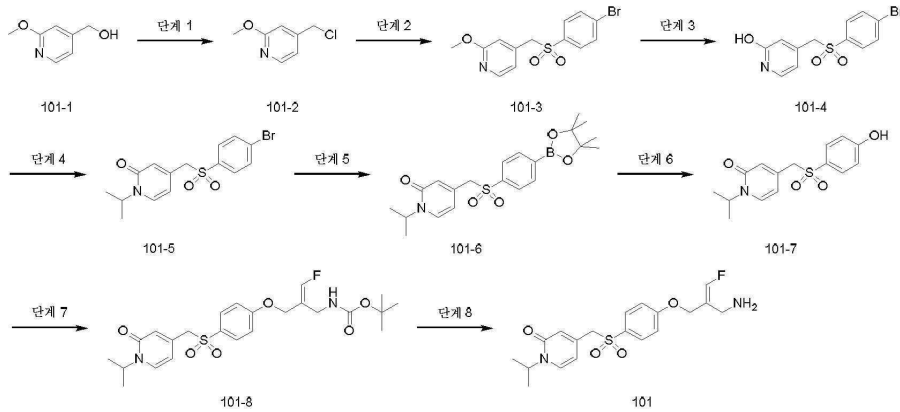
[1403] DMF (10 mL) 중 4-브로모벤젠술폰산 (400 mg, 1.81 mmol) 및 100-1 (503.34 mg, 1.81 mmol)의 혼합물에 25°C에서 탄산나트륨 (383.55 mg, 3.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 물 (30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 100-2 (900 mg)를 수득하였다.

[1404] 단계 2: 100-3

[1405] DCM (10 mL) 중 100-2 (900 mg, 2.15 mmol)의 혼합물에 25°C에서 HCl/디옥산 (4M, 1.08 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 100-3 (720 mg)을 수득하였다. MS: m/z = 319 (M+1).

- [1406] 단계 3: 100-4
- [1407] DCM (10 mL) 중 시클로펜탄카르복실산 (138.09 mg, 1.21 mmol, 131.52 μ L), HATU (627.29 mg, 1.65 mmol) 및 TEA (333.88 mg, 3.30 mmol, 459.89 μ L)의 혼합물에 25°C에서 100-3 (350 mg, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 물 (20 mL)로 켄칭하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-50%, v/v)에 의해 정제하여 100-4 (140 mg, 337.87 μ mol, 30.72% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 415 (M+1).
- [1408] 단계 4: 100-5
- [1409] 디옥산 (5 mL) 중 100-4 (100 mg, 241.34 μ mol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (73.54 mg, 289.61 μ mol) 및 아세트산칼륨 (71.06 mg, 724.01 μ mol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 30°C에서 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (19.71 mg, 24.13 μ mol)을 첨가하였다. 반응 용액을 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 100-5 (150 mg)를 수득하였다.
- [1410] 단계 5: 100-6
- [1411] THF (5 mL) 중 100-5 (150 mg, 327.89 μ mol)의 혼합물에 25°C에서 아세트산 (0.5 mL) 및 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 아황산나트륨 (0.5 g) 및 물 (15 mL)을 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 100-6 (120 mg)을 수득하였다.
- [1412] 단계 6: 100-7
- [1413] MeCN (5 mL) 중 100-7 (120 mg, 341.43 μ mol) 및 중간체 A (91.55 mg, 341.43 μ mol)의 혼합물에 25°C에서 탄산세슘 (333.74 mg, 1.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 잔류물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:2)에 의해 정제하여 100-7 (50 mg, 92.82 μ mol, 27.19% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 539 (M+1).
- [1414] 단계 7: 화합물 100
- [1415] DCM (5 mL) 중 100-7 (50 mg, 92.82 μ mol)의 혼합물에 25°C에서 트리플루오로아세테이트 산 (740.0 mg, 6.49 mmol, 0.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세트니트릴; 구배: 5-35% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 100 (19 mg, 43.32 μ mol, 46.67% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): δ 8.53 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.23 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 3.5, 1.1 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 4.2, 2.2 Hz, 2H), 3.27-3.09 (m, 3H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.78-1.55 (m, 8H), 1.43-1.39 (m, 2H) ppm. MS: m/z = 439.66 (M+1).

[1416] 실시예 71: 화합물 101의 합성



[1417]

[1418] 단계 1: 101-2

[1419] DCM (10 mL) 중 101-1 (500 mg, 3.59 mmol)의 혼합물에 SOCl_2 (2.14 g, 17.97 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 101-2 (600 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. MS: $m/z = 194.06$ (M+1).

[1420] 단계 2: 101-3

[1421] DMF (20 mL) 중 (4-브로모페닐)술피닐옥시나트륨 (1 g, 4.11 mmol) 및 101-2 (600.0 mg, 3.81 mmol)의 혼합물을 20°C에서 교반하였다. 반응 용액을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 유기 상을 H_2O (100 mL x 3) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 101-3 (800 mg, 2.34 mmol, 56.82% 수율)을 수득하였다.

[1422] 단계 3: 101-4

[1423] MeCN (10 mL) 중 101-3 (780 mg, 2.28 mmol) 및 TMSI (2.28 mmol, 2 mL)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 101-4 (800 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 328.18$ (M+1).

[1424] 단계 4: 101-5

[1425] MeCN (20 mL) 중 101-4 (800 mg, 2.44 mmol) 및 2-아이오도프로판 (1.24 g, 7.31 mmol, 731.27 μL)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (2.38 g, 7.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-20%, v/v)에 의해 정제하여 101-5 (120 mg, 324.10 μmol , 13.30% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 370.26$ (M+1).

[1426] 단계 5: 101-6

[1427] 디옥산 (5 mL) 중 101-5 (110 mg, 297.09 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (75.44 mg, 297.09 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 아세트산칼륨 (87.47 mg, 891.26 μmol) 및 비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (260.86 mg, 356.51 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 101-6 (80 mg, 191.70 μmol , 64.53% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 417.33$ (M+1).

[1428] 단계 6: 101-7

[1429] 아세트산 (0.5 mL) 및 THF (2 mL) 중 101-6 (80 mg, 191.70 μmol)의 혼합물에 과산화수소 (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.5 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 101-7 (60 mg, 조 물질)을 수득하였다.

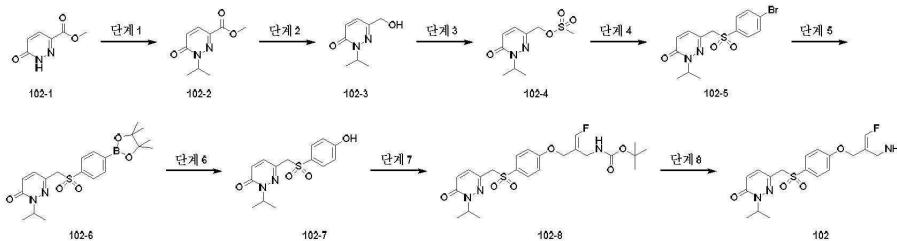
[1430] 단계 7: 101-8

[1431] MeCN (10 mL) 중 101-7 (60 mg, 195.21 μmol) 및 중간체 A (52.34 mg, 195.21 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (190.81 mg, 585.62 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 101-8 (100 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[1432] 단계 8: 화합물 101

[1433] HCl/디옥산 (4M, 4.0 mL) 중 101-8 (90 mg, 181.97 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 101 (20 mg, 45.40 μmol , 24.95% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.42 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.93-4.88 (m, 2H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: m/z = 395.13 (M+1).

[1434] 실시예 72: 화합물 102의 합성



[1435]

[1436] 단계 1: 102-2

[1437] DMF (20 mL) 중 102-1 (1.5 g, 9.73 mmol)의 혼합물에 0°C에서 NaH (409.35 mg, 10.23 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 60°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 2-아이오도프로판 (1.87 g, 11.00 mmol, 1.10 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 60°C에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 물 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-30%)에 의해 정제하여 102-2 (1.7 g, 8.66 mmol, 89.03% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 197 (M+1).

[1438] 단계 2: 102-3

[1439] THF (10 mL) 중 102-2 (500 mg, 2.55 mmol)의 혼합물에 0°C에서 LiBH₄(THF 중 2M, 3.82 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 0°C에서 MeOH (20 mL)로 킨칭하고, 20°C에서 0.25시간 동안 교반하였다. 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 102-3 (400 mg, 2.38 mmol, 93.32% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 169 (M+1).

[1440] 단계 3: 102-4

[1441] DCM (20 mL) 중 102-3 (400 mg, 2.38 mmol), TEA (721.95 mg, 7.13 mmol)의 혼합물에 25°C에서 메탄 술폰닐 클로라이드 (299.67 mg, 2.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-50%)에 의해 정제하여 102-4 (600 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 247 (M+1).

[1442] 단계 4: 102-5

[1443] DMF (20 mL) 중 102-4 (600 mg, 2.44 mmol), 4-브로모벤젠술폰산 (807.87 mg, 3.65 mmol)의 혼합물에 25°C에서 탄산칼륨 (1.01 g, 7.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 물 (20 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (15 mL x 2)에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 102-5 (860 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 372 (M+1).

[1444] 단계 5: 102-6

[1445] 디옥산 (10 mL) 중 102-5 (220 mg, 592.59 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (180.58 mg, 711.11 μmol) 및 아세트산칼륨 (174.48 mg, 1.78 mmol)의 혼합물에 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(43.36 mg, 59.26 μmol)을 25°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C에서 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발시켜 102-6 (310 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 419$ (M+1).

[1446] 단계 6: 102-7

[1447] THF (20 mL) 중 102-6 (310 mg, 741.07 μmol), 아세트이트 산 (0.5 mL)의 혼합물에 25°C에서 과산화수소 (0.3 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액에 아황산나트륨 (0.3 g)을 첨가하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 102-7 (250 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 309$ (M+1).

