



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0033749
(43) 공개일자 2016년03월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/34* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/34 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7004147
 (22) 출원일자(국제) 2014년07월14일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2016년02월17일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/065004
 (87) 국제공개번호 WO 2015/007669
 국제공개일자 2015년01월22일
- (30) 우선권주장
 13176929.1 2013년07월17일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
- (72) 발명자
힘멜스바흐 프랑크
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
랑코프 엘케
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

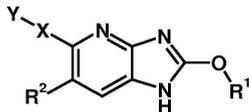
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 아자벤즈이미다졸 유도체**

(57) 요약

본 발명은, 가치있는 약리학적 성질들을 가지며, 특히 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)에 결합하여 이의 활성을 조절하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

그룹 R¹, R², X 및 Y는 제1항에서와 같이 정의된다.

상기 화합물은 이러한 수용체에 의해 영향을 받을 수 있는 질환, 예를 들면, 대사 질환, 특히 2형 당뇨병의 치료 및 예방에 적합하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/541 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 493/04 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

바그너 홀거

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

레데만 노르베르트

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎬 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

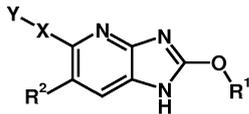
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 C₃₋₁₀-사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 C₃₋₁₀-사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 둘 다는 HO-, NC-, HO₂C-, HO₂C-H₂C-, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-O-, 및 HO-C₁₋₄-알킬-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

여기서, 상기 헤테로사이클릴은 5 내지 10개의 환 구성원 원자들을 갖는 포화 모노-, 바이- 또는 스피로사이클릭 환 시스템을 나타내고, 상기 5 내지 10개의 환 구성원 원자들 중 인접하지 않은 1 또는 2개의 환 구성원은 O 원자이고;

R²는 F, Cl, Br, C₁₋₄-알킬, 및 C₁₋₄-알킬-O-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

여기서, 임의의 알킬 그룹 및 서브그룹(subgroup)은 1개 이상의 F 원자들로 임의로 치환되고;

X는 결합, 2가 헤테로사이클릴 그룹, 아릴렌, 및 헤테로아릴렌 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

여기서, 상기 헤테로사이클릴은 1 또는 2개의 N 원자들을 함유하고 F, C₁₋₄-알킬 및 C₁₋₄-알킬-O-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는, 포화 모노사이클릭 5 내지 7원 환 시스템을 나타내고,

여기서, 상기 아릴렌 및 헤테로아릴렌 그룹은 F, Cl, Br, I, NC-, HO-, HO₂C-, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-O-, F₃C-, 및 F₃CO-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

Y는 C₅₋₇-사이클로알킬, C₅₋₇-사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 그룹은 R^SR^{S'}(O=)S=N-, R^SR^{S'}(O=)S=N-C₁₋₃-알킬-, R^SR^{S'}(O=)S=N-C(=O)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-C₁₋₃-알킬-, 및 R^SR^{S'}(R^N-N)=S=N-으로부터 선택된 그룹으로 강제적(mandatorily)으로 치환되고,

여기서, 상기 C₅₋₇-사이클로알킬, C₅₋₇-사이클로알케닐, 및 헤테로사이클릴 그룹은 F, C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 F, Cl, Br, I, NC-, HO-, HO₂C-, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-O-, F₃C-, 및 F₃CO-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

여기서, R^N은 H, NC-, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-C(=O)-, C₁₋₄-알킬-O-C(=O)-, C₃₋₇-사이클로알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, C₃₋₇-사이클로알킬-C(=O)-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-CH₂-, 헤테로사이클릴-C(=O)-, 아릴, 아릴-C₁₋₃-알킬-, 아릴-C(=O)-, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₃-알킬-, 및 헤테로아릴-C(=O)-로부터 선택되고, R^{N'}는 H, NC-, C₁₋₄-알킬-, 아릴, 아릴-C₁₋₃-알킬-, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₃-알킬-로부터 선택되고,

여기서, 임의의 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 그룹은 F, C₁₋₃-알킬-O-, (C₁₋₃-알킬)₂-N-, HO₂C-, C₁₋₃-알

킬-C(=O)-, 및 C₁₋₃-알킬-S(=O)₂-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

여기서, 임의의 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 F, Cl, Br, I, HO-, NC-, HO₂C-, C₁₋₃-알킬, C₁₋₃-알킬-O-, H₂N-, C₁₋₃-알킬-NH-, (C₁₋₃-알킬)₂-N-, 및 C₁₋₃-알킬-S(=O)₂-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

여기서, R^{N'}는 H, NC-, C₁₋₄-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬, 아릴-C₁₋₃-알킬-, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₃-알킬-로부터 선택되고,

여기서, 임의의 알킬 및 사이클로알킬은 F, C₁₋₃-알킬-O-, (C₁₋₃-알킬)₂-N-, HO₂C-, C₁₋₃-알킬-C(=O)-, 및 C₁₋₃-알킬-S(=O)₂-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

여기서, 임의의 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 F, Cl, Br, I, HO-, NC-, HO₂C-, C₁₋₃-알킬, C₁₋₃-알킬-O-, H₂N-, C₁₋₃-알킬-NH-, (C₁₋₃-알킬)₂-N-, 및 C₁₋₃-알킬-S(=O)₂-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

여기서, R^S 및 R^{S'}는 C₁₋₄-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₃-알킬-, 아릴, 아릴-CH₂-, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴-C₁₋₃-알킬-로부터 독립적으로 선택되고,

여기서, 임의의 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 그룹은 C₁₋₃-알킬-O-, (C₁₋₃-알킬)₂-N-, HO₂C-, C₁₋₃-알킬-C(=O)-, 및 C₁₋₃-알킬-S(=O)₂-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

여기서, 임의의 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 F, Cl, Br, I, HO-, NC-, C₁₋₃-알킬, C₁₋₃-알킬-O-, H₂N-, C₁₋₃-알킬-NH-, (C₁₋₃-알킬)₂-N-, 및 C₁₋₃-알킬-S(=O)₂-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되거나, 또는

R^S와 R^{S'}는, 이들 그룹이 부착된 S-원자와 함께, -NR^{N''}- 및 O로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 함유하고 F, HO-, C₁₋₃-알킬, C₁₋₃-알킬-O-, H₂N-, C₁₋₃-알킬-NH-, (C₁₋₃-알킬)₂-N-, 및 C₁₋₃-알킬-S(=O)₂-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 5 내지 7원 포화 모노사이클릭 환 시스템을 형성하고,

여기서, R^{N''}는 H, H₃C-, H₅C₂-, 및 사이클로프로필로부터 선택되거나; 또는

-S(=O)(=N-R^{N''})- 그룹을 함유하고 F, HO-, NC-, C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴 그룹이고,

여기서, R^N은 상기 언급된 바와 같이 정의되고;

여기서, 상기 언급된 임의의 헤테로사이클릴 그룹은, 달리 특정되지 않는 한, 5 내지 12개의 환 구성원 원자들을 갖는 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭의 융합된, 브릿지된 또는 스피로 그룹을 나타내고, 상기 5 내지 12개의 환 구성원 원자들 중 4 내지 11개의 환 구성원은 C 원자들이고, 1 내지 3개의 환 구성원은 N 및 NR^{N''}로부터 선택된 헤테로원자이거나, 또는 1 또는 2개의 환 구성원은 N 및 NR^{N''}로부터 선택된 헤테로원자이고, 1개의 환 구성원은 0 및 S(=O)_r(이때, r=0, 1 또는 2)로부터 선택되거나, 1개의 환 구성원은 N이고, 2개의 환 구성원은 0 및 S(=O)_r(이때, r=0, 1 또는 2)로부터 독립적으로 선택되고, 단, 0-0, S-S 또는 S-O 결합은 형성되지 않고,

여기서, 환 구성원 N 원자에 부착된 1개의 CH₂ 환 구성원은 -C(=O)- 그룹에 의해 임의로 대체되고,

여기서, R^{N''}는 상기 언급된 바와 같이 정의되고;

여기서, 상기 언급된 임의의 아릴렌 그룹은 2가 아릴 그룹을 나타내고;

여기서, 상기 언급된 임의의 헤테로아틸렌 그룹은 2가 헤테로아틸 그룹을 나타내고;

여기서, 상기 언급된 임의의 아틸 그룹은, 달리 특정되지 않는 한, 방향족, 포화 또는 불포화될 수 있는 제2의 5원 또는 6원 카보사이클릭 그룹에 추가로 융합될 수 있는 6개의 탄소 원자를 함유하는 카보사이클릭 방향족 또는 노사이클릭 그룹을 나타내고,

여기서, 상기 언급된 임의의 헤테로아틸 그룹은, 달리 특정되지 않는 한, 테트라졸릴,

5원 헤테로방향족 환으로서, 당해 환에서

1개의 환 구성원은 NR^N , O 및 S로부터 선택되거나,

1개의 환 구성원은 N이고 1개의 환 구성원은 NR^N , O 및 S로부터 선택되거나,

1개의 환 구성원은 NR^N , O 또는 S이고 2개의 환 구성원은 N인, 5원 헤테로방향족 환 (여기서, R^N 는 상기 언급된 바와 같이 정의된다) 또는

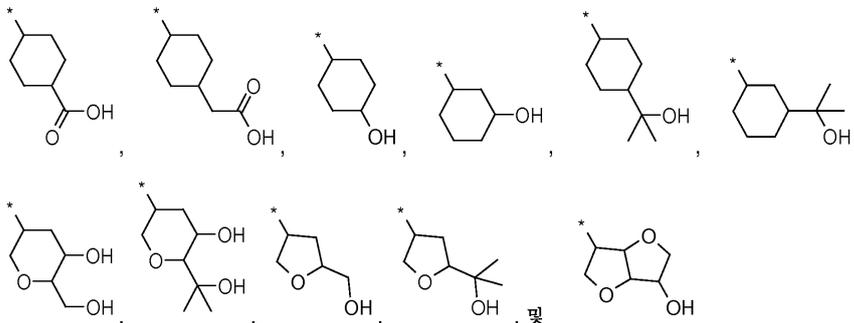
1 내지 3개의 N 원자들을 함유하는 6원 헤테로방향족 환을 나타내고;

여기서, 상기 언급된 임의의 정의에서 그리고 달리 특정하지 않는 한, 임의의 알킬 그룹 또는 서브그룹은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이



로 이루어진 그룹으로부터

선택되고,

R^2 가 제1항에 정의된 바와 같고;

X가 결합, 2가 피페리디닐, 2가 피페라지닐, 페닐렌, 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 및 피리다지닐렌 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

여기서, 상기 2가 피페리디닐 및 피페라지닐 그룹은 F, H_3C- , 또는 H_3C-O- 로 임의로 치환되고,

여기서, 상기 페닐렌, 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 및 피리다지닐렌 그룹은 F, Cl, Br, $NC-$, HO_2C- , H_3C- , H_3C-O- , F_3C- , 또는 F_3CO- 로 임의로 치환되고;

Y는 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 피페리디닐, 페닐, 피리디닐, 및 피리미디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 그룹은 $R^S R^{S'}(O=S=N-$, $R^S R^{S'}(O=S=N-C_{1-3}-알킬-$, $R^S R^{S'}(O=S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-C_{1-3}-알킬-$, 및 $R^S R^{S'}(R^N-N)S=N-$ 으로부터 선택된 그룹으로부터 강제적으로 치환되고,