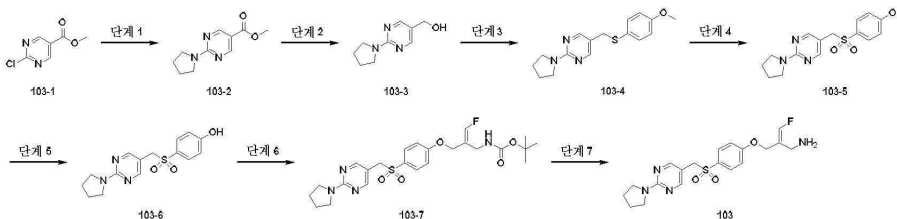
[1448] 단계 7: 102-8

[1449] MeCN (30 mL) 중 102-7 (250 mg, 810.76 μmol), 중간체 A (200 mg, 745.93 μmol)의 혼합물에 25°C에서 탄산 세슘 (792.48 mg, 2.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 102-8 (310 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: $m/z = 496$ (M+1).

[1450] 단계 8: 화합물 102

[1451] DCM (15 mL) 중 102-8 (310 mg, 625.55 μmol)의 혼합물에 25°C에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 102 (110 mg, 249.17 μmol , 39.83% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.10 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm. MS: $m/z = 396.1$ (M+1).

[1452] 실시예 73: 화합물 103의 합성



[1453]

[1454] 단계 1: 103-2

[1455] THF (20 mL) 중 103-1 (1.0 g, 5.79 mmol), TEA (1.76 g, 17.38 mmol)의 혼합물에 25°C에서 피롤리딘 (824.26 mg, 11.59 mmol, 962.92 μL)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-50%, v/v)에 의해 정제하여 103-2 (1.1 g, 5.31 mmol, 91.60% 수율)를 수득하였다. MS: $m/z = 208.1$ (M+1).

[1456] 단계 2: 103-3

[1457] THF (15 mL) 중 103-2 (700 mg, 3.38 mmol)의 혼합물에 0°C에서 LiBH₄(THF 중 2M, 6.76 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 0°C에서 메탄올 (20 mL)로 킨칭하고, 20°C에서 0.25시간 동안 교반하였다. 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올, 0-10%)에 의해 정제하여 103-3 (410 mg, 2.29 mmol, 67.73% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 180.1$ (M+1).

[1458] 단계 3: 103-4

[1459] MeCN (20 mL) 중 103-3 (410 mg, 2.29 mmol) 및 1-메톡시-4-[(4-메톡시페닐)디술파닐]벤젠 (764.25 mg, 2.75 mmol)의 혼합물에 25℃에서 트리부틸포스판 (647.99 mg, 3.20 mmol, 790.23 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-50%)에 의해 정제하여 103-4 (510 mg, 1.69 mmol, 73.96% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 302.1 (M+1).

[1460] 단계 4: 103-5

[1461] DCM (20 mL) 중 103-4 (510 mg, 1.69 mmol)의 혼합물에 20℃에서 m-CPBA (1.03 g, 5.08 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 아황산나트륨 (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 103-5 (500 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 334.1 (M+1).

[1462] 단계 5: 103-6

[1463] DCM (25 mL) 중 103-5 (500 mg, 1.50 mmol)의 용액에 0℃에서 삼브로민화붕소 (1.13 g, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 0℃에서 메탄올 (20 mL)로 켄칭하고, 20℃에서 0.25시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 103-6 (310 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 320.1 (M+1).

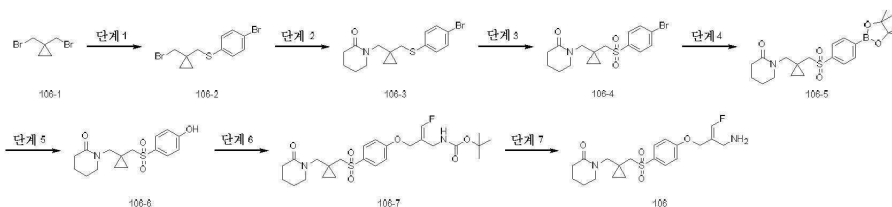
[1464] 단계 6: 103-7

[1465] MeCN (30 mL) 중 103-6 (310 mg, 774.44 μmol), 중간체 A (160 mg, 596.74 μmol)의 혼합물에 20℃에서 탄산 세슘 (756.98 mg, 2.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 103-7 (110 mg, 217.14 μmol, 28.04% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 507.2 (M+1).

[1466] 단계 7: 화합물 103

[1467] DCM (20 mL) 중 103-7 (110 mg, 217.14 μmol)의 용액에 25℃에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.2% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-50% B; GT: 25분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 103 (25 mg, 55.25 μmol, 25.44% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 81.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02-1.87 (m, 4H) ppm. MS: m/z = 407.1 (M+1).

[1468] 실시예 74: 화합물 106의 합성



[1469]

[1470] 단계 1: 106-2

[1471] MeCN (60 mL) 중 106-1 (2.41 g, 10.58 mmol), 4-브로모티오펜올 (1 g, 5.29 mmol)의 혼합물에 0℃에서 탄산 세슘 (3.45 g, 10.58 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 1-10%, v/v)에 의해 정제하여 106-2 (1 g, 2.98 mmol, 56.26% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 336.0 (M+1).

- [1472] 단계 2: 106-3
- [1473] DMSO (10 mL) 중 피페리딘-2-온 (294.96 mg, 2.98 mmol) 및 칼륨;2-메틸프로판-2-올레이트 (667.76 mg, 5.95 mmol)의 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 106-2 (500 mg, 1.49 mmol)를 50°C에서 첨가하고, 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 106-3 (200 mg, 564.49 μ mol, 37.94% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 354.3 (M+1).
- [1474] 단계 3: 106-4
- [1475] DCM (20 mL) 중 106-3 (200 mg, 564.49 μ mol) 및 m-CPBA (343.80 mg, 1.69 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.3 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 106-4 (150 mg, 388.30 μ mol, 68.79% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 386.3 (M+1).
- [1476] 단계 4: 106-5
- [1477] 디옥산 (20 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (118.32 mg, 465.96 μ mol), 106-4 (120 mg, 310.64 μ mol) 및 비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (22.73 mg, 31.06 μ mol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 아세트산칼륨 (91.46 mg, 931.91 μ mol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%)에 의해 정제하여 106-5 (90 mg, 207.68 μ mol, 66.85% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 433.3 (M+1).
- [1478] 단계 5: 106-6
- [1479] THF (2 mL) 및 아세테이트 산 (0.5 mL) 중 106-5 (90 mg, 207.68 μ mol)의 혼합물에 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.3 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 106-6 (0.5 g, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 323.4 (M+1).
- [1480] 단계 6: 106-7
- [1481] MeCN (50 mL) 중 106-6 (0.5 g, 1.55 mmol) 및 중간체 A (124.36 mg, 463.81 μ mol)의 혼합물에 20°C에서 탄산 세슘 (1.51 g, 4.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-20%)에 의해 정제하여 106-7 (160 mg, 313.35 μ mol, 20.27% 수율)을 수득하였다.
- [1482] 단계 7: 화합물 106
- [1483] HCl/디옥산 (4M, 3.0 mL) 중 106-7 (160 mg, 313.35 μ mol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 106 (5 mg, 12.18 μ mol, 1.55% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.43 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.82 (s, 4H), 0.73-0.57 (m, 4H) ppm. MS: m/z = 411.68 (M+1).
- [1484] 하기 표 14의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 106의 실시예 74에 따라 제조하였다.

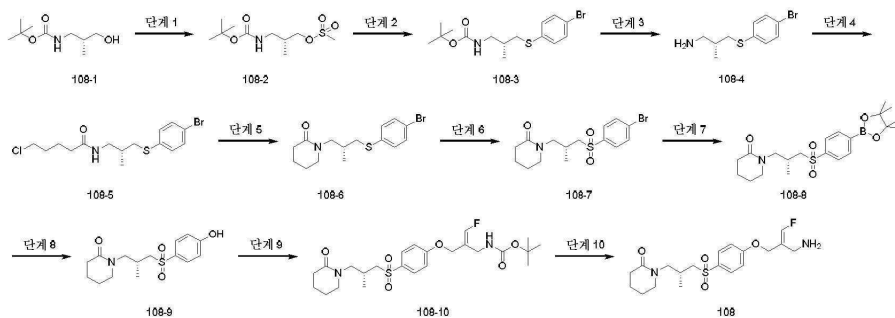
[1485] 표 14

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
107	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.85 (m, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.24 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 371.61 (M+1).
111	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.75-4.71 (m, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 413.68 (M+1).
114	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.64-3.60 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 4H), 2.22-2.13 (m, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 405.66 (M+1).
116	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.31 (s, 4H), 2.11 (s, 2H), 0.55 (s, 2H), 0.35 (s, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 399.64 (M+1).

[1486]

[1487]

실시예 75: 화합물 108의 합성



[1488]

[1489]

단계 1: 108-2

[1490]

DCM (30 mL) 중 108-1 (1 g, 5.71 mmol) 및 메틸술포닐 클로라이드 (784.49 mg, 6.85 mmol)의 혼합물에 0°C에서 TEA (577.49 mg, 5.71 mmol, 795.44 μL)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. DCM (50 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하고, 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 108-2 (1.4 g, 5.53 mmol, 96.84% 수율)를 수득하였다.

[1491]

단계 2: 108-3

[1492]

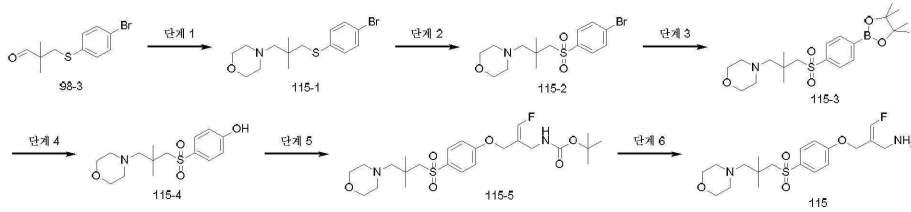
DMF (20 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (500 mg, 2.64 mmol), NaH (101.33 mg, 2.64 mmol, 60% 순도)의 혼합물에 0°C에서 108-2 (401.93 mg, 1.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 30°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 염화암모늄 용액 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-80%)에 의해 정제하여 108-3 (300 mg, 866.35 μmol, 65.52% 수율)을 수득하였다. MS: *m/z* = 346.2 (M+1).