여기서, R^N , $R^{N'}$ 및 R^S 및 $R^{S'}$ 는 제1항에 언급된 바와 같이 정의되고,

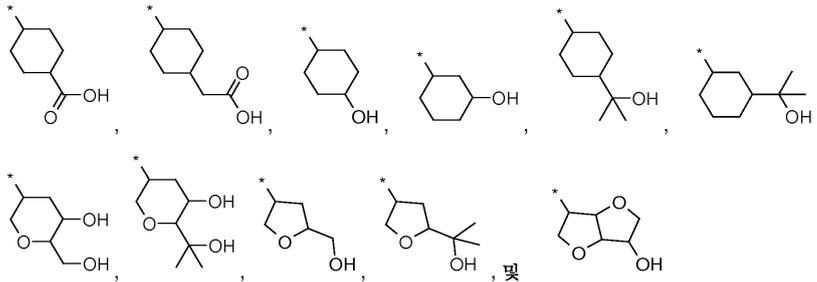
여기서, 상기 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 피페리디닐 및 피페라지닐 그룹은 F, H_3C- , 및 H_3C-O- 로 임의로 치환되고,

여기서, 상기 페닐, 피리디닐, 및 피리미디닐 그룹은 F, Cl, Br, $NC-$, HO_2C- , H_3C- , H_3C-O- , F_3C- , 또는 F_3CO- 로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 이



로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

택되고,

R^2 가 제1항에 정의된 바와 같고;

X가 결합, 2가 피페리디닐, 2가 피페라지닐, 페닐렌, 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 및 피리다지닐렌 그룹으로부터 선택되고,

여기서, 상기 2가 피페리디닐 및 피페라지닐 그룹은 F, H_3C- , 또는 H_3C-O- 로 임의로 치환되고,

여기서, 상기 페닐렌, 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 및 피리다지닐렌 그룹은 F, Cl, Br, $NC-$, HO_2C- , H_3C- , H_3C-O- , F_3C- , 또는 F_3CO- 로 임의로 치환되고;

Y는 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 5 내지 7원 환 시스템으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 그룹은 F, H_3C- , 및 H_3C-O- 로 임의로 치환되며,

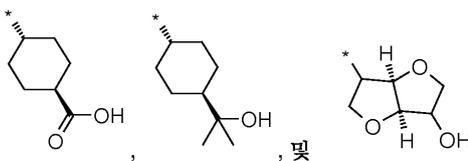
여기서, 강제적으로 1개의 환 구성원은 $-S(=O)(=N-R^N)-$ 그룹이고,

임의로 1개의 환 구성원은 $-NR^{N'}$ 그룹이고,

여기서, R^N 및 $R^{N'}$ 는 제1항에서와 같이 정의되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

제1항에 있어서,



R^1 이

로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^2 가 F, Cl, H_3C- , H_3C-O- , F_3C- , 및 F_3CO- 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

X가 제1항에서와 같이 정의되고;

Y가 사이클로헥실, 피페리디닐, 페닐 및 피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 그룹은 $R^S R^{S'}(O)=S=N-$, $R^S R^{S'}(O)=S=N-CH_2-$, $R^S R^{S'}(O)=S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-CH_2-$, 및 $R^S R^{S'}(R^{N'}-N)=S=N-$ 으로부터 선택된 그룹으로 강제적으로 치환되고,

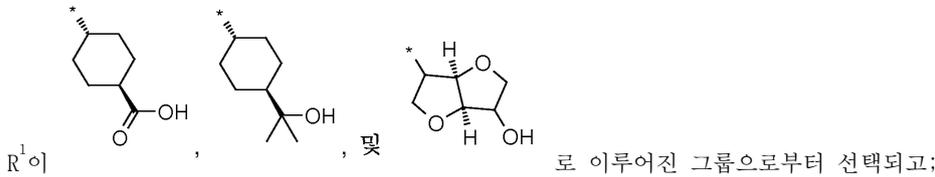
여기서, R^N 은 H, NC-, H_3C- , $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, $F_3C-C(=O)-$ 로부터 선택되고, $R^{N'}$ 는 H이고,

여기서, R^S 및 $R^{S'}$ 가 독립적으로 H_3C- , H_5C_2- , $(H_3C)_2CH-$, 사이클로프로필, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 및 피리디닐로부터 선택되거나, 또는 함께 연결된 R^S 와 $R^{S'}$ 가 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, 및 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 로부터 선택되고,

여기서, Y 하에 언급된 임의의 사이클로헥실, 피페리디닐, 페닐 및 피리디닐 그룹 또는 R^S 및 $R^{S'}$ 는 F, H_3C- , 또는 H_3C-O- 로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

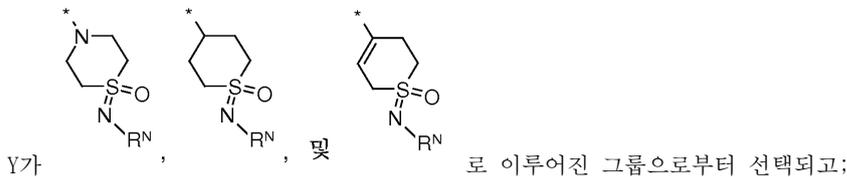
청구항 5

제1항에 있어서,



R^2 가 F, Cl, H_3C- , H_3C-O- , F_3C- , 및 F_3C-O- 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

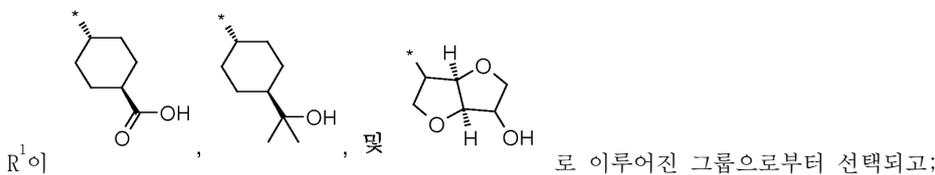
X가 제1항에서와 같이 정의되고;



여기서, R^N 은 H, NC-, H_3C- , $(H_3C)_3C-O-C(=O)-$, 및 $F_3C-C(=O)-$ 로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제1항에 있어서,



R^2 가 Cl, 및 H_3C- 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

X가 결합, 파라 위치를 통해 결합되고 F 또는 H_3C- 로 임의로 치환되는, 2가 피페라지닐, 페닐렌, 및 피리디닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Y가 사이클로헥실, 피페리디닐, 페닐 및 피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 그룹은 $R^S R^{S'}(O)=S=N-$, $R^S R^{S'}(O)=S=N-CH_2-$, $R^S R^{S'}(O)=S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-CH_2-$, 및 $R^S R^{S'}(R^{N'}-N)=S=N-$

N=S=N-으로부터 선택된 그룹으로 강제적으로 치환되고,

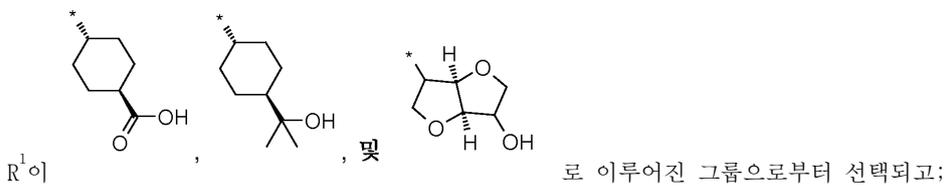
여기서, R^N은 H, NC-, H₃C-, (CH₃)₃C-O-C(=O)-, F₃C-C(=O)-로부터 선택되고, R^{N'}는 H이고,

여기서, R^S 및 R^{S'}가 독립적으로 H₃C-, H₅C₂-, (H₃C)₂CH-, 사이클로프로필, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 및 피리디닐로부터 선택되거나, 또는 함께 연결된 R^S와 R^{S'}가 -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, 및 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-로부터 선택되고,

여기서, Y 하에 언급된 임의의 사이클로헥실, 피페리디닐, 페닐 및 피리디닐 그룹 또는 R^S 및 R^{S'}는 F, H₃C-, 또는 H₃C-O-로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

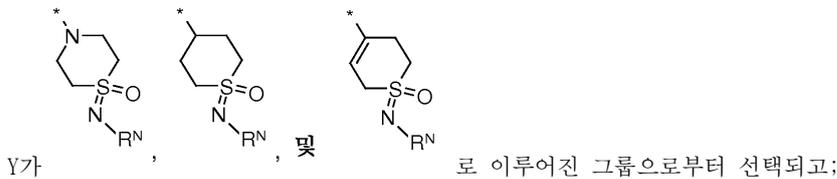
청구항 7

제1항에 있어서,



R²가 Cl, 및 H₃C-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

X가 결합, 파라 위치를 통해 결합되고 F 또는 H₃C-로 임의로 치환되는, 2가 피페라지닐, 페닐렌, 및 피리디닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;



여기서, R^N은 H, NC-, H₃C-, (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 및 F₃C-C(=O)-로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제1항에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 하나 이상의 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK) 기능의 조절에 의해 영향을 받을 수 있는 질환 또는 병태의 치료가 필요한 환자, 특히 대사 질환, 예를 들면, 당뇨병, 더욱 구체적으로는 2형 진성 당뇨병, 및 인슐린 내성, 비만, 심혈관 질환 및 이상지질혈증을 포함하는 질환과 관련된 병태의 예방 및/또는 치료가 필요한 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 환자에서 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK) 기능의 조절에 의해 영향을 받을 수 있는 질환 또는 병태를 치료하는 방법, 특히 대사 질환, 예를 들면, 당뇨병, 더욱 구체적으로는 2형 진성 당뇨병, 및 인슐린 내성, 비만, 심혈관 질환 및 이상지질혈증을 포함하는 질환과 관련된 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법.

청구항 11

약제(medicament)로서 사용하기 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK) 기능의 조절에 의해 영향을 받을 수 있는 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 특히, 대사 질환, 예를 들면, 당뇨병, 더욱 구체적으로는 2형 진성 당뇨병, 및 인슐린 내성, 비만, 심혈관 질환 및 이상지질혈증을 포함하는 질환과 관련된 병태의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 하나 이상의 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 추가의 치료학적 제제를, 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 제1항에 기재된 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 항당뇨병 제제, 과체중 및/또는 비만 치료제 및 고혈압, 심부전 및/또는 죽상동맥경화증의 치료제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 추가의 치료학적 제제를 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 작용제인 신규한 아자벤즈이미다졸 유도체들, 이들의 제조방법, 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 AMPK의 기능 조절에 의해 영향을 받을 수 있는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 이들의 의학적 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 약제학적 조성물은, 대사 질환, 예를 들면, 당뇨병, 더욱 구체적으로는 2형 진성 당뇨병, 및 인슐린 내성, 비만, 심혈관 질환 및 이상지질혈증을 포함하는 질환과 관련된 병태의 예방 및/또는 치료에 적합하다.

배경 기술

[0002]

대사 질환은 비정상 대사 과정에 의해 야기되는 질환이고, 유전된 효소 이상으로 인해 선천적일 수 있거나, 내분비 기관의 질환 또는 대사적으로 중요한 기관, 예를 들면, 간 또는 췌장의 부전으로 인해 후천적일 수 있다.

[0003]

진성 당뇨병은 다수의 원인이 되는 인자(factor)들로부터 유도되는 질환 상태 또는 과정이고, 초래된 기관 손상 및 대사 과정의 기능 장애와 관련된 만성 고혈당으로서 정의된다. 이의 병인에 따라, 인슐린의 절대적 결핍(결핍 또는 감소된 인슐린 분비) 또는 상대적 결핍으로 인해 여러 형태의 당뇨병을 구별한다. I형 진성 당뇨병(IDDM, 인슐린-의존성 진성 당뇨병)은 일반적으로, 20세 미만의 청소년에서 발생한다. 인슐린 합성을 담당하는 랑게르한스섬의 베타 세포의 후속적 파괴로 인한 췌도염을 초래하는 자가면역 병인이 존재하는 것으로 추정된다. 또한, 성인의 잠재적 자가면역 당뇨병(참조: LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001)에서, 베타 세포는 자가면역 공격으로 인해 파괴된다. 남아있는 췌장섬 세포에 의해 생성되는 인슐린의 양은 매우 낮고, 이는 상승된 혈당 수준(고혈당)을 초래한다. II형 진성 당뇨병은 일반적으로 고령자에서 발생한다. 이는 특히, 간 및 골격근에서 인슐린에 대한 내성과 관련되지만, 또한 랑게르한스섬의 결함에도 관련된다. 높은 혈당 수준(및 또한 높은 혈중 지질 수준)은 다시 베타 세포 기능의 장애 및 베타 세포 아포토시스의 증가를 초래한다.

[0004]

지속적인 또는 부적절하게 조절되는 고혈당은 넓은 범위의 병리학과 관련된다. 당뇨병은 심하게 장애를 초래하는 질환(very disabling disease)인데, 이는 오늘날의 통상적인 항당뇨병 약물이 고혈당 및 저혈당 수준의 발생을 완전히 예방하는데 충분한 정도로 혈당 수준을 잘 조절하지 못하기 때문이다. 범위 밖의 혈당 수준은 독성이고, 장기간 합병증, 예를 들면, 망막병증, 신장병증, 신경병증 및 말초 혈관 질환을 야기한다. 또한, 다수의 관련된 병태, 예를 들면, 비만, 고혈압, 뇌졸중, 심장 질환 및 고지혈증이 있고, 이 때문에 당뇨병을 앓는 사람은 상당히 위험에 처해 있다.

[0005]

비만은 후속되는 질환, 예를 들면, 심혈관 질환, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 증가된 위험 및 증가된 사망률과 관련된다. 당뇨병(인슐린 내성) 및 비만은 "대사 증후군"의 일부이고, 이는 수개의 질환(X 증후군, 인슐린-저항성 증후군, 또는 죽음의 사중주로도 언급됨) 간의 연관성으로 정의된다. 이들은 종종 동일한 환자에서 발생

하고, II형 당뇨병 및 심혈관 질환의 발병에 대한 주요한 위험 인자이다. 지질 수준 및 포도당 수준의 조절이 II형 당뇨병, 심장 질환, 및 기타 대사 증후군의 발생을 치료하기 위해 요구된다는 것이 제안되어 왔다[참조: Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002].

[0006] 환경 및/또는 영양 스트레스에 대응하여 세포 에너지 상태를 감지 및 조절하는 것은 매우 중요하며, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)는 이러한 임무의 주요 기여체이다(참조: Hardie et al. (2001) Bioessays 23: 1112; Kemp et al. (2003) Biochem. Soc. Transactions 31: 162). 세포 에너지 고갈은 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화를 초래하여 ATP 소모를 억제하고 ATP 생성 경로를 상향조절한다. 세포 수준에서 수개의 기질은 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK), 예를 들면, 아세틸-CoA-카복실라제(ACC) 및 HMG-CoA-리덕타제(참조: Carling et al. (1987) FEBS Letters 223: 217), 호르몬-민감성 리파제(참조: Garton et al. (1989) Eur. J. Biochem. 179: 249), 말로닐-CoA-테카복실라제(참조: Saha et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 24279) 및 글리세롤-3-포스페이트 아실트랜스퍼라제(참조: Muoio et al. (1999) Biochem. J. 338: 783)에 의해 조절된다.

[0007] ACC의 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK) 매개된 인산화는, ACC의 억제를 초래하고, 이어서 지방산 합성의 감소를 초래하는 한편 지방산 산화를 증가시킨다. AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK) 매개된 인산화 및 HMG-CoA-리덕타제의 억제는 콜레스테롤 합성의 감소를 초래한다. 트리아실글리세롤 합성 및 지방산 산화는 글리세롤-3-포스페이트 아실트랜스퍼라제를 통해 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)에 의해 조절된다.

[0008] 또한, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)는 골격근에서 포도당 수송을 자극하고, 지방산 및 포도당 대사에 관련된 유전자의 발현을 조절한다(참조: Hardie et al. (2001) Bioessays 23: 1112; Kemp et al. (2003) Biochem. Soc. Transactions 31: 162). 포도당 항상성은 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)에 의해 간 및 근육에서 매개되고, 여기서, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화는 GLUT 4-의존적 포도당 흡수에서의 증가를 초래한다(참조: Sakamoto et al. (2008) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 295: E29-E37; Karagounis et al. (2009) Int. J. Biochem. Cell Biol. 41: 2360-2363; Pehmoller et al. (2009) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 297: E665-E675).

[0009] 세포 수준에서 에너지 조절 외에 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)는 또한 신체 전체 에너지 대사를 조절한다. 세포의 AMP 수준과 무관하게, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)는 지방세포 유도된 호르몬 렙틴(참조: Minokoski et al. (2002) Nature 415: 339) 및 아디포넥틴(참조: Yamauchi et al. (2002) Nature Medicine 8: 1288)에 의해 활성화될 수 있다.

[0010] 상기 논의된 관점에서부터, 생체내 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화는 지방산 산화의 간 자극; 콜레스테롤 합성, 지방합성 및 트리아실글리세롤 합성의 억제; 골격근 지방산 산화 및 포도당 흡수의 자극; 개선된 인슐린 작용; 에너지 소비의 증가 및 따라서 체중 감소를 초래하는 것으로 예상된다.

[0011] **본 발명의 목적**

[0012] 본 발명의 목적은, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)에 대해 활성이고, 특히 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 작용제인, 이하에서 화학식 I의 화합물로서 기술된 신규한 화합물, 특히 신규한 아자벤즈이미다졸 유도체를 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 추가의 목적은, 시험관 내 및/또는 생체 내에서 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)에 대한 활성 효과를 갖고, 약제(medicament)로서 사용하기에 적합한 약리학적 및 약동학적 성질들을 갖는 신규한 화합물, 특히 신규한 아자벤즈이미다졸 유도체를 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 추가의 목적은, 특히 대사 장애, 예를 들면, 당뇨병, 이상지질혈증 및/또는 비만의 치료에 효과적인 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK) 작용제를 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 추가의 목적은, 환자에서 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료방법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 추가의 목적은, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 추가의 목적은, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물과 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와의 병용물을 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 추가의 목적은, 상기 및 하기의 기술 및 실시예에 의해 당해 기술분야의 숙련자에게 명백하다.

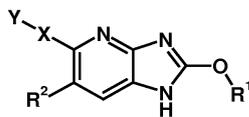
[0019] AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK) 조절제, 예를 들면, WO 2012033149 및 WO 2012116145에 개시된 화합물은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 본 발명의 아자벤즈이미다졸 유도체는 여러 이점들, 예를 들면, 증진된 효력, 높은 대사 및/또는 화학적 안정성, 높은 선택성 및/또는 내성(tolerability) 및 그 결과 낮은 독성, 이상 사례 또는 바람직하지 않은 부작용을 야기하는 감소된 위험 및 향상된 용해도를 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0020] 발명의 요약

[0021] 제1 측면에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물, 이의 이소폼(isoform), 토토머, 입체이성체, 대사물질, 프로드럭, 용매화물, 수화물, 및 염, 특히 무기 또는 유기 산 또는 무기 또는 유기 염기와의 이의 생리학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 배합물에 관한 것이다.

[0022] 화학식 I



[0023] 상기 화학식 I에서,
 [0024] R¹은 C₃₋₁₀-사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹 R¹-G1로부터 선택되고, 상기 C₃₋₁₀-사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 둘 다는 HO-, NC-, HO₂C-, HO₂C-H₂C-, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-O-, 및 HO-C₁₋₄-알킬-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0025] 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 5 내지 10개의 환 구성원 원자들을 갖는 포화 모노-, 바이- 또는 스피로사이클릭 환 시스템을 나타내고, 상기 5 내지 10개의 환 구성원 원자들 중 인접하지 않은 1 또는 2개의 환 구성원은 0 원자이고;
 [0026] R²는 F, Cl, Br, C₁₋₄-알킬, 및 C₁₋₄-알킬-O-로 이루어진 그룹 R²-G1로부터 선택되고,

[0027] 여기서, 임의의 알킬 그룹 및 서브그룹(subgroup)은 1개 이상의 F 원자들로 임의로 치환되고;
 [0028] X는 결합, 2가 헤테로사이클릴 그룹, 아릴렌, 및 헤테로아릴렌 그룹으로 이루어진 그룹 X-G1로부터 선택되고,
 [0029] 여기서, 상기 헤테로사이클릴은 1 또는 2개의 N 원자들을 함유하고 F, C₁₋₄-알킬 및 C₁₋₄-알킬-O-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 포화 모노사이클릭 5 내지 7원 환 시스템을 나타내고,

[0030] 여기서, 상기 아릴렌 및 헤테로아릴렌 그룹은 F, Cl, Br, I, NC-, HO-, HO₂C-, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-O-, F₃C-, 및 F₃CO-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;
 [0031] Y는 C₅₋₇-사이클로알킬, C₅₋₇-사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 그룹으로 이루어진 그룹 Y-G1로부터 선택되고, 상기 그룹은 R^SR^{S'}(O=)S=N-, R^SR^{S'}(O=)S=N-C₁₋₃-알킬-, R^SR^{S'}(O=)S=N-C(=O)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-C₁₋₃-알킬-, 및 R^SR^{S'}(R^{N'}-N=)S=N-으로부터 선택된 그룹으로 강제적(mandatorily)으로 치환되고,

[0032] 여기서, 상기 C₅₋₇-사이클로알킬, C₅₋₇-사이클로알케닐, 및 헤테로사이클릴 그룹은 F, C₁₋₄-알킬- 및 C₁₋₄-알킬-O-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,
 [0033] 여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 F, Cl, Br, I, NC-, HO-, HO₂C-, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-O-, F₃C-, 및 F₃CO-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0034] 여기서, R^N은 H, NC-, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-C(=O)-, C₁₋₄-알킬-O-C(=O)-, C₃₋₇-사이클로알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₃-알킬-, C₃₋₇-사이클로알킬-C(=O)-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-CH₂-, 헤테로사이클릴-C(=O)-, 아릴, 아릴-

C_{1-3} -알킬-, 아릴-C(=O)-, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-3} -알킬-, 및 헤테로아릴-C(=O)-로부터 선택되고, $R^{N'}$ 는 H, NC-, C_{1-4} -알킬-, 아릴, 아릴- C_{1-3} -알킬-, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-3} -알킬-로부터 선택되고,