[1493]

단계 3: 108-4

- [1494] HCl/디옥산 (4M, 5.0 mL) 중 108-3 (300 mg, 866.35 μmol)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 108-4 (251 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. MS: $m/z = 282.6$ (M+1).
- [1495] 단계 4: 108-5
- [1496] DCM (20 mL) 중 5-클로로펜타노일 클로라이드 (157.97 mg, 1.02 mmol, 131.64 μL) 및 TEA (257.78 mg, 2.55 mmol, 355.07 μL)의 혼합물에 0°C에서 108-4 (240 mg, 849.17 μmol , HCl 염)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (80 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 108-5 (300 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 364.7$ (M+1).
- [1497] 단계 5: 108-6
- [1498] DMSO (10 mL) 중 108-5 (300 mg, 822.53 μmol) 및 칼륨;2-메틸프로판-2-올레이트 (369.19 mg, 3.29 mmol)의 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 108-6 (150 mg, 456.94 μmol , 55.55% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 328.2$ (M+1).
- [1499] 단계 6: 108-7
- [1500] DCM (20 mL) 중 108-6 (150 mg, 456.94 μmol) 및 m-CPBA (278.30 mg, 1.37 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.3 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 108-7 (120 mg, 333.09 μmol , 72.89% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 360.2$ (M+1).
- [1501] 단계 7: 108-8
- [1502] 디옥산 (20 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (126.88 mg, 499.63 μmol), 108-7 (120 mg, 333.09 μmol) 및 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(24.37 mg, 33.31 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 아세트산칼륨 (98.07 mg, 999.26 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%)에 의해 정제하여 108-8 (110 mg, 270.05 μmol , 81.08% 수율)을 수득하였다. MS: $m/z = 407.3$ (M+1).
- [1503] 단계 8: 108-9
- [1504] THF (2 mL) 및 아세테이트 산 (0.5 mL) 중 108-8 (110 mg, 270.05 μmol)의 혼합물에 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.3 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 108-9 (400 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: $m/z = 297.3$ (M+1).
- [1505] 단계 9: 108-10
- [1506] MeCN (50 mL) 중 108-9 (0.4 g, 1.35 mmol) 및 중간체 A (108.20 mg, 403.54 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산 세슘 (1.31 g, 4.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-20%)에 의해 정제하여 108-10 (90 mg, 185.73 μmol , 13.81% 수율)을 수득하였다.
- [1507] 단계 10: 화합물 108
- [1508] HCl/디옥산 (4M, 4 mL) 중 108-10 (90 mg, 185.73 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세트니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 108 (5 mg, 13.01 μmol , 7.0% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H) ppm. MS: $m/z = 385.65$ (M+1).

[1509] 실시예 76: 화합물 115의 합성



[1510]

단계 1: 115-1

[1511]

[1512] DCM (20 mL) 중의 98-3 (600 mg, 2.20 mmol), 모르폴린 (382.68 mg, 4.39 mmol, 384.22 μ l)의 혼합물에 0°C에서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.40 g, 6.59 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 115-1 (600 mg, 1.74 mmol, 79.34% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 344.3 (M+1).

[1513]

단계 2: 115-2

[1514]

DCM (50 mL) 중 115-1 (600 mg, 1.74 mmol) 및 m-CPBA (1.06 g, 5.23 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (14 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 3-25%, v/v)에 의해 정제하여 115-2 (540 mg, 1.43 mmol, 82.35% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 376.3 (M+1).

[1515]

단계 3: 115-3

[1516]

30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (15 mL) 중 115-2 (540 mg, 1.43 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (506.11 mg, 1.99 mmol), 비스(디페닐포스피노)페로센|디클로로팔라듐(II) (97.22 mg, 132.87 μ mol) 및 아세트산칼륨 (391.20 mg, 3.99 mmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 피징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 115-3 (580 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 423.3 (M+1).

[1517]

단계 4: 115-4

[1518]

THF (25 mL) 및 아세테이트 산 (0.5 mL) 중 115-3 (500 mg, 1.18 mmol)의 혼합물에 과산화수소 (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.6 g)을 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 115-4 (1.1 g, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 313.4 (M+1).

[1519]

단계 5: 115-5

[1520]

MeCN (50 mL) 중 115-4 (1 g, 3.19 mmol) 및 중간체 A (342.20 mg, 1.28 mmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (3.12 g, 9.57 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 115-5 (400 mg, 조 물질)를 수득하였다.

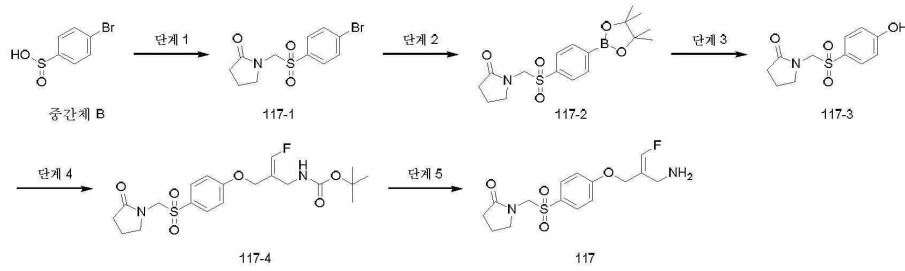
[1521]

단계 6: 화합물 115

[1522]

HCl/디옥산 (4M, 4 mL) 중 115-5 (400 mg, 799.01 μ mol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO_2H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 115 (26.3 mg, 58.90 μ mol, 7.37% 수율, HCO_2H 염)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.26 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.38 (s, 2H), 1.10 (s, 6H) ppm. MS: m/z = 401.63 (M+1).

[1523] 실시예 77: 화합물 117의 합성



[1524]

[1525] 단계 1: 117-1

[1526] HCO₂H (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 중간체 B (300 mg, 1.36 mmol), 피롤리딘-2-온 (577.44 mg, 6.79 mmol) 및 폴리폼알데히드 (407.46 mg, 13.57 mmol)의 혼합물을 100℃로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (40 mL)로 세척하여 117-1 (200 mg, 628.56 μmol, 46.32% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 318.1 (M+1).

[1527] 단계 2: 117-2

[1528] 디옥산 (10 mL) 중 117-1 (200 mg, 628.56 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (191.54 mg, 754.27 μmol) 및 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (45.99 mg, 62.86 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20℃에서 아세트산칼륨 (185.07 mg, 1.89 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 (60 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 117-2 (200 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 365.2 (M+1).

[1529] 단계 3: 117-3

[1530] THF (4 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 117-2 (200 mg, 547.57 μmol)의 혼합물에 과산화수소 (1 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.5 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 117-3 (180 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 255.2 (M+1).

[1531] 단계 4: 117-4

[1532] MeCN (10 mL) 중 117-3 (180 mg, 705.08 μmol) 및 중간체 A (150 mg, 559.45 μmol)의 혼합물에 20℃에서 탄산세슘 (689.19 mg, 2.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 117-4 (80 mg, 180.79 μmol, 25.64% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 442.5 (M+1).

[1533] 단계 5: 화합물 117

[1534] HCl/디옥산 (4M, 4.00 mL) 중 117-4 (80 mg, 180.79 μmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 2-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 117 (15 mg, 38.62 μmol, 21.36% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 80 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H) ppm. MS: m/z = 343.0 (M+1, ESI +).

[1535] 하기 표 15의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 117의 실시예 77에 따라 제조하였다.

[1536] 표 15

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
118	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.66 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 390.71 (M+1).
119	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.74-4.67 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.4 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 405.3 (M+1).
120	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 1.49 (q, <i>J</i> = 4.0, 3.6 Hz, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 417.2 (M+1).
122	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 358.8 (M+1).
123	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 4H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 2.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 371.6 (M+1).
124	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 15.1, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 80.9 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz,

[1537]

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
	2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.92 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 405.57 (M+1).
125	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.78-4.67 (m, 4H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 371.6 (M+1).
126	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.15 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 371.6 (M+1).
127	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.68-1.49 (m, 8H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 397.6 (M+1).
128	MS: <i>m/z</i> = 415.5 (M+1).
129	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 81.1 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.74-4.67 (m, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.17 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.91-1.72 (m, 4H). MS: <i>m/z</i> = 357.00 (M+1).
130	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.28 (s, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.0 Hz, 4H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 359.2 (M+1).
131	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.80 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.76 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 377.5 (M+1).
132	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21

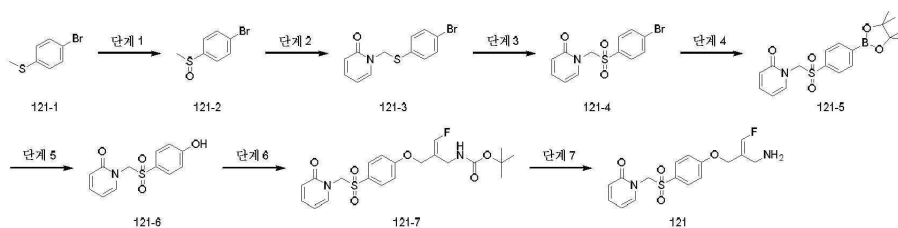
[1538]

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
	(d, <i>J</i> = 80.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 1.29 (s, 6H) ppm. MS: <i>m/z</i> = 387.5 (M+1).