[0036] 여기서, 임의의 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 그룹은 F, C_{1-3} -알킬-O-, (C_{1-3} -알킬) $_2$ -N-, HO₂C-, C_{1-3} -알킬-C(=O)-, 및 C_{1-3} -알킬-S(=O) $_2$ -로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0037] 여기서, 임의의 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 F, Cl, Br, I, HO-, NC-, HO₂C-, C_{1-3} -알킬, C_{1-3} -알킬-O-, H₂N-, C_{1-3} -알킬-NH-, (C_{1-3} -알킬) $_2$ -N-, 및 C_{1-3} -알킬-S(=O) $_2$ -로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0038] 여기서, $R^{N'}$ 는 H, NC-, C_{1-4} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬, 아릴- C_{1-3} -알킬-, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-3} -알킬-로부터 선택되고,

[0039] 여기서, 임의의 알킬 및 사이클로알킬은 F, C_{1-3} -알킬-O-, (C_{1-3} -알킬) $_2$ -N-, HO₂C-, C_{1-3} -알킬-C(=O)-, 및 C_{1-3} -알킬-S(=O) $_2$ -로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0040] 여기서, 임의의 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 F, Cl, Br, I, HO-, NC-, HO₂C-, C_{1-3} -알킬, C_{1-3} -알킬-O-, H₂N-, C_{1-3} -알킬-NH-, (C_{1-3} -알킬) $_2$ -N-, 및 C_{1-3} -알킬-S(=O) $_2$ -로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0041] 여기서, R^S 및 $R^{S'}$ 는 C_{1-4} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-3} -알킬-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_{1-3} -알킬-, 아릴, 아릴-CH₂-, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴- C_{1-3} -알킬-로부터 독립적으로 선택되고,

[0042] 여기서, 임의의 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 그룹은 C_{1-3} -알킬-O-, (C_{1-3} -알킬) $_2$ -N-, HO₂C-, C_{1-3} -알킬-C(=O)-, 및 C_{1-3} -알킬-S(=O) $_2$ -로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0043] 여기서, 임의의 아릴 및 헤테로아릴 그룹은 F, Cl, Br, I, HO-, NC-, C_{1-3} -알킬, C_{1-3} -알킬-O-, H₂N-, C_{1-3} -알킬-NH-, (C_{1-3} -알킬) $_2$ -N-, 및 C_{1-3} -알킬-S(=O) $_2$ -로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되거나, 또는

[0044] R^S 와 $R^{S'}$ 는, 이들 그룹이 부착된 S-원자와 함께, -NR^{N'}- 및 O로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자를 함유하고 F, HO-, C_{1-3} -알킬, C_{1-3} -알킬-O-, H₂N-, C_{1-3} -알킬-NH-, (C_{1-3} -알킬) $_2$ -N-, 및 C_{1-3} -알킬-S(=O) $_2$ -로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는 5 내지 7원 포화 모노사이클릭 환 시스템을 형성하고,

[0045] 여기서, $R^{N'}$ 는 H, H₃C-, H₃C₂-, 및 사이클로프로필로부터 선택되거나; 또는

[0046] -S(=O)(=N-R^{N'})- 그룹을 함유하고 F, HO-, NC-, C_{1-4} -알킬- 및 C_{1-4} -알킬-O-로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되는, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴 그룹이고,

[0047] 여기서, R^N 은 상기 언급된 바와 같이 정의되고;

[0048] 여기서, 상기 언급된 임의의 헤테로사이클릴 그룹은, 달리 특정되지 않는 한, 5 내지 12개의 환 구성원 원자들을 갖는 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭의 융합된, 브릿지된 또는 스피로 그룹을 나타내고, 상기 5 내지 12개의 환 구성원 원자들 중 4 내지 11개의 환 구성원은 C 원자들이고, 1 내지 3개의 환 구성원은 N 및 NR^{N'}로부터 선택된 헤테로원자이거나, 또는 1 또는 2개의 환 구성원은 N 및 NR^{N'}로부터 선택된 헤테로원자이고, 1개의 환 구성원은 O 및 S(=O)_r(이때, r=0, 1 또는 2)로부터 선택되거나, 1개의 환 구성원은 N이고, 2개의 환 구성원은 O 및 S(=O)_r(이때, r=0, 1 또는 2)로부터 독립적으로 선택되고, 단, O-O, S-S 또는 S-O 결합은 형성되지 않고,

- [0049] 여기서, 환 구성원 N 원자에 부착된 1개의 CH₂ 환 구성원은 -C(=O)- 그룹에 의해 임의로 대체되고,
- [0050] 여기서, R^N는 상기 언급된 바와 같이 정의되고;
- [0051] 여기서, 상기 언급된 임의의 아릴렌 그룹은 2가 아릴 그룹을 나타내고;
- [0052] 여기서, 상기 언급된 임의의 헤테로아릴렌 그룹은 2가 헤테로아릴 그룹을 나타내고;
- [0053] 여기서, 상기 언급된 임의의 아릴 그룹은, 달리 특정되지 않는 한, 방향족, 포화 또는 불포화될 수 있는 제2의 5원 또는 6원 카보사이클릭 그룹에 추가로 융합될 수 있는 6개의 탄소 원자를 함유하는 카보사이클릭 방향족 모노사이클릭 그룹을 나타내고,
- [0054] 여기서, 상기 언급된 임의의 헤테로아릴 그룹은, 달리 특정되지 않는 한,
- [0055] 테트라졸릴,
- [0056] 5원 헤테로방향족 환으로서, 당해 환에서
- [0057] 1개의 환 구성원은 NR^N, 0 및 S로부터 선택되거나,
- [0058] 1개의 환 구성원은 N이고 1개의 환 구성원은 NR^N, 0 및 S로부터 선택되거나,
- [0059] 1개의 환 구성원은 NR^N, 0 또는 S이고 2개의 환 구성원은 N인, 5원 헤테로방향족 환
(여기서, R^N는 상기 언급된 바와 같이 정의된다) 또는
- [0060] 1 내지 3개의 N 원자들을 함유하는 6원 헤테로방향족 환을 나타내고;
- [0061] 여기서, 상기 언급된 임의의 정의에서 그리고 달리 특정하지 않는 한, 임의의 알킬 그룹 또는 서브그룹은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.
- [0062] 표현 "1개 이상의 F 원자로 임의로 치환된"이란, 각각의 그룹 또는 서브모이어티(submoiety)의 탄소 원자들에 결합된 모든 H 원자들이 전혀 대체되지 않거나 1개까지 연속해서 F 원자들, 바람직하게는 1 내지 5개의 H 원자들에 의해 대체될 수 있거나, 또는 더욱 바람직하게는, 1 내지 3개의 H 원자들이 F 원자들에 의해 대체될 수 있음을 의미한다.
- [0063] 정의 내에서 사용된 확장 -Gn은, 각각의 치환체의 부류(genus) n을 식별함을 의미한다. 예를 들면, R¹-G1은 치환체 R¹의 부류 1을 정의한다.
- [0064] 추가의 측면에서, 본 발명은, 본 발명에 따른 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 하나 이상의 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0065] 추가의 측면에서, 본 발명은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)를 활성화시킴에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료가 필요한 환자에게 투여함을 특징으로 하여, 상기 환자에서 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)를 활성화시킴에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0066] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 대사 질환 또는 장애, 예를 들면, 당뇨병, 이상지질혈증 및/또는 비만의 치료가 필요한 환자에게 투여함을 특징으로 하여, 상기 환자에서 대사 질환 또는 장애, 예를 들면, 당뇨병, 이상지질혈증 및/또는 비만을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0067] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 상기 및 하기에 기재된 치료학적 방법을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0068] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 상기 및 하기에 기술된 치료학적 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0069] 추가의 측면에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 치

료학적 유효량의 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용하여 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0070] 추가의 측면에서, 본 발명은, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0071] 추가의 측면에서, 본 발명은, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 추가의 치료학적 제제를, 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0072] 본 발명의 다른 측면은, 상기 및 하기에 기재된 명세서 및 실험 부분으로부터 당해 기술분야의 숙련자에게 명백하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] 달리 언급하지 않는 한, 그룹, 잔기, 및 치환체, 특히 R^1 , R^2 , X, 및 Y는 상기 및 하기에 서와 같이 정의된다. 잔기, 치환체, 또는 그룹이 화합물에서 수회 나타나는 경우, 이들은 동일하거나 상이한 의미를 가질 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 개별적인 그룹 및 치환체의 몇몇 바람직한 의미는 하기에 제공될 것이다.

[0074] 이들 정의의 전부 및 각각은 서로 조합될 수 있다.

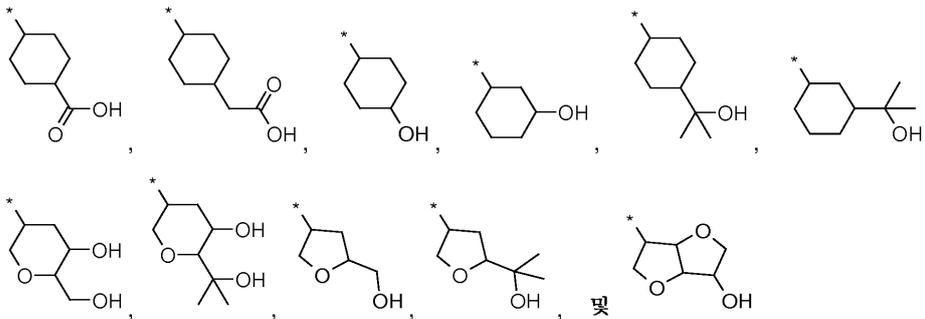
[0075] R^1 :

[0076] R^1 -G1:

[0077] 그룹 R^1 은 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 그룹 R^1 -G1로부터 선택된다.

[0078] R^1 -G2:

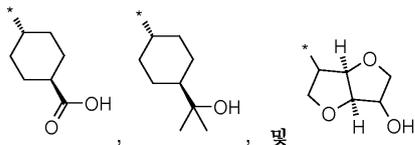
[0079] 하나의 양태에 따라, 그룹 R^1 은



[0080] 로 이루어진 그룹 R^1 -G2로부터 선택된다.

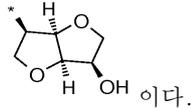
[0081] R^1 -G3:

[0082] 하나의 양태에 따라, 그룹 R^1 은



[0083] 로 이루어진 그룹 R^1 -G3으로부터 선택된다.

[0084] R^1 -G4:



- [0085] 양태 R¹-G4에 따라, 그룹 R¹은
- [0086] **R²:**
- [0087] **R²-G1:**
- [0088] 그룹 R²는 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 그룹 R²-G1로부터 선택된다.
- [0089] **R²-G2:**
- [0090] 또 다른 양태에서, 그룹 R²는 F, Cl, H₃C-, H₃C-O-, F₃C-, 및 F₃C-O-로 이루어진 그룹 R²-G2로부터 선택된다.
- [0091] **R²-G3:**
- [0092] 또 다른 양태에서, 그룹 R²는 Cl, H₃C-, 및 F₃C-로 이루어진 그룹 R²-G3으로부터 선택된다.
- [0093] **R²-G4:**
- [0094] 또 다른 양태에서, 그룹 R²는 Cl, 및 H₃C-로 이루어진 그룹 R²-G4로부터 선택된다.
- [0095] **X:**
- [0096] **X-G1:**
- [0097] 그룹 X는 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 그룹 X-G1로부터 선택된다.
- [0098] **X-G2:**
- [0099] 또 다른 양태에서, 그룹 X는 결합, 2가 피페리디닐, 2가 피페라지닐, 페닐렌, 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 및 피리다지닐렌 그룹으로 이루어진 그룹 X-G2로부터 선택되고,
- [0100] 여기서, 상기 2가 피페리디닐 및 피페라지닐 그룹은 F, H₃C-, 또는 H₃C-O-로 임의로 치환되고,
- [0101] 여기서, 상기 페닐렌, 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 및 피리다지닐렌 그룹은 F, Cl, Br, NC-, HO₂C-, H₃C-, H₃C-O-, F₃C-, 또는 F₃CO-로 임의로 치환된다.
- [0102] **X-G3:**
- [0103] 또 다른 양태에서, 그룹 X는 결합, 파라 위치를 통해 결합되고 F 또는 H₃C-로 임의로 치환되는, 2가 피페라지닐, 페닐렌, 및 피리디닐렌 그룹으로 이루어진 그룹 X-G3으로부터 선택된다.
- [0104] **X-G4:**
- [0105] 또 다른 양태에서, 그룹 X는 결합, 둘 다 파라 위치를 통해 결합되는, 2가 피페라지닐, 및 페닐렌 그룹으로 이루어진 그룹 X-G4로부터 선택된다.
- [0106] **X-G5:**
- [0107] 또 다른 양태에서, 그룹 X는 둘 다 파라 위치를 통해 결합되는, 피리디닐렌 및 피리미디닐렌 그룹으로 이루어진 그룹 X-G5로부터 선택된다.
- [0108] **Y:**
- [0109] **Y-G1:**
- [0110] 그룹 Y는 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 그룹 Y-G1로부터 선택된다.
- [0111] **Y-G2a:**

[0112] 또 다른 양태에서, 그룹 Y는 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 피페리디닐, 페닐, 피리디닐, 및 피리미디닐로 이루어진 그룹 Y-G2a로부터 선택되고, 상기 그룹은 $R^S R^{S'}(O=)S=N-$, $R^S R^{S'}(O=)S=N-C_{1-3}$ -알킬-, $R^S R^{S'}(O=)S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-C_{1-3}$ -알킬-, 및 $R^S R^{S'}(R^{N'}-N)S=N-$ 으로부터 선택된 그룹으로 강제적으로 치환되고,

[0113] 여기서, R^N , $R^{N'}$ 및 R^S 및 $R^{S'}$ 는 Y-G1 하에 언급된 바와 같이 정의되고,

[0114] 여기서, 상기 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 피페리디닐 및 피페라지닐 그룹은 F, H_3C- , 및 H_3C-O- 로 임의로 치환되고,

[0115] 여기서, 상기 페닐, 피리디닐, 및 피리미디닐 그룹은 F, Cl, Br, $NC-$, HO_2C- , H_3C- , H_3C-O- , F_3C- , 또는 F_3CO- 로 임의로 치환된다.

[0116] **Y-G2b:**

[0117] 또 다른 양태에서, 그룹 Y는 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 5 내지 7원 환 시스템으로 이루어진 그룹 Y-G2b로부터 선택되고, 이는 F, H_3C- , 및 H_3C-O- 로 임의로 치환되고,

[0118] 여기서, 강제적으로 1개의 환 구성원은 $-S(=O)(=N-R^N)-$ 그룹이고, 임의로 1개의 환 구성원은 $-NR^{N'}$ 그룹이고,

[0119] 여기서, R^N 및 $R^{N'}$ 는 Y-G1 하에 언급된 바와 같이 정의된다.

[0120] **Y-G3a:**

[0121] 또 다른 양태에서, 그룹 Y는 사이클로헥실, 피페리디닐, 페닐 및 피리디닐로 이루어진 그룹 Y-G3a로부터 선택되고, 상기 그룹은 $R^S R^{S'}(O=)S=N-$, $R^S R^{S'}(O=)S=N-CH_2-$, $R^S R^{S'}(O=)S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-CH_2-$, 및 $R^S R^{S'}(R^{N'}-N)S=N-$ 으로부터 선택된 그룹으로 강제적으로 치환되고,

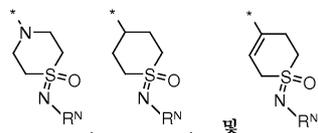
[0122] 여기서, R^N 은 H, $NC-$, H_3C- , $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, $F_3C-C(=O)-$ 으로부터 선택되고, $R^{N'}$ 는 H이고,

[0123] 여기서, R^S 및 $R^{S'}$ 가 독립적으로 H_3C- , H_3C_2- , $(H_3C)_2CH-$, 사이클로프로필, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 및 피리디닐로부터 선택되거나, 또는 함께 연결된 R^S 와 $R^{S'}$ 가 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, 및 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 로부터 선택되고,

[0124] 여기서, Y 하에 언급된 임의의 사이클로헥실, 피페리디닐, 페닐 및 피리디닐 그룹 또는 R^S 및 $R^{S'}$ 는 F, H_3C- , 또는 H_3C-O- 로 임의로 치환된다.

[0125] **Y-G3b:**

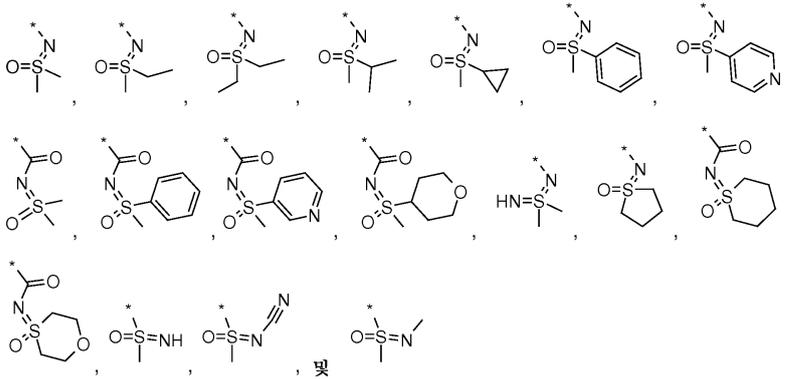
[0126] 또 다른 양태에서, 그룹 Y는



[0127] (여기서, R^N 은 H, $NC-$, H_3C- , $(H_3C)_3C-O-C(=O)-$, 및 $F_3C-C(=O)-$ 로부터 선택된다)로 이루어진 그룹 Y-G3b로부터 선택된다.

[0129] **Y-G4a:**

[0130] 양태 Y-G4a에 따라, 그룹 Y는 페닐 또는 피리디닐이고, 둘 다는



[0131]

치환된다.

로부터 선택된 그룹으로 강제적으로

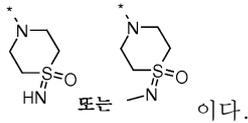
[0132]

Y-G4b:

[0133]

양태 Y-G4b에 따라, 그룹 Y는

[0134]



[0135]

Y-G5a:

[0136]

또 다른 양태에서, 그룹 Y는 8 내지 10개의 환 구성원 원자들을 갖는 바이사이클릭 융합된 부분 불포화 헤테로 사이클릴 그룹으로 이루어진 그룹 Y-G5a로부터 선택되고, 상기 8 내지 10개의 환 구성원 원자들 중 6 내지 8개의 환 구성원은 C 원자들이고, 1 또는 2개의 환 구성원은 N 및 NR^{N'}로부터 선택된 헤테로원자이고,

[0137]

여기서, 상기 바이사이클릭 융합된 헤테로사이클릴 그룹의 일부로서 불포화 환 구성원(바람직하게는 페닐 또는 피리디닐 환)은 R^SR^{S'}(O=)S=N- 또는 R^SR^{S'}(O=)S=N-CH₂-로부터 선택된 그룹으로 강제적으로 치환되고,

[0138]

여기서, R^S 및 R^{S'}는 H₃C-, H₅C₂- 및 (H₃C)₂CH-로부터 독립적으로 선택되고, R^N은 H, NC-, 및 H₃C-로부터 선택되고,

[0139]

여기서, R^{N'}는 H, H₃C-, 및 H₅C₂-로부터 선택된다.

[0140]

Y-G5b:

[0141]

또 다른 양태에서, 그룹 Y는 8 내지 10개의 환 구성원 원자들을 갖는 바이사이클릭의 융합된 또는 브릿지된 포화 헤테로사이클릴 그룹으로 이루어진 그룹 Y-G5b로부터 선택되고, 상기 8 내지 10개의 환 구성원 원자들 중 6 내지 8개의 환 구성원은 C 원자들이고, 1개의 환 구성원은 N 및 NR^{N'}로부터 선택된 헤테로원자이고, 1개의 CH₂ 환 구성원은 -S(=O)(=N-R^N)- 그룹에 의해 대체되고,

[0142]

여기서, R^N은 H, NC-, 및 H₃C-로부터 선택되고,

[0143]

여기서, R^{N'}는 H, H₃C-, 및 H₅C₂-로부터 선택된다.

[0144]

Y-G6:

[0145]

양태 Y-G6에 따라, 그룹 Y는 피라지닐 또는 피라지디닐이고, 둘 다는 R^SR^{S'}(O=)S=N- 또는 R^SR^{S'}(O=)S=N-CH₂-로부터 선택된 그룹으로 강제적으로 치환되고,

[0146]

여기서, R^S 및 R^{S'}는 H₃C-, H₅C₂- 및 (H₃C)₂CH-로부터 독립적으로 선택되고, R^N은 H, NC-, 및 H₃C-로부터

선택된다.

[0147]

본 발명에 따른 바람직한 서브부류(subgeneric) 양태(E)의 예는 하기 표에 기술되어 있고, 여기서, 각각의 양태의 각각의 치환체 그룹은 상기한 정의에 따라서 정의되고, 화학식 I의 모든 다른 치환체들은 상기 기술된 정의에 따라서 정의된다:

양태	R ¹ -	R ² -	X-	Y-
E-1	R ¹ -G1	R ² -G1	X-G1	Y-G1
E-2	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G1	Y-G1
E-3	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G2	Y-G2a
E-4	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G1	Y-G3a
E-5	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G3a
E-6	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G3a
E-7	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G3a
E-8	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G4a
E-9	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G4a
E-10	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G4a
E-11	R ¹ -G4	R ² -G3	X-G3	Y-G4a
E-12	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G2	Y-G2b
E-13	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G1	Y-G3b
E-14	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G3b
E-15	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G3b
E-16	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G3b
E-17	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G4b
E-18	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G4b
E-19	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G4b
E-20	R ¹ -G4	R ² -G3	X-G3	Y-G4b
E-21	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G3a
E-22	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G4a
E-23	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G3	Y-G4a
E-24	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G3b
E-25	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G4b
E-26	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G3	Y-G4b
E-27	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G5a
E-28	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	Y-G5a
E-29	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G5	Y-G3a
E-30	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G5	Y-G4a

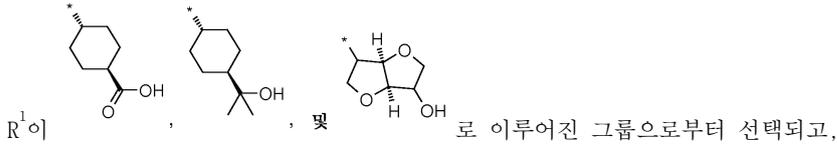
[0148]

양태	R ¹ -	R ² -	X-	Y-
E-31	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	YG5b
E-32	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	YG5b
E-33	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	YG6
E-34	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	YG6