[1539]

[1540]

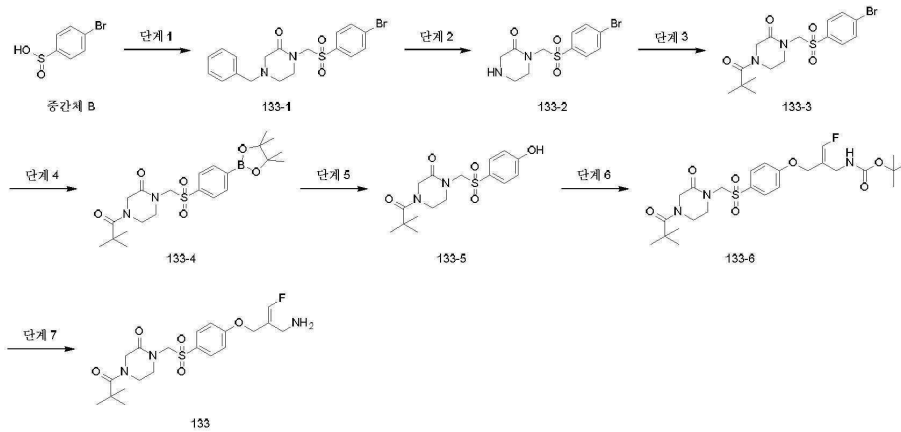
실시예 78: 화합물 121의 합성



[1541]

- [1542] 단계 1: 121-2
- [1543] DCM (50 mL) 중 121-1 (2 g, 9.85 mmol)의 혼합물에 20°C에서 m-CPBA (2.10 g, 10.34 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 아황산나트륨 (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-60%)에 의해 정제하여 121-2 (2.0 g, 9.13 mmol, 92.70% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 220 (M+1).
- [1544] 단계 2: 121-3
- [1545] DCM (20 mL) 중 121-2 (1.0 g, 4.56 mmol), 2-플루오로피리딘 (1.06 g, 10.95 mmol)의 혼합물에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.55 g, 5.48 mmol, 919.80 μL)을 -50°C에서 적가하였다. 반응 용액을 20°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (5 mL)로 켄칭하고, 약 10분 동안 격렬히 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고, DCM (15 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-40%)에 의해 정제하여 121-3 (980 mg, 3.31 mmol, 72.49% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 297 (M+1).
- [1546] 단계 3: 121-4
- [1547] DCM (25 mL) 중 121-3 (350 mg, 1.18 mmol)의 혼합물에 20°C에서 m-CPBA (839.70 mg, 4.14 mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 포화 수성 황산나트륨 (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL x 2) 및 염수 (15 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발기로 농축시켜 121-4 (370 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 328 (M+1).
- [1548] 단계 4: 121-5
- [1549] 디옥산 (10 mL) 중 121-4 (370 mg, 1.13 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (343.55 mg, 1.35 mmol) 및 아세트산칼륨 (331.94 mg, 3.38 mmol)의 혼합물에 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(82.49 mg, 112.74 μmol)을 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 마이크로웨이브 하에 120°C로 0.667시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류 물질을 DCM (15 mL) 중에 용해시키고, 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척한 다음, 유기 상을 회전 증발기로 농축시켜 121-5 (440 mg, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 376 (M+1).
- [1550] 단계 5: 121-6
- [1551] THF (10 mL) 중 121-5 (440 mg, 1.17 mmol), 아세테이트 산 (0.3 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 121-6 (350 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 264 (M-1).
- [1552] 단계 6: 121-7
- [1553] MeCN (30 mL) 중 121-6 (350 mg, 1.32 mmol), 중간체 A (100 mg, 372.96 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (364.56 mg, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 121-7 (180 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 453 (M+1).
- [1554] 단계 7: 화합물 121
- [1555] DCM (20 mL) 중 121-7 (180 mg, 397.79 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 121 (38 mg, 95.38 μmol, 23.98% 수율, HCO₂H 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.47 (td, J = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 81.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.39 (td, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 2.4 Hz, 2H) ppm. MS: m/z = 352.78 (M+1).

[1556] 실시예 79: 화합물 133의 합성



[1557]

[1558] 단계 1: 133-1

[1559] HCO₂H (20 mL) 중 4-벤질피페라진-2-온 (6.45 g, 33.93 mmol), 중간체 A (5 g, 22.62 mmol) 및 폴리포르말데히드 (2.04 g, 67.85 mmol)의 혼합물을 100°C로 가열하고, 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%)에 의해 정제하여 133-1 (5 g, 11.81 mmol, 52.22% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 423.3 (M+1).

[1560] 단계 2: 133-2

[1561] DCM (20 mL) 중 133-1 (5 g, 11.81 mmol)의 혼합물에 0°C에서 1-클로로에틸 카르보노클로리데이트 (3.38 g, 23.62 mmol, 2.58 mL)를 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서 MeOH (50 mL)를 첨가하고, 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1, v/v)에 의해 정제하여 133-2 (1 g, 3.0 mmol, 25.41% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 333.2 (M+1).

[1562] 단계 3: 133-3

[1563] DCM (10 mL) 중 133-2 (100 mg, 300.12 μmol), 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드 (72.37 mg, 600.24 μmol)의 혼합물에 0°C에서 TEA (91.11 mg, 900.36 μmol, 125.49 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 4:1, v/v)에 의해 정제하여 133-3 (100 mg, 239.63 μmol, 79.84% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 317.3 (M+1).

[1564] 단계 4: 133-4

[1565] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (5 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (91.28 mg, 359.44 μmol), 133-3 (100 mg, 239.63 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(17.53 mg, 23.96 μmol) 및 아세트산칼륨 (70.55 mg, 718.88 μmol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 피징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 133-4 (80 mg, 172.27 μmol, 71.89% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 464.3 (M+1).

[1566] 단계 5: 133-5

[1567] THF (1 mL) 및 아세트산 (0.25 mL) 중 133-4 (80 mg, 172.27 μmol)의 혼합물에 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.6 g)을 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 133-5 (0.5 g, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 354.4 (M+1).

[1568] 단계 6: 133-6

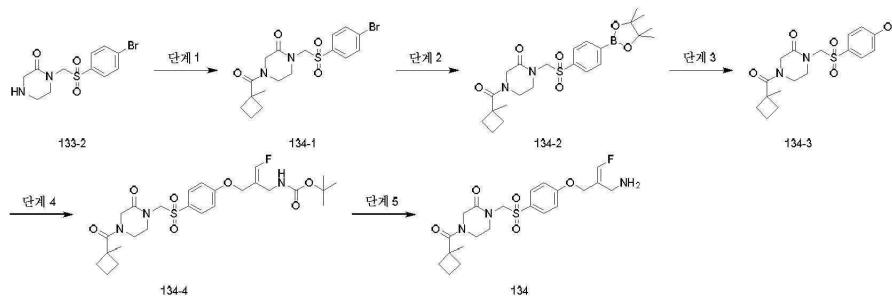
[1569] MeCN (50 mL) 중 133-6 (0.5 g, 1.41 mmol) 및 중간체 A (151.30 mg, 564.30 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산

세슘 (1.38 g, 4.23 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 133-6 (75 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 541.6 (M+1).

[1570] 단계 7: 화합물 133

[1571] HCl/디옥산 (4M, 3 mL) 중 133-6 (75 mg, 138.47 μ mol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μ m 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 133 (6 mg, 12.31 μ mol, 8.89% 수율, HCO₂H salt)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.70 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.29 (s, 9H) ppm. MS: m/z = 541.6 (M+1).

[1572] 실시예 80: 화합물 134의 합성



[1573]

[1574] 단계 1: 134-1

[1575] DCM (10 mL) 중 133-2 (120 mg, 360.14 μ mol), 1-메틸시클로부탄카르복실산 (49.33 mg, 432.17 μ mol) 및 TEA (109.33 mg, 1.08 mmol, 150.59 μ L)의 혼합물에 0°C에서 HATU (205.41 mg, 540.21 μ mol)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 12-50%, v/v)에 의해 정제하여 134-1 (100 mg, 232.92 μ mol, 64.67% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 429.3 (M+1).

[1576] 단계 2: 134-2

[1577] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (10 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (88.72 mg, 349.38 μ mol), 134-1 (100 mg, 232.92 μ mol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (17.04 mg, 23.29 μ mol) 및 아세트산칼륨 (68.58 mg, 698.77 μ mol)을 채웠다. 질소를 반응 용액 내로 버블링함으로써 산소를 피징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120°C에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0-100%)에 의해 정제하여 134-2 (60 mg, 125.95 μ mol, 54.07% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 476.3 (M+1).

[1578] 단계 3: 134-3

[1579] THF (1 mL) 및 아세트산 (0.25 mL) 중 134-2 (60 mg, 125.95 μ mol)의 혼합물에 과산화수소 (0.5 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.6 g)을 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 134-3 (0.5 g, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 366.4 (M+1).

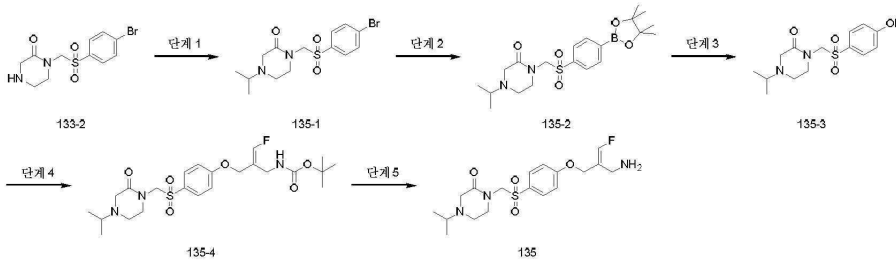
[1580] 단계 4: 134-4

[1581] MeCN (50 mL) 중 134-3 (0.5 g, 1.36 mmol) 및 중간체 A (146.34 mg, 545.81 μ mol)의 혼합물에 20°C에서 탄산 세슘 (1.33 g, 4.09 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 134-4 (90 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[1582] 단계 5: 화합물 134

[1583] HCl/디옥산 (4M, 3 mL) 중 134-4 (90 mg, 162.56 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-35% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 134 (9 mg, 18.02 μmol , 11.08% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.60-4.57 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.73 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.95-1.90(m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.43 (s, 3H) ppm. MS: m/z = 454.6 (M+1).

[1584] 실시예 81: 화합물 135의 합성



[1585]

[1586] 단계 1: 135-1

[1587] MeCN (10 mL) 중 2-아이오도프로판 (459.16 mg, 2.70 mmol, 270.09 μL), 133-2 (300 mg, 900.36 μmol)의 혼합물에 20°C에서 TEA (273.32 mg, 2.70 mmol, 376.48 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 20-50%, v/v)에 의해 정제하여 135-1 (100 mg, 266.47 μmol , 29.60% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 375.2 (M+1).