[0149]

[0150]

양태 E-21에 따라,



[0152] R^2 가 C1 및 H₃C-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0153] X가 결합, 파라 위치를 통해 결합되고 F 또는 H₃C-로 임의로 치환되는, 2가 피페라지닐, 페닐렌, 및 피리디닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

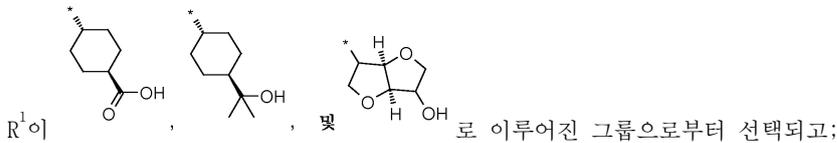
[0154] Y가 사이클로헥실, 피페리디닐, 페닐 및 피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 그룹은 $R^S R^{S'}(O)=S=N-$, $R^S R^{S'}(O)=S=N-CH_2-$, $R^S R^{S'}(O)=S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-CH_2-$, 및 $R^S R^{S'}(R^{N'}-N)=S=N-$ 으로부터 선택된 그룹으로부터 강제적으로 치환되고,

[0155] 여기서, R^N 은 H, NC-, H₃C-, (CH₃)₃C-O-C(=O)-, F₃C-C(=O)-로부터 선택되고, $R^{N'}$ 는 H이고,

[0156] 여기서, R^S 및 $R^{S'}$ 가 독립적으로 H₃C-, H₅C₂-, (H₃C)₂CH-, 사이클로프로필, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 및 피리디닐로부터 선택되거나, 또는 함께 연결된 R^S 와 $R^{S'}$ 가 -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, 및 -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-로부터 선택되고,

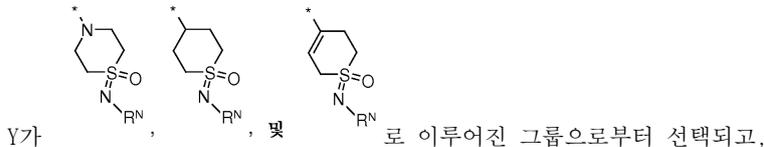
[0157] 여기서, Y 하에 언급된 임의의 사이클로헥실, 피페리디닐, 페닐 및 피리디닐 그룹 또는 R^S 및 $R^{S'}$ 는 F, H₃C-, 또는 H₃C-O-로 임의로 치환되는, 이들 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다.

[0158] 양태 E-24에 따라,



[0160] R^2 가 C1 및 H₃C-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0161] X가 결합, 파라 위치를 통해 결합되고 F 또는 H₃C-로 임의로 치환되는, 2가 피페라지닐, 페닐렌, 및 피리디닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;



[0163] 여기서, R^N 은 H, NC-, H₃C-, (H₃C)₃C-O-C(=O)-, 및 F₃C-C(=O)-로부터 선택되는, 이들 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다.

[0164] 이의 토토머 및 입체이성체, 이의 염, 또는 이의 임의의 용매화물 또는 수화물을 포함하는 특히 바람직한 화합물들은 하기 실험 부분에 기술되어 있다.

[0165] 본 발명에 따른 화합물들 및 이의 중간체들은 당해 기술분야의 숙련가에게 공지되고 유기 합성 문헌에 기재된 합성 방법을 사용하여 수득할 수 있다. 바람직하게는, 화합물들은 하기에 보다 완전히 설명되는, 특히 실험 부분에 기재되는 제조 방법과 유사하게 수득된다. 일부의 경우, 반응식을 수행하는데 채택된 순서는 변할 수 있다. 숙련가에게 공지되어 있지만 본원에 상세히 기술되지 않은 이들 반응의 변형이 또한 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물들의 일반적 제조 방법은 하기의 반응식을 연구하는 숙련가에게 명백할 것이다. 출발 화합물들은 시판되거나, 문헌 또는 본원에 기재된 방법으로 제조될 수 있거나, 또는 유사하거나 비슷한 방식으로 제

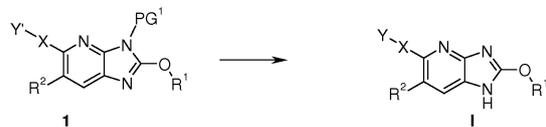
조될 수 있다. 반응을 수행하기 전에, 화합물 내의 임의의 상응하는 관능 그룹을 통상적인 보호 그룹을 사용하여 보호할 수 있다. 이들 보호 그룹은 숙련자에게 친숙한 방법을 사용하여 반응 순서 내에서 적합한 단계에서 다시 개열(cleaved)될 수 있다.

[0166]

본 발명의 화합물 I은 바람직하게는, 보호된 이미다조피리딘-질소를 갖는 전구체 1로부터 접근되며(반응식 1); 여기서, R¹, R², X 및 Y는 상기 및 하기에 정의된 의미를 갖는다. 벤질 보호 그룹은 유리하게는, 전이 금속, 바람직하게는 Pd/C의 존재하에 용매, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 중에서 수소를 사용하여 개열된다. 메톡시와 같이 페닐 환에서 전자 공여(donating) 그룹을 갖는 벤질 그룹은 또한, 산성 조건, 예를 들면, H₂SO₄, CF₃CO₂H, MeSO₃ 하에 제거될 수 있다. 아미노-아세탈 유도체는 산성 조건, 예를 들면, HCl, H₂SO₄, CF₃CO₂H, MeSO₃, KHSO₄, HCO₂H, BF₃xOEt₂ 하에 용매, 예를 들면, 디클로로메탄, 물, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 또는 이들의 혼합물 중에서 -10 내지 100°C에서 개열될 수 있다. 산성 조건 하에 개열 이외에, Si(CH₃)₃ 그룹을 갖는 아미노-아세탈 유도체는 또한, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 존재하에 개열될 수 있다.

[0167]

반응식 1



[0168]

[0169]

PG¹ = CH₂-페닐(여기서, 페닐은 1개 또는 2개의 OCH₃ 그룹으로 임의로 치환된다);

[0170]

CH₂-O-C₁₋₃알킬(여기서, 알킬은 Si(CH₃)₃으로 임의로 치환된다)

[0171]

Y' = Y 또는 Y-PG²

[0172]

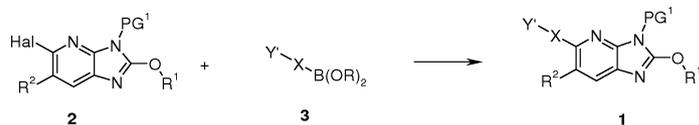
Y 내의 설포시민 또는 설포나이드민 모이어티의 N 원자는 적합한 보호 그룹 PG², 예를 들면, 3급-부톡시카보닐, 아세틸, 또는 2,2,2-트리플루오로아세틸 그룹으로 보호될 수 있다. 보호 그룹 PG²는 PG¹ 및 PG²의 성질에 따라 하나의 반응 단계에서 또는 추가의 탈보호 단계에서 PG¹과 함께 제거된다. 3급-부톡시-카보닐-보호 그룹은 산성 조건, 예를 들면, HCl, H₂SO₄, CF₃CO₂H, MeSO₃H, KHSO₄, HCO₂H, BF₃xOEt₂ 하에 용매, 예를 들면, 디클로로메탄, 물, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 또는 이들의 혼합물 중에서 -10 내지 100°C에서 개열될 수 있다. 트리플루오로아세틸-보호 그룹은 염기성 조건, 예를 들면, NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt, NaOtBu 하에, 용매, 예를 들면, 물, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 또는 이들의 혼합물 중에서 -10 내지 50°C에서 개열될 수 있다.

[0173]

화합물 1은 이미다조피리딘 유도체 2 및 보론산 유도체 3으로부터 제조될 수 있다(반응식 2); R¹, R², X 및 Y'는 상기 및 하기에 정의된 의미를 갖는다.

[0174]

반응식 2

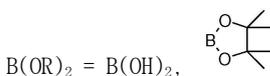


[0175]

[0176]

Hal = Cl, Br, I

[0177]



[0178]

PG¹ = 반응식 1에 정의된 바와 같다.

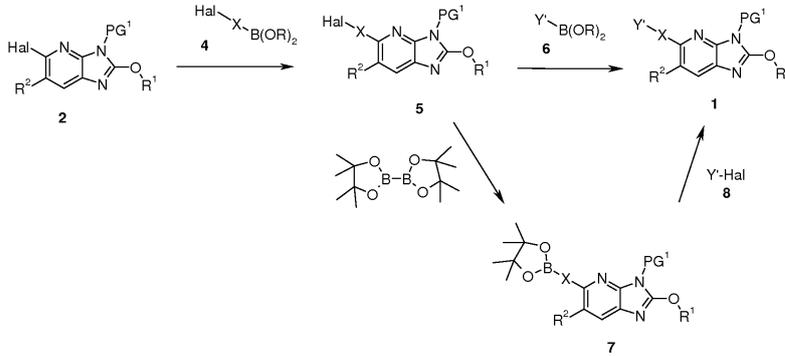
[0179]

상기 반응은 바람직하게는, 염기, 예를 들면, 탄산나트륨의 존재하에, 물과 테트라하이드로푸란의 혼합물, 1,4-

디옥산 또는 N,N-디메틸포름아미드 중에서 40 내지 120°C에서 팔라듐 유도된 촉매, 예를 들면, [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]-디클로로팔라듐(II)-CH₂Cl₂-착물(PdCl₂(dppf)_xCH₂Cl₂)로 수행된다.

[0180] 대안적으로, 화합물 1은, 필수적으로 반응식 2에 기재된 바와 동일한 반응 조건을 사용하여 X 및 Y'를 이미다조 피리딘에 연속적으로 연결시킴에 의해 단계적 접근으로 제조될 수 있다(반응식 3); R¹, R², X, 및 Y'는 상기 및 하기에 정의된 의미를 갖는다.

[0181] 반응식 3



[0182]

[0183] Hal = Cl, Br, I

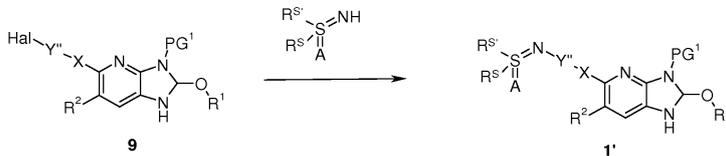


[0185] PG¹ = 반응식 1에 정의된 바와 같다.

[0186] Y'가 N 원자를 통해 X에 연결된 N-함유 헤테로사이클릴 모이어티를 나타내는 경우, 중간체 5(반응식 3)는 N-함유 헤테로사이클 Y'와 직접적으로 커플링되어 탄소-질소 결합을 형성한다. 상기 반응은 바람직하게는, 염기, 예를 들면, 나트륨 3급-부톡사이드의 존재하에, 나트륨 3급-부탄올과 톨루엔의 혼합물 중에서 40 내지 120°C에서 팔라듐 유도된 촉매, 예를 들면, 2-(2'-디-3급-부틸포스핀)바이페닐 팔라듐(II) 아세테이트로 수행된다.

[0187] 질소를 통해 아릴 또는 헤테로아릴 그룹 Y''에 연결된 설포시민 또는 설포나이드민을 갖는 화합물 1'는 설포시민 또는 설포나이드민의 직접 커플링을 통해 할로겐 화합물 9로부터 제조될 수 있다(반응식 4); R¹, R², X, Y, R^{N'}, R^S 및 R^{S'}는 상기 및 하기에 정의된 의미를 갖는다.