[1588] 단계 2: 135-2

[1589] 디옥산 (5 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (101.50 mg, 399.70 μmol), 135-1 (100 mg, 266.47 μmol) 및 비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(19.50 mg, 26.65 μmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 20°C에서 아세트산갈륨 (80.07 mg, 799.40 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 10-50%, v/v)에 의해 정제하여 135-2 (80 mg, 189.42 μmol , 71.09% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 422.3 (M+1).

[1590] 단계 3: 135-3

[1591] THF (2 mL) 및 아세테이트 산 (0.5 mL) 중 135-2 (80 mg, 189.42 μmol)의 혼합물에 과산화수소 (1 mL, 30% 농도)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 아황산나트륨 (0.3 g)을 혼합물에 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 135-3 (400 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 312.3 (M+1).

[1592] 단계 4: 135-4

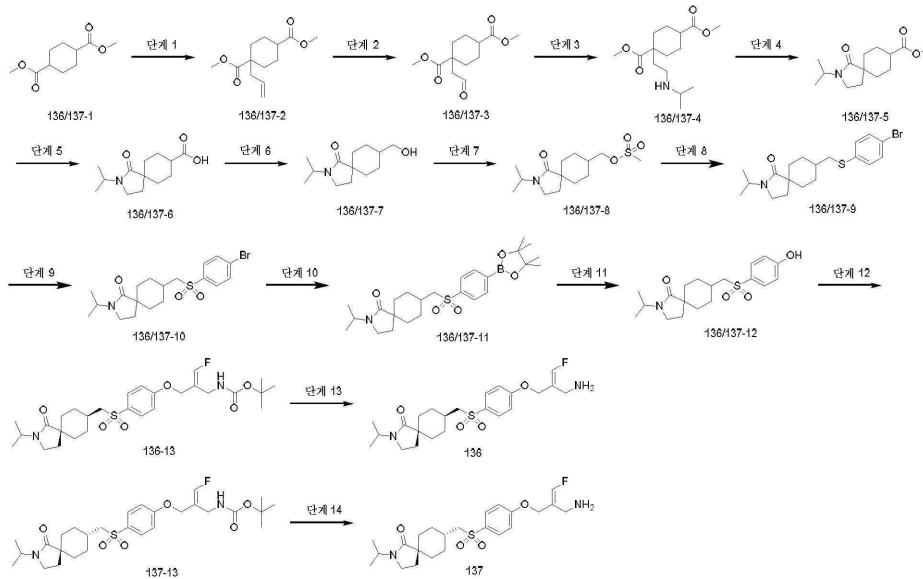
[1593] MeCN (20 mL) 중 135-3 (400 mg, 1.28 mmol) 및 중간체 A (137.33 mg, 512.19 μmol)의 혼합물에 20°C에서 탄산세슘 (834.41 mg, 2.56 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 여과하고, 농축시켜 135-4 (60 mg, 120.10 μmol , 9.38% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 499.5 (M+1).

[1594] 단계 5: 화합물 135

[1595] HCl/디옥산 (4M, 3 mL) 중 135-4 (60 mg, 120.10 μmol)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.1% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-30% B; GT: 15분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 135 (3 mg, 7.51 μmol , 6.25% 수율, HCO₂H 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.21 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.61

(d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.77 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.22-1.18 (d, J = 8.0 Hz, 6H) ppm. MS: m/z = 400.1 (M+1).

[1596] 실시예 82: 화합물 136 & 137의 합성



[1597]

[1598] 단계 1: 136/137-2

[1599] THF (30 mL) 중 N-이소프로필프로판-2-아민 (606.44 mg, 5.99 mmol, 844.62 μ L)의 혼합물에 부틸 리튬 (2.5M, 2.40 mL)을 N_2 분위기 하에 $-78^\circ C$ 에서 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반하고, $0^\circ C$ 로 가온하고, 추가로 1시간 동안 교반한 다음, $-78^\circ C$ 로 재냉각시켰다. 이어서 THF (2 mL) 중 136/137-1 (1 g, 4.99 mmol, 900.90 μ L)을 첨가하고, 반응 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 HMPA (671.22 mg, 3.75 mmol, 651.67 μ L) 및 3-아이오도프로프-1-엔 (1.01 g, 5.99 mmol, 547.12 μ L)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 용액을 $-78^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 드라이 아이스 조를 제거하고, 교반을 계속하여 반응 혼합물을 실온 ($\sim 25^\circ C$)으로 1시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 빙수 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)에 부었다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 조 136/137-2 (1.2 g, 4.99 mmol, 99.99% 수율)를 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.71-5.62 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H) ppm.

[1600] 단계 2: 136/137-3

[1601] 물 (15 mL) 및 2-프로판올 (30 mL) 중 136/137-2 (1.2 g, 4.99 mmol)의 혼합물에 물 (15 mL) 중 과아이오딘산 나트륨 (2.67 g, 12.48 mmol)의 수용액에 이어서 오스튬산칼륨(VI) 2수화물 (184.0 mg, 499.39 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 $25^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)에 부었다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 조 136/137-3 (0.9 g, 3.71 mmol, 74.39% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 243.1 (M+1).

[1602] 단계 3: 136/137-4

[1603] MeOH (30 mL) 중 136/137-3 (0.9 g, 3.71 mmol)의 혼합물에 프로판-2-아민 (263.50 mg, 4.46 mmol, 381.34 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 $25^\circ C$ 에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (350.17 mg, 5.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 $25^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)에 부었다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트:

0~ 20%, v/v)에 의해 정제하여 136/137-4 (1.2 g, 조 물질)를 수득하였다. MS: m/z = 286.2 (M+1).

[1604] 단계 4: 136/137-5

[1605] 메탄올 (20 mL) 중 136/137-4 (1.2 g, 4.20 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (1.16 g, 8.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 30%, v/v)에 의해 정제하여 136/137-5 (200 mg, 789.46 μ mol, 18.77% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 254.2 (M+1).

[1606] 단계 5: 136/137-6

[1607] 물 (5 mL) 및 THF (5 mL) 중 136/137-5 (200 mg, 789.46 μ mol)의 혼합물에 수산화리튬, 1수화물 (165.63 mg, 3.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 3hr 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물의 pH를 1M HCl을 사용하여 ~ 5로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 136/137-6 (180 mg, 752.16 μ mol, 95.28% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 240.2 (M+1).

[1608] 단계 6: 136/137-7

[1609] THF (5 mL) 중 136/137-6 (180 mg, 752.16 μ mol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 0°C에서 보란-테트라히드로푸란 착물 (1M, 1.13 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물에 MeOH (20 mL)를 0~ 25°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 회전 증발기로 농축시켜 136/137-7 (180 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 226.2 (M+1).

[1610] 단계 7: 136/137-8

[1611] DCM (15 mL) 중 조 136/137-7 (180 mg, 798.84 μ mol), 트리에틸아민 (242.50 mg, 2.40 mmol, 334.03 μ L)의 혼합물에 0°C에서 메탄술폰산 무수물 (208.74 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 136/137-8 (250 mg, 조 물질)을 수득하였다. MS: m/z = 304.2 (M+1).

[1612] 단계 8: 136/137-9

[1613] DMF (10 mL) 중 조 136/137-8 (250 mg, 823.95 μ mol), 탄산세슘 (671.15 mg, 2.06 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (68.39 mg, 411.97 μ mol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 4-브로모벤젠티올 (311.57 mg, 1.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 4시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하고, 유기 층을 염수 (50 mL x 4)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 25%, v/v)에 의해 정제하여 136/137-9 (200 mg, 504.56 μ mol, 61.24% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 396.1 (M+1).

[1614] 단계 9: 136/137-10

[1615] DCM (20 mL) 중 136/137-9 (200 mg, 504.56 μ mol) 및 m-CPBA (307.31 mg, 1.51 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (5 g)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액에 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (50 mL x 3), 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 35%, v/v)에 의해 정제하여 136/137-10 (190 mg, 443.53 μ mol, 87.90% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 428.1 (M+1).

[1616] 단계 10: 136/137-11

[1617] 디옥산 (5 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5-트리메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (127.69 mg, 532.23 μ mol), 136/137-10 (190 mg, 443.53 μ mol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(32.45 mg, 44.35 μ mol) 및 아세트산칼륨 (130.58 mg, 1.33 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 136/137-11 (250 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[1618] 단계 11: 136/137-12

[1619] THF (5 mL) 중 조 136/137-11 (250 mg, 525.82 μmol), 아세테이트 산 (630.98 μmol , 0.3 mL)의 혼합물에 20 °C에서 과산화수소 (330.0 mg, 2.91 mmol, 0.3 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 MeOH: 0~ 15%, v/v)에 의해 정제하여 136/137-12 (144 mg, 394.0 μmol , 74.93% 수율)를 수득하였다.

[1620] 단계 12: 136/137-13

[1621] 아세토니트릴 (8 mL) 중 136/137-12 (144 mg, 394.0 μmol), 중간체 A (114.09 mg, 425.52 μmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (108.91 mg, 787.99 μmol)을 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 정제용-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 136-13 (또는 137-13, 100 mg, 180.93 μmol , 45.92% 수율) 및 137-13 (또는 136-13, 50 mg, 90.47 μmol , 22.96% 수율)을 수득하였다. MS: m/z = 497.2 (M+1-56).

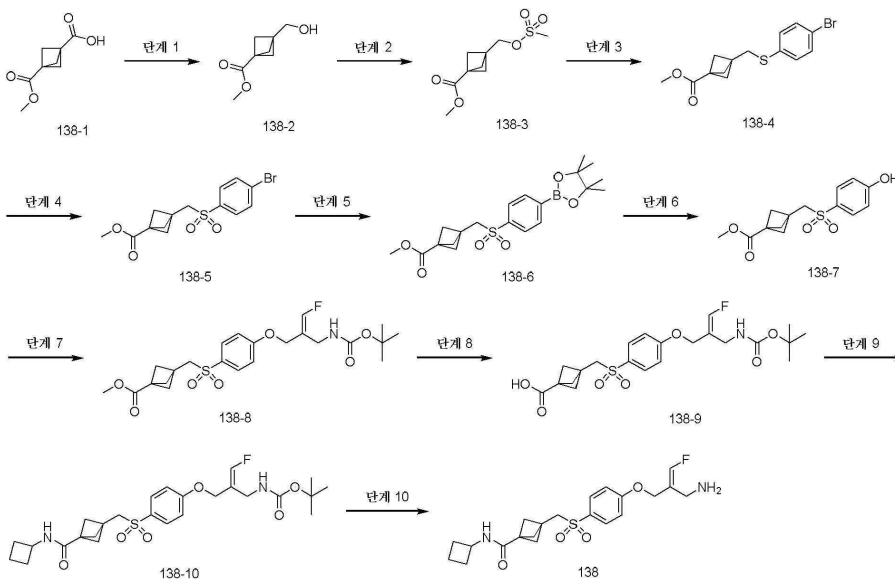
[1622] 단계 13: 화합물 136 또는 137

[1623] DCM (5 mL) 중 136-13 (또는 137-13, 100 mg, 180.93 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (3 mL)로 15분 동안 슬러리화하고, 여과하였다. 고체를 동결건조 (물: 아세토니트릴 = 4:1, 20 mL)에 의해 건조시켜 화합물 136 또는 화합물 137 (68.1 mg, 139.04 μmol , 76.85% 수율, HCl 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 4H), 2.12 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 1.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: m/z = 453.3 (M+1).

[1624] 단계 14: 화합물 137 또는 136

[1625] DCM (5 mL) 중 137-13 (또는 136-13, 50 mg, 90.47 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 2.0 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (3 mL)로 15분 동안 슬러리화하고, 여과하였다. 고체를 동결건조 (물: 아세토니트릴 = 4:1, 20 mL)에 의해 건조시켜 화합물 137 또는 화합물 136 (32 mg, 65.43 μmol , 72.3% 수율, HCl 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.92-7.86 (m, 2H), 7.28 (s, J = 80.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.74 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.85 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm. MS: m/z = 453.2 (M+1).

[1626] 실시예 83: 화합물 138의 합성



[1627]

- [1628] 단계 1: 138-2
- [1629] THF (20 mL) 중 138-1 (1 g, 5.88 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 0℃에서 보란-테트라히드로푸란 착물 (1M, 17.63 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물에 MeOH (20 mL)를 0~ 25℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온 (~ 25℃)에서 0.5시간 동안 교반하고, 회전 증발기로 농축시켜 조 138-2 (900 mg, 5.76 mmol, 98.06% 수율)를 수득하였다.
- [1630] 단계 2: 138-3
- [1631] DCM (20 mL) 중 138-2 (900 mg, 5.76 mmol), 트리에틸아민 (1.75 g, 17.29 mmol, 2.41 mL)의 혼합물에 0℃에서 메탄술폰산 무수물 (1.51 g, 8.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 40%, v/v)에 의해 정제하여 138-3 (1.25 g, 5.34 mmol, 92.59% 수율)을 수득하였다.
- [1632] 단계 3: 138-4
- [1633] DMF (10 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (2.52 g, 13.34 mmol), 탄산세슘 (5.22 g, 16.01 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (442.87 mg, 2.67 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 138-3 (1.25 g, 5.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 H₂O (50 mL)를 첨가하고, 유기 층을 염수 (50 mL x 4)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 조 물질로 농축시키고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트, 0~ 15%)에 의해 정제하여 138-4 (1.2 g, 3.67 mmol, 68.73% 수율)를 수득하였다.
- [1634] 단계 4: 138-5
- [1635] DCM (20 mL) 중 138-4 (1.2 g, 3.67 mmol) 및 m-CPBA (2.23 g, 11.00 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (5 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액에 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (50 mL x 3), 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 40%)에 의해 정제하여 138-5 (920 mg, 2.56 mmol, 69.84% 수율)를 수득하였다.
- [1636] 단계 5: 138-6
- [1637] 30 mL 마이크로웨이브 반응 튜브에 디옥산 (10 mL) 중 138-5 (920 mg, 2.56 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (780.40 mg, 3.07 mmol), 비스(디페닐포스 피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(187.39 mg, 256.10 μmol) 및 아세트산칼륨 (754.01 mg, 7.68 mmol)을 채웠다. N₂를 반응 용액 내로 버블링함으로써 O₂를 퍼징한 후, 튜브를 밀봉하고, 바이오타지 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 0.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 138-6 (1.5 g, 조 물질)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 직접 추가 정제 없이 사용하였다.
- [1638] 단계 6: 138-7
- [1639] THF (3 mL) 중 조 138-6 (1.5 g, 3.69 mmol) 및 아세테이트 산 (3.69 mmol, 0.4 mL)의 혼합물에 20℃에서 과산화수소 (440.0 mg, 3.88 mmol, 0.4 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 65%)에 의해 정제하여 138-7 (600 mg, 2.02 mmol, 54.84% 수율)을 수득하였다.
- [1640] 단계 7: 138-8
- [1641] 아세트니트릴 (5 mL) 중 138-7 (600 mg, 2.02 mmol), 중간체 A (651.45 mg, 2.43 mmol)의 혼합물에 20℃에서 탄산세슘 (1.32 g, 4.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 45%, v/v)에 의해 정제하여 138-8 (430 mg, 889.26 μmol, 43.92% 수율)을 수득하였다.
- [1642] 단계 8: 138-9
- [1643] 물 (6 mL) 및 THF (6 mL) 중 138-8 (430 mg, 889.26 μmol)의 혼합물에 수산화리튬 1수화물 (373.13 mg, 8.89

mmol)을 20℃에서 첨가하였다. 반응 용액을 55℃로 가열하고, 8시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물의 pH를 1M HCl을 사용하여 ~ 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 138-9 (350 mg, 745.44 μmol, 83.83% 수율)를 수득하였다.

[1644] 단계 9: 138-10

[1645] DCM (10 mL) 중 시클로부탄아민 (63.62 mg, 894.52 μmol, 76.37 μL), 138-9 (350 mg, 745.44 μmol)의 혼합물에 25℃에서 HATU (340.13 mg, 894.52 μmol) 및 트리에틸아민 (226.29 mg, 2.24 mmol, 311.7 μL)을 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 100%, v/v)에 의해 정제하여 138-10 (300 mg, 574.02 μmol, 77.0% 수율)을 수득하였다.

[1646] 단계 10: 화합물 138

[1647] 138-10 (300 mg, 574.02 μmol) 및 염산/디옥산 (4M, 1 mL)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, CH₃CN (6 mL) 중에 슬러리화하고, 여과하였다. 케이크를 물 중에 용해시키고, 동결건조시켜 화합물 138 (147.9 mg, 322.24 μmol, 56.14% 수율, HCl 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.92-7.85 (m, 2H), 7.28 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 8H), 1.75-1.62 (m, 2H) ppm. MS: m/z = 423.3 (M+1).

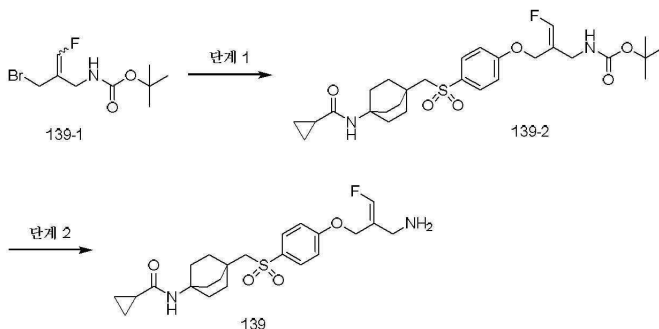
[1648] 하기 표 16의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물을 화합물 138의 실시예 83에 따라 제조하였다(중간체 A 대신에 139-1 사용).

[1649] 표 16

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
140	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.64 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 14H) ppm. MS: m/z = 465.3 (M+1).
141	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.63 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.78-1.74 (m, 12H), 1.32 (s, 9H) ppm. MS: m/z = 467.3 (M+1).

[1650]

[1651] 실시예 84: 화합물 139의 합성



[1652]

[1653] 단계 1: 139-2

[1654] 아세토니트릴 (10 mL) 중 76-3 (60 mg, 165.08 μmol), 139-1 (57.54 mg, 214.60 μmol, Z/E = 1/1, 관련 기술

분야에 공지된 방법, 예컨대 W02013/163675 A1에 기재된 방법에 따라 합성됨)의 혼합물에 25℃에서 탄산세슘 (161.36 mg, 495.24 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:2)에 의해 정제하여 139-2 (32 mg, 58.11 μmol, 35.2% 수율)를 수득하였다.

[1655] 단계 2: 화합물 139

[1656] 디클로로메탄 (10 mL) 중 139-2 (32 mg, 58.11 μmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4M, 1 mL)을 25℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.2% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-75% B; GT: 18분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 139 (15.3 mg, 33.96 μmol, 58.44% 수율, HCOOH 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.68 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.98-1.87 (m, 6H), 1.84-1.74 (m, 6H), 1.53 (td, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 0.75 (dt, J = 4.7, 3.0 Hz, 2H), 0.70 - 0.63 (m, 2H) ppm. MS: m/z = 451.2 (M+1).

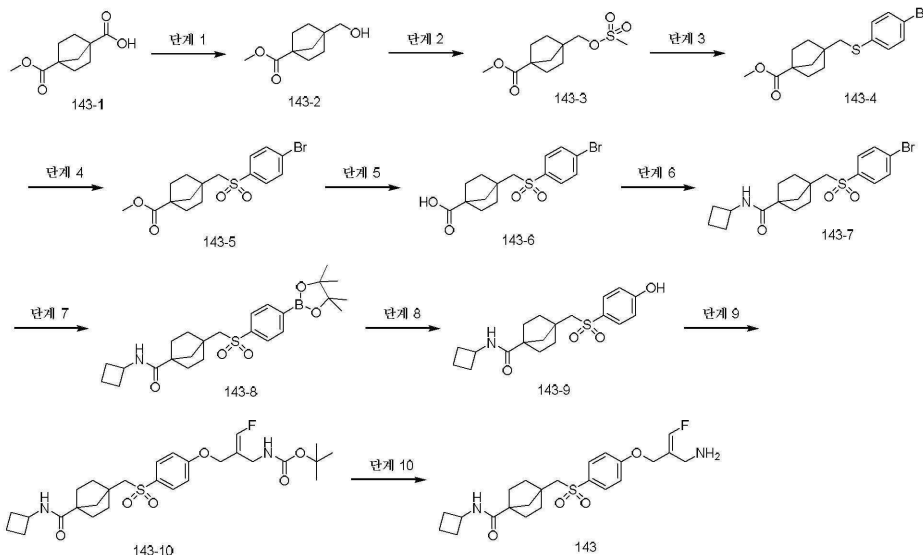
[1657] 하기 표 17의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 139의 실시예 84에 따라 제조하였다.