[0188] 반응식 4



[0189]

[0190] PG¹ = 반응식 1에 정의된 바와 같다.

[0191] Hal = Cl, Br, I

[0192] A = O, NR^{N'}

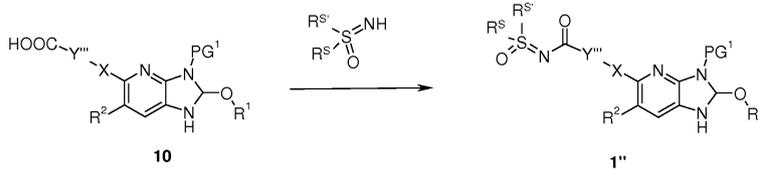
[0193] (R^S)(R^{S'})S(=A)=N-Y''는 Y를 나타낸다.

[0194] 커플링 반응은 바람직하게는, 염기, 예를 들면, Cs₂CO₃ 또는 나트륨 3급-부톡사이드의 존재하에, 적합한 용매, 예를 들면, 1,4-디옥산 또는 톨루엔 중에서 40 내지 120°C에서 팔라듐 유도된 촉매 및 적합한 리간드, 예를 들면, 팔라듐(II) 아세테이트(2mg) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디-이소프로폭시-1,1'-바이페닐(RuPhos),

트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 및 2-(디-*t*-부틸포스포노)바이페닐, 또는 팔라듐(II) 아세테이트 및 라세미성 2,2'-비스-(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸로 수행된다.

[0195] Y''' 상에서 질소를 통해 카보닐에 연결되는 설포시민을 갖는 화합물 1''는, 상응하는 카복실산 유도체 10과 설포시민과의 반응을 통해 제조될 수 있다(반응식 5); R¹, R², X, Y, R^N, R^S 및 R^{S'}는 상기 및 하기에 정의된 의미를 갖는다.

[0196] 반응식 5



[0197]

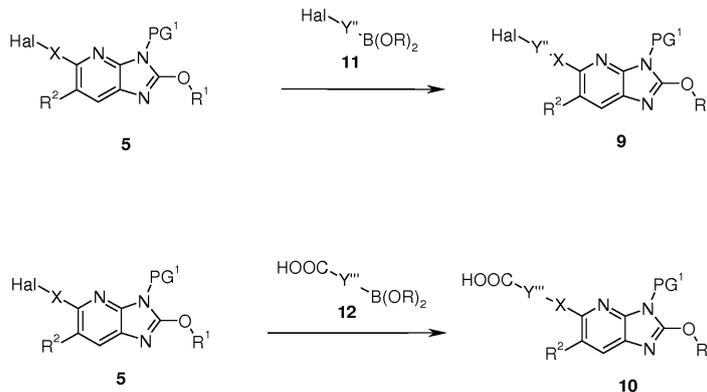
[0198] PG¹ = 반응식 1에 정의된 바와 같다.

[0199] (R^S)(R^{S'})S(=O)=N-Y'''는 Y는 나타낸다.

[0200] 상기 반응은 바람직하게는, 염기, 예를 들면, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 피리딘 또는 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘의 존재하에, 적합한 용매, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄 중에서 0 내지 120°C에서 커플링 시약, 예를 들면, 1-[비스(디메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, (벤조트리아자졸-1-일옥시)-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트, (벤조트리아졸-1-일옥실)-트리스(피롤리디노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 1-에틸-(3-(3-디메틸아미노)프로필)-카보디이미드하이드로클로라이드로 수행된다.

[0201] 전구체 9 및 10은, 필수적으로 반응식 2에 기재된 바와 동일한 반응 조건을 사용하여 상응하는 아릴- 또는 헤테로아릴보론산 유도체 11 및 12와 중간체 5와의 반응에 의해 제조될 수 있다(반응식 6); R¹, R², 및 X는 상기 및 하기에 정의된 의미를 갖는다.

[0202] 반응식 6



[0203]

[0204] Hal = Cl, Br, I

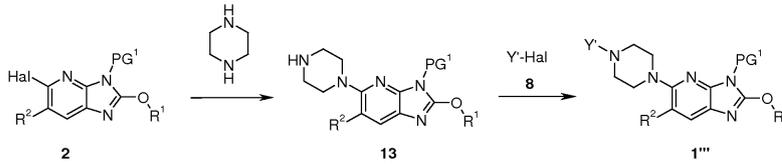
[0205] B(OR)₂ = B(OH)₂,

[0206] PG¹ = 반응식 1에 정의된 바와 같다.

[0207] X가 N 원자를 통해 이미다조피리딘에 연결된 N-함유 헤테로사이클릭 모이어티, 예를 들면, 피페라지닐을 나타내는 경우, 이는 이미다조피리딘 유도체 2와 직접적으로 커플링되어 탄소-질소 결합을 형성할 수 있다. 이어서, 중간체 13은 제2 N 원자를 통해 중간체 8과 커플링되어 화합물 1'''을 제공할 수 있다(반응식 7); R¹, R² 및

Y'는 상기 및 하기에 정의된 의미를 갖는다.

[0208] 반응식 7



[0209]

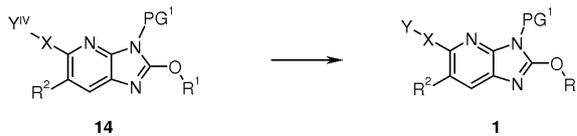
[0210] Hal = Cl, Br, I

[0211] PG¹ = 반응식 1에 정의된 바와 같다.

[0212] 커플링 반응은 바람직하게는, 염기, 예를 들면, 탄산세슘의 존재하에, 1,4-디옥산 또는 톨루엔 중에서 40 내지 150°C에서 팔라듐 유도된 촉매 및 적합한 리간드, 예를 들면, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐(Xphos) 또는 디클로로비스(트리-*o*-톨릴포스핀)-팔라듐(II) 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP)로 수행된다.

[0213] Y가 Y-PG²를 나타내는 화합물 1은 화합물 14로부터 제조될 수 있다(반응식 8); R¹, R², 및 X는 상기 및 하기에 정의된 의미를 갖는다.

[0214] 반응식 8



[0215]

[0216] PG¹ = 반응식 1에 정의된 바와 같다.

[0217] Y^{IV} = Y로서, 이는 티오에테르 또는 설폭사이드 모이어티의 형태로 설폭시민에 대한 전구체 그룹을 함유한다.

[0218] Y^{IV}에서 티오에테르 관능기는 2-단계 절차에 의해 PG²에 의해 보호된 설폭시민 그룹으로 변형될 수 있다. 제1 단계는 설폭사이드 관능기로의 산화로서, 이는 디클로로메탄 중에서 메타-클로로-퍼벤조산(MCPBA)으로, 메탄올/물 중에서 나트륨 메타페리odate로 산화시킴에 의해, 또는 우선적으로 헥사플루오로-이소프로판올 중에서 H₂O₂로 산화시킴에 의해 수행된다. 제2 단계는 설폭사이드의 설폭시민으로의 산화로서, 이는 우선적으로는, MgO 및 Rh-촉매, 예를 들면, [Rh(CH₃COO)₂]₂의 존재하에, 디클로로메탄 또는 1,2-디클로로에탄 중에서 0 내지 60°C에서 PhI(CH₃COO)₂와 CF₃C(O)NH₂의 반응에 의해 수행되어, 트리플루오로아세트아미드로서 보호된 설폭시민을 제공한다.

[0219] 트리플루오로아세틸-보호 그룹은 염기성 조건, 예를 들면, NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt, NaOtBu 하에, 용매, 예를 들면, 물, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 또는 이들의 혼합물 중에서 -10 내지 50°C에서 개열되어, 유리 설폭시민을 제공하고, 이를 NaH, KH, NEt₃, (iPr)₂Net 또는 피리딘, 그러나 우선적으로는 NaH와 같은 염기의 존재하에, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 톨루엔 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중에서 -10 내지 90°C에서 (tBuO-C(O))₂O(BOC 무수물) 또는 대안적으로는 PhCH₂O-C(O)Cl과 반응시켜, 벤질옥시-카보닐- 또는 3급-부틸옥시-카보닐-보호된 설폭시민을 제공할 수 있다.

[0220] 제시된 합성 경로는 보호 그룹의 사용에 의존할 수 있다. 예를 들면, 존재하는 잠재적 반응성 그룹, 예를 들면, 하이드록시, 카보닐, 카복시, 아미노, 알킬아미노, 또는 이미노는, 반응 후 다시 개열되는 통상적인 보호 그룹에 의해 반응 동안 보호될 수 있다. 각각의 관능기에 대한 적합한 보호 그룹 및 이들의 제거는 당해 기술 분야의 숙련자에게 익히 공지되어 있고, 유기 합성 문헌에 기재되어 있다.

[0221] 화학식 I의 화합물은 하기 언급된 이들의 에난티오머 및/또는 부분입체이성체로 분할(resolve)될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 시스/트랜스 혼합물은 이들의 시스 및 트랜스 이성체로 분할될 수 있고, 라세미 화합물은 이

들의 에난티오머로 분리될 수 있다.

[0222] 시스/트랜스 혼합물은, 예를 들면, 크로마토그래피에 의해 이들의 시스 및 트랜스 이성체로 분할될 수 있다. 라세미체로서 발생하는 화학식 I의 화합물은 자체 공지된 방법들에 의해 이들의 광학 대장체(optical antipode)들로 분리될 수 있고, 화학식 I의 화합물의 부분입체이성체 혼합물들은 자체 공지된 방법들, 예를 들면, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정을 사용하여 이들의 상이한 물리-화학적 성질들의 이점을 사용함으로써 이들의 부분입체이성체로 분할될 수 있고; 이후에 수득된 화합물이 라세미체인 경우, 이들은 하기 언급된 바와 같이 에난티오머로 분할될 수 있다.

[0223] 라세미체들은 바람직하게는, 키랄 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 또는 광학 활성 용매로부터 결정화에 의해 분할되거나, 염 또는 유도체, 예를 들면, 에스테르 또는 아미드를 형성하는 광학 활성 물질을 라세미체 화합물과 반응시킴으로써 분할된다. 염기성 화합물에 대해 에난티오머적으로 순수한 산 및 산성 화합물에 대해 에난티오머적으로 순수한 염기를 사용하여 염을 형성할 수 있다. 부분입체이성체 유도체들은 에난티오머적으로 순수한 보조 화합물들, 예를 들면, 산, 이들의 활성화된 유도체, 또는 알콜을 사용하여 형성된다. 이와 같이 수득된 염들 또는 유도체들의 부분입체이성체 혼합물의 분리는 이들의 상이한 물리-화학적 성질들, 예를 들면, 용해도 차이를 이용하여 달성할 수 있고; 유리 대장체는 적합한 제제의 작용에 의해 순수한 부분입체이성체 염들 또는 유도체들로부터 방출될 수 있다. 이러한 목적을 위해 통상적으로 사용되는 광학 활성 산, 및 보조 잔기로서 적용가능한 광학 활성 알콜은 당해 기술분야의 숙련가에게 공지되어 있다.