[1658] 표 17

화합물 번호	¹ H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
142	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.92 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.93-1.88 (m, 6H), 1.81-1.74 (m, 6H), 1.14 (s, 9H) ppm. MS: m/z = 467.3 (M+1).

[1659]

[1660] 실시예 85: 화합물 143의 합성



[1661]

[1662] 단계 1: 143-2

[1663] THF (10 mL) 중 143-1 (480 mg, 2.42 mmol)의 혼합물에 질소 분위기 하에 0℃에서 보란-테트라히드로푸란 착물 (1M, 3.63 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 MeOH (20 mL)를 0~ 25℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온 (~ 25℃)에서 0.5시간 동안 교반하고, 회전 증발기로 농축시켜 조 143-2 (450 mg)를 수득하였다.

[1664] 단계 2: 143-3

- [1665] DCM (15 mL) 중 조 143-2 (450 mg, 2.44 mmol), 트리에틸아민 (741.49 mg, 7.33 mmol, 1.02 mL)의 혼합물에 0 °C에서 메탄술폰산 무수물 (638.24 mg, 3.66 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 회전 증발기로 농축시켜 143-3 (660 mg, 조 물질)을 수득하였다.
- [1666] 단계 3: 143-4
- [1667] DMF (10 mL) 중 4-브로모벤젠티올 (951.41 mg, 5.03 mmol), 탄산세슘 (2.05 g, 6.29 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (208.83 mg, 1.26 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 조 143-3 (660 mg, 2.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 4시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 H₂O (50 mL)를 첨가하고, 유기 층을 염수 (50 mL x 4)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축시키고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 8%, v/v)에 의해 정제하여 143-4 (540 mg, 1.52 mmol, 60.41% 수율)를 수득하였다.
- [1668] 단계 4: 143-5
- [1669] DCM (20 mL) 중 143-4 (540 mg, 1.52 mmol) 및 m-CPBA (925.72 mg, 4.56 mmol, 85% 순도)의 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ (5 g)를 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서 용액에 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 수성 NaHCO₃ (50 mL x 3), 염수 (50 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 20%, v/v)에 의해 정제하여 143-5 (530 mg, 1.37 mmol, 90.04% 수율)를 수득하였다.
- [1670] 단계 5: 143-6
- [1671] THF (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 143-5 (530 mg, 1.37 mmol)의 혼합물에 수산화리튬 1수화물 (574.22 mg, 13.68 mmol)을 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 55°C에서 8시간 동안 가열하였다. 이어서 혼합물의 pH를 1M HCl을 사용하여 ~ 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 143-6 (500 mg, 1.34 mmol, 97.88% 수율)을 수득하였다.
- [1672] 단계 6: 143-7
- [1673] 143-6 (200 mg, 535.82 μmol), 디이소프로필에틸아민 (138.50 mg, 1.07 mmol, 186.66 μL), HATU (244.48 mg, 642.98 μmol), 시클로부탄아민 (57.16 mg, 803.73 μmol, 68.62 μL) 및 DCM (20 mL)의 혼합물을 20°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 회전 증발기로 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 60%, v/v)에 의해 정제하여 143-7 (200 mg, 469.08 μmol, 87.54% 수율)을 수득하였다.
- [1674] 단계 7: 143-8
- [1675] 디옥산 (5 mL) 중 143-7 (200 mg, 469.08 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (142.94 mg, 562.90 μmol), 비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (34.32 mg, 46.91 μmol) 및 아세트산칼륨 (138.11 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 143-8 (240 mg, 조 물질)을 수득하였다.
- [1676] 단계 8: 143-9
- [1677] THF (5 mL) 중 143-8 (240 mg, 506.94 μmol) 및 아세테이트 산 (608.32 μmol, 0.2 mL)의 혼합물에 20°C에서 과산화수소 (220.0 mg, 1.94 mmol, 0.2 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 MeOH: 0~ 15%, v/v)에 의해 정제하여 143-9 (150 mg, 412.69 μmol, 81.41% 수율)를 수득하였다.
- [1678] 단계 9: 143-10
- [1679] 아세토니트릴 (8 mL) 중 143-9 (150 mg, 412.69 μmol), 중간체 A (119.50 mg, 445.70 μmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (114.08 mg, 825.38 μmol)을 20°C에서 첨가하였다. 반응 용액을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중

에틸 아세테이트: 0~ 70%, v/v)에 의해 정제하여 143-10 (170 mg, 308.71 μmol , 74.80% 수율)을 수득하였다.

[1680] 단계 10: 화합물 143

[1681] DCM (5 mL) 중 143-10 (170 mg, 308.71 μmol)의 용액에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 2 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (3 mL)로 15분 동안 슬러리화하고, 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 오일 펌프에 의해 8시간 동안 45°C에서 건조시켜 화합물 143 (150 mg, 307.99 μmol , 99.77% 수율, HCl 염)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94-7.84 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.74 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.88-1.57 (m, 12H) ppm. MS: m/z = 451.2 (M+1).

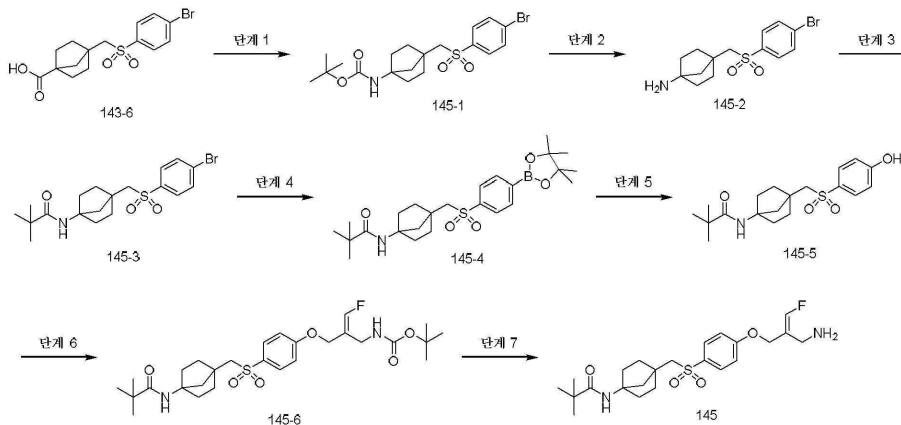
[1682] 하기 표 18의 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물은 화합물 143의 실시예 85에 따라 제조하였다.

[1683] 표 18

화합물 번호	^1H NMR 및/또는 LC/MS 데이터
144	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.74-1.48 (m, 8H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm. MS: m/z = 427.3 (M+H). (시스 및 트랜스 혼합물)

[1684]

[1685] 실시예 86: 화합물 145의 합성



[1686]

[1687] 단계 1: 145-1

[1688] 톨루엔 (5 mL) 및 t-BuOH (0.2 mL) 중 143-6 (300 mg, 803.73 μmol)의 용액에 질소 분위기 하에 20°C에서 트리에틸아민 (105.73 mg, 1.04 mmol, 145.63 μL) 및 DPPA (254.11 mg, 1.04 mmol, 198.52 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 70°C로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 20%, v/v)에 의해 정제하여 145-1 (200 mg, 450.06 μmol , 56.0% 수율)을 수득하였다. MS: m/z =388.2 (M+1-56).

[1689] 단계 2: 145-2

[1690] DCM (10 mL) 중 145-1 (200 mg, 450.06 μmol)의 혼합물에 20°C에서 HCl/디옥산 (4M, 4 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 145-2 (180 mg, 조 물질, HCl 염)를 수득하였다. MS: m/z =344.2 (M+1).

[1691] 단계 3: 145-3

[1692] DCM (10 mL) 중 145-2 (180 mg, 472.78 μmol , HCl 염) 및 트리에틸아민 (143.52 mg, 1.42 mmol, 197.69 μL)의 혼합물에 25°C에서 2,2-디메틸프로판노일 클로라이드 (114.01 mg, 945.56 μmol , 115.75 μL)를

첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 45%, v/v)에 의해 정제하여 145-3 (170 mg, 396.84 μmol, 83.94% 수율)을 수득하였다.

[1693] 단계 4: 145-4

[1694] 디옥산 (8 mL) 중 145-3 (170 mg, 396.84 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (120.93 mg, 476.21 μmol), 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)(29.04 mg, 39.68 μmol) 및 아세트산칼륨 (116.84 mg, 1.19 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 145-4 (200 mg, 조 물질)를 수득하였다.

[1695] 단계 5: 145-5

[1696] THF (5 mL) 중 145-4 (200 mg, 420.66 μmol) 및 아세트산 (504.79 μmol, 0.2 mL)의 혼합물에 20℃에서 과산화수소 (220.0 mg, 1.94 mmol, 0.2 mL, 30% 순도)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 MeOH: 0~ 15%, v/v)에 의해 정제하여 145-5 (110 mg, 300.97 μmol, 71.55% 수율)를 수득하였다. MS: m/z = 366.2 (M+1).

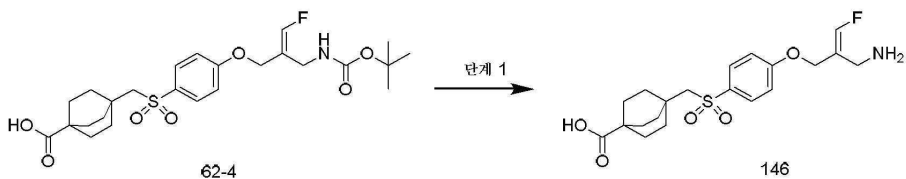
[1697] 단계 6: 145-6

[1698] 아세토니트릴 (8 mL) 중 145-5 (110 mg, 300.97 μmol), 중간체 A (87.15 mg, 325.05 μmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (83.19 mg, 601.94 μmol)을 20℃에서 첨가하였다. 반응 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0~ 70%, v/v)에 의해 정제하여 145-6 (20 mg, 36.19 μmol, 12.02% 수율)을 수득하였다.

[1699] 단계 7: 화합물 145

[1700] DCM (5 mL) 중 145-6 (20 mg, 36.19 μmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl/디옥산 (4M, 266.67 μL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 아세토니트릴 (3 mL)로 15분 동안 슬러리화하고, 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 오일 펌프에 의해 8시간 동안 45℃에서 건조시켜 화합물 145 (2.1 mg, 4.29 μmol, 11.87% 수율, HCl 염)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.93-7.86 (m, 2H), 7.27 (d, J = 80.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.86-1.73 (m, 8H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.15 (s, 9H) ppm. MS: m/z = 453.3 (M+1).

[1701] 실시예 87: 화합물 146의 합성



[1702] 단계 1: 화합물 146

[1704] DCM (5 mL) 중 62-4 (150 mg, 293.20 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (1 mL, 4M)을 25℃에서 첨가하고, 18시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지@ 정제용 C18 5 μm 19 x 150 mm; A: 0.2% HCO₂H 물, B: 아세토니트릴; 구배: 5-60% B; GT: 18분; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 146 (33 mg, 80.20 μmol, 27.35% 수율, HCOOH 염)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.14 (d, J = 84.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.61 (s, 2H) 2.30 (s, 2H), 1.93 (q, J = 7.2, 6.6 Hz, 4H), 1.55 (d, J = 3.9 Hz, 8H) ppm. MS: m/z = 412.3 (M+1).

[1705] 실시예 88: SSAO 활성 검정

[1706] 재조합 hSSAO, hMAO-A 및 hMAO-B 이소형의 아민 옥시다제 활성을 MAO-글로 검정 키트 (프로메가, V1402)를 사용

하여 측정한다. 10 nL 시험 화합물 (비히클로서 DMSO 함유, hSSAO, hMAO-A 및 hMAO-B에 대해 0.1% v/v)을 에코(Echo)에 의해 검정 플레이트에 첨가하고, 5 µL의 효소와 함께 실온에서 30분 동안 사전-인큐베이션한 후, 5 µL의 발광원성 기질을 첨가하였다. 기질 농도는 인간 재조합 SSAO에 대해 40 µM, 인간 재조합 MAO-A에 대해 40 µM, 및 인간 재조합 MAO-B에 대해 4 µM이다. hSSAO 및 hMAO-A 검정을 키트 내의 MAO-A 반응 완충제 중에서 수행하고, MAO-B 검정을 MAO-B 반응 완충제 중에서 수행하였다. 기질의 산화를 1시간 동안 수행한 후, 제조사의 프로토콜에 따라 검출 시약을 첨가하였다. 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 4-파라미터 비-선형 회귀 루틴을 사용하여 용량 반응 곡선에 피팅함으로써 계산하였다. 표 19에 제시된 바와 같이, 화합물은 강력한 hSSAO 억제를 나타낸다 ("A"는 >0 nM 및 ≤20 nM을 의미하고; "B"는 >20 nM 및 ≤100 nM을 의미하고; "C"는 >100 nM 및 ≤500 nM을 의미하고, "D"는 >500 nM을 의미함).

[1707] 표 19: 본 출원의 화합물의 SSAO 활성

화합물 번호.	SSAO 활성 (IC ₅₀ , nM)
BI 1467335 (PXS-4728A)	A
1	A
2	B
3 또는 4	B
4 또는 3	B
5	A
6	B
7	A
8	B
9	A
10	B
11	B
12	B
13	B
14	B
15	A
16	B
17	B
18	A
19	A
20	A
21 또는 22	B
22 또는 21	B
23 또는 24	B
24 또는 23	A
25	B
26	B
27	B
28	A
29	B
30	A

[1708]

31	B
32	B
33	B
34	B
35	B
36	B
37	A
38	A
39	A
40	B
41	B
42	B
43	C
44	B
45	B
46	B
47	C
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	C
59	B
60	B
61	A
62	B
63	B
64	A
65	A
66	A
67	A

[1709]

68	A
69	A
70	B
71	A
72	A
73	B
74	B
75	A
76	A
77	A
78	B
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	B
86	A
87	A
88	A
89	C
90	A
91	A
92	A
93 또는 94	D
94 또는 93	B
95	C
96	A
97	B
98	B
99	B
100	B
101	B
102	A
103	B
104 또는 105	B

[1710]

105 또는 104	B
106	B
107	A
108	B
109 또는 110	B
110 또는 109	B
111	B
112 또는 113	B
113 또는 112	A
114	B
115	B
116	B
117	C
118	B
119	B
120	B
121	B
122	B
123	B
124	B
125	B
126	C
127	C
128	C
129	B
130	B
131	B
132	B
133	C
134	C
135	B
136 또는 137	B
137 또는 136	B
138	B
139	A
140	A
141	B
142	A
143	B
144	B
145	B
146	B

[1711]

[1712] 실시예 89: 뇌 K_{puu} 검정

[1713] 뇌 K_{puu} 검정은 혈액-뇌-장벽 (BBB) 검정 및 단백질 결합 검정으로 구성되며, 이는 ICR 마우스에서 수행된다. 단백질 결합 검정을 96-웰 플레이트에서 뇌 용해물 및 혈장에 대한 평형 투석을 사용하여 수행하여 각각 f_{u(뇌)}} 및 f_{u(혈장)}}를 계산하였다. BBB 검정을 마우스에서 1 mg/kg IV 투여량으로 수행하였다. 투여 5분 후에 혈장 및 뇌 샘플을 수집하여 화합물 농도 (C_{혈장}} 및 C_{뇌}})를 분석하였다. 시험 화합물의 K_{puu} 값을 하기 방정식에 의해 계산하였다:

$$K_{puu} = \frac{C_{뇌}}{C_{혈장}} \times \frac{f_{u(뇌)}}{f_{u(혈장)}} \quad (1)$$

[1714]

[1715] 표 20에 제시된 바와 같이, 본 출원의 화합물은 hMAO-A 또는 hMAO-B에 비해 hSSAO에 대해 선택적이다 ("A"는 <10 μM을 의미하고; "B"는 ≥10 및 ≤ 30 μM을 의미하고; "C"는 >30 μM을 의미함). 또한, 표 21의 결과는

화합물이 뇌 투과성이 불량함을 입증한다.

[1716] 표 20: 본 출원의 대표적인 화합물의 MAO-A 및 MAO-B 활성

화합물 번호.	MAO-A 활성 (IC ₅₀ , μM)	MAO-B 활성 (IC ₅₀ , μM)
BI 1467335 (PXS-4728A)	C	A
1	C	A
2	C	A
3 또는 4	C	B
4 또는 3	C	B
5	C	A
6	A	A
7	A	A
8	B	A
9	A	A
10	C	A
11	C	A
12	B	A

[1717]

13	B	B
14	B	B
15	A	A
16	C	C
17	C	B
18	C	B
19	B	A
20	B	B
21 또는 22	B	A
22 또는 21	B	A
23 또는 24	C	A
24 또는 23	C	A
25	C	A
26	C	A
27	C	C
28	C	B
29	C	C
30	C	B
31	C	A
32	C	C

[1718]

33	C	A
34	C	A
35	C	B
36	C	A
37	C	C
38	A	A
39	A	A
40	B	A
41	C	C
42	C	C
43	B	B
44	C	C
45	C	A
46	C	C
47	C	C
48	C	C
49	C	C
50	C	C
51	C	C
52	C	A

[1719]

53	C	C
54	C	C
55	C	B
56	C	B
57	B	A
58	C	C
59	C	C
60	C	C
61	C	B
62	C	B
63	C	C
64	C	B
65	C	B
66	C	B
67	C	C
68	C	C
69	C	B
70	C	B
71	C	B
72	C	C

[1720]

73	C	C
74	C	C
75	C	B
76	C	B
77	C	C
78	C	C
79	C	C
80	C	B
81	C	C
82	C	C
83	C	B
84	C	B
85	C	B
86	C	A
87	C	A
88	C	A
89	C	B
90	C	B
91	C	B
92	C	B

[1721]

93 또는 94	C	C
94 또는 93	C	C
95	C	C
96	C	B
97	C	C
98	C	B
99	B	C
100	B	C
101	C	A
102	C	A
103	C	A
104 또는 105	C	C
105 또는 104	C	C
106	C	C
107	C	A
108	C	A
109 또는 110	C	A
110 또는 109	C	A
111	C	B
112 또는 113	C	C

[1722]

113 또는 112	C	C
114	C	C
115	C	C
116	C	C
117	C	C
118	A	A
119	B	C
120	C	C
121	C	A
122	C	A
123	C	C
124	C	C
125	C	A
126	C	B
127	C	A
128	C	C
129	C	B
130	C	C
131	C	C
132	C	A

[1723]

133	B	A
134	B	A
135	C	C
136 또는 137	C	C
137 또는 136	C	C
138	C	A
139	C	A
140	C	C
141	C	C
142	C	C
143	C	A
144	C	A
145	A	B
146	C	C

[1724]

[1725]

표 21: 본 출원의 대표적인 화합물의 뇌 Kpuu 값 (t = 5분)

화합물 번호.	Kpuu (마우스, t = 5 분)
BI 1467335 (PXS-4728A)	0.23
44	0.025
62	0.034
65	0.018
70	0.010
91	0.077

[1726]

[1727]

등가물

[1728]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험만으로도 본원에 구체적으로 기재된 구체적 실시양태에 대한 수많은 등가물을 인지하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물들은 하기 청구범위의 영역에 포괄되는 것으로 의도된다.