[0224] 상기 언급된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 염, 특히 약제학적 용도를 위한 약제학적으로 허용되는 염으로 전환시킬 수 있다. 본원에 사용되는 "약제학적으로 허용되는 염들"은 모(parent) 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 제조함에 의해 개질된, 개시된 화합물들의 유도체들을 언급한다.

[0225] 본 발명에 따른 화합물은 또한 유리하게는, 다음 실시예에 기술된 방법을 사용하여 수득할 수 있고, 또한 이러한 목적을 위해 문헌으로부터 숙련가에게 공지된 방법들과 조합될 수도 있다.

[0226] **용어 및 정의**

[0227] 본원에 구체적으로 정의되지 않은 용어들은 기술 내용 및 문맥에 비추어 당해 기술분야의 숙련가에게 의해 제공된 의미로 제공될 수 있다. 그러나, 명세서에 사용된 바와 같이, 반대로 기술되지 않는 한, 하기 용어들은 지시된 의미를 갖고, 하기 관례에 따른다.

[0228] 용어 "본 발명에 따른 화합물(들)", "화학식 I의 화합물(들)", "본 발명의 화합물(들)" 등은 이의 토토머, 입체이성체 및 이의 혼합물 및 이의 염, 특히 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이러한 화합물들의 용매화물 및 수화물(이러한 이의 토토머, 입체이성체 및 염의 용매화물 및 수화물 포함)을 포함하는 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 나타낸다.

[0229] 용어 "치료(treatment)" 및 "치료하는(treating)"은 예방적(preventative), 즉, 예방적(prophylactic), 또는 치료학적(therapeutic), 즉, 치유적(curative) 및/또는 완화적(palliative) 치료 둘 다를 포함한다. 따라서, 용어 "치료" 및 "치료하는"은 상기 상태(특히, 현성(manifest form))가 이미 발병된 환자의 치료학적 치료를 포함한다. 치료학적 치료는 특정한 징후의 증상을 완화하기 위한 증상 치료일 수 있거나, 징후의 상태를 역전시키거나 또는 부분적으로 역전시키기 위한 또는 질환의 진행을 멈추거나 또는 느리게 하기 위한 원인 치료일 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은, 예를 들면, 장기간에 걸친 치료학적 치료로서 뿐만 아니라 만성 치료요법을 위해 사용될 수 있다. 또한, 용어 "치료" 및 "치료하는"은 예방적 치료, 즉, 상기 언급한 상태가 발병할 위험에 처한 환자의 치료를 포함하고, 이에 따라 상기 위험을 감소시킨다.

[0230] 본 발명이 치료를 필요로 하는 환자를 언급하는 경우, 이는 주로 포유동물, 특히 사람에서의 치료에 관한 것이다.

[0231] 용어 "치료학적 유효량"은, (i) 특정 질환 또는 병태의 치료 또는 예방, (ii) 특정 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 악화, 개선, 또는 제거, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 개시를 예방 또는 지연하는, 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

[0232] 본원에 사용되는 용어 "조절된(modulated)" 또는 "조절하는(modulating)", 또는 "조절하다(modulate(s))"는, 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 하나 이상의 화합물로 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)를 활성화시킴을 언급한다.

[0233] 본원에 사용되는 용어 "매개된(mediated)" 또는 "매개하는(mediating)" 또는 "매개하다(mediate)"는, 달리 나

타내지 않는 한, (i) 특정 질환 또는 병태의 예방을 포함하는 치료, (ii) 특정 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 약화, 개선, 또는 제거, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 개시의 예방 또는 지연에 관한 것이다.

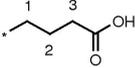
[0234] 본원에 사용되는 용어 "치환된"은 상기 원자의 정상 원자가가 초과되지 않고, 치환이 허용가능한 안정한 화합물을 야기한다면 지정된 원자, 라디칼 또는 모이어티 상의 임의의 하나 이상의 수소가 지시된 그룹으로부터 선택된 것으로 대체되는 것을 의미한다.

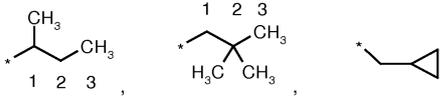
[0235] 하기 정의된 그룹, 라디칼, 또는 모이어티에서, 탄소 원자의 수는 종종 그룹에 선행하여 지정되고, 예를 들면, C₁₋₆-알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로, 2개 이상의 하위 그룹을 포함하는 그룹에 대해, 마지막 명명된 서브그룹이 라디칼 부착점이고, 예를 들면, 치환체 "아릴-C₁₋₃-알킬-"은 C₁₋₃-알킬-그룹에 결합된 아릴 그룹을 의미하고, 후자는 코어에 또는 치환체가 부착된 그룹에 결합된다.

[0236] 본 발명의 화합물이 화학명의 형태로 도시된 경우와 화학식으로서 나타낸 경우가 불일치하는 경우, 화학식이 우선한다.

[0237] 별표는 정의된 바와 같은 코어 분자에 연결되는 결합을 나타내기 위해 하위-화학식(sub-formulas)에서 사용될 수 있다.

[0238] 치환체의 원자의 번호 매김은 치환체가 부착된 코어 또는 그룹에 가장 가까운 원자에서 출발한다.

[0239] 예를 들면, 용어 "3-카복시프로필-그룹"은 치환체  를 나타내고, 여기서, 카복시 그룹은 프로필 그룹의 세 번째 탄소 원자에 부착된다.

[0240] 용어 "1-메틸프로필-", "2,2-디메틸프로필-" 또는 "사이클로프로필메틸-" 그룹은  을 나타낸다.

[0241] 별표는 정의된 바와 같은 코어 분자에 연결되는 결합을 나타내기 위해 하위-화학식에서 사용될 수 있다.

[0242] 구체적으로 지시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위를 통해, 제공된 화학식 또는 명칭은 토토머들 및 모든 입체-, 광학 및 기하학적 이성체들(예를 들면, 에난티오머들, 부분입체이성체들, E/Z 이성체들 등) 및 이들의 라세미체들 뿐만 아니라 개별적인 에난티오머들의 상이한 비율의 혼합물들, 부분입체이성체들의 혼합물들, 또는 상기한 형태의 임의의 혼합물을 포함할 수 있고, 여기서, 이러한 이성체들 및 에난티오머들은 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 염 뿐만 아니라 유리 화합물들의 용매화물 또는 화합물의 염들의 용매화물을 포함하는 이의 용매화물, 예를 들면, 수화물로 존재한다.

[0243] 구절 "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 적합한, 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 용량형을 언급하기 위해 본원에 사용된다.

[0244] 본원에 사용되는 "약제학적으로 허용되는 염"은 모 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 개질된, 개시된 화합물의 유도체를 언급한다.

[0245] 예를 들면, 본 발명의 화합물을 정제하거나 분리하는데 유용한 상기 언급한 것 이외에 다른 산의 염(예를 들면, 트리플루오로 아세테이트 염)은 또한 본 발명의 일부를 포함한다.

[0246] 용어 할로젠은 일반적으로, 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

[0247] 용어 "C_{1-n}-알킬"(여기서, n은 1 내지 n의 정수이다)은 단독으로 또는 또 다른 라디칼과 조합되어 1 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 비환형(acyclic), 포화된, 분지형 또는 선형 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들면, 용어 C₁₋₄-알킬은 라디칼 H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, 및 H₃C-C(CH₃)₂-를 포함한다.

[0248]

용해도

[0249]

본 발명의 화합물의 수용해도는 완충액 중에 용해된 양과 아세트니트릴/물(1/1) 용액 중에 용해된 양을 비교하여 측정한다. 10mM DMSO 스톡 용액 분취액으로부터 출발하여 아세트니트릴/물(1/1) 또는 완충액으로 각각 희석시킨다. 진탕 24시간 후에, 상기 용액을 여과하고, LC-UV로 분석한다. 완충액 중에 용해된 양을 아세트니트릴 용액 중의 양과 비교한다.

[0250]

용해도는 통상적으로 2.5%의 DMSO 농도에서 0.001 내지 0.125mg/ml로 측정된다. 화합물의 90% 이상이 완충액 중에 용해되는 경우, 값은 ">"로 표시된다.

실시에	pH	용해도 [mg/ml]
2	2.2	0.017
	4.5	0.002
	6.8	0.001
7	2.2	0.015
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
10	2.2	0.105
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
22	2.2	<0.080
	4.5	>0.007
	6.8	<0.001
23	2.2	0.069
	4.5	0.002
	6.8	0.001
27	2.2	0.077
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
28	2.2	0.092
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
31	2.2	>0.122
	4.5	0.105
	6.8	0.089
34	2.2	0.004
	4.5	0.005
	6.8	0.013
36	2.2	0.099
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
45	2.2	>0.119
	4.5	0.005

[0251]

	6.8	<0.001
50	2.2	>0.128
	4.5	>0.117
	6.8	0.088
51	2.2	>0.146
	4.5	0.028
	6.8	0.002
52	2.2	0.042
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001

[0252]

[0253]

혈장 단백질 결합

[0254]

평형 투석(ED) 기술은, 혈장 단백질(사람, 래트, 마우스)로의 시험 화합물의 시험관내 분획 결합(fractional binding)의 근사치를 결정하기 위해 사용된다.

[0255]

향온처리:

[0256]

테프론 투석 세포 또는 RED-장치가 사용된다. 각각의 셀은 초박형 반투과성 막(차단(cutoff) 5 내지 10kDa, 높은 투과성)에 의해 분리된, 공여 및 수용체 챔버(donor and acceptor chamber)로 이루어진다.

[0257]

각각의 시험 화합물에 대한 스톱 용액은 DMSO 중에서 준비한다. 혈장(항응고제 EDTA)에 시험 화합물을 소량 첨가(spiking)한 다음, 공여 챔버로 옮기고, 투석 완충액(텍스트란 함유 PBS, pH 7.4)은 수용체 챔버로 분배시킨다.

[0258]

종에 대한 PBS 중의 텍스트란(류코노스톡 종(*Leuconostoc ssp*), MW 대략 40000, No. 31389, Fluka) 농도[g/L]:

[0259]

사람: 40g/L 완충액

[0260]

래트: 37g/L 완충액

[0261]

마우스: 32g/L 완충액.

[0262]

향온처리는 37°C에서의 회전 하에 6시간(표준 3시간) 이하 동안 수행한다. 투석 기간 후에, 투석액 둘 다의 분취액은 HPLC-MS/MS를 사용하여 분석한다.

[0263]

계산:

[0264]

% 결합(bound)은 하기 식에 따라 계산된다:

[0265]

$$\% \text{ 결합} = (C_p - C_b / C_p) \times 100$$

[0266]

C_p= 혈장 농도

[0267]

C_b= 완충액 농도

[0268]

% 유리(free)는 하기 식에 따라 계산된다:

[0269]

$$\% \text{ 유리} = 100 - \% \text{ 결합}$$

[0270]

종에 대한 PBS 중의 텍스트란(류코노스톡 종(*Leuconostoc ssp*), MW 대략 40000, No. 31389, Fluka) 농도[g/L]:

[0271]

사람: 40g/L 완충액

[0272]

래트: 37g/L 완충액

[0273] 마우스: 32g/L 완충액

실시예	혈장 단백질 결합 [%결합된]		
	사람	랫트	마우스
2	98.55	98.67	98.68
10	98.92	98.23	98.64
45	98.48	98.94	99.23

[0274]

[0275] **약리학적 활성**

[0276] 본 발명의 화합물의 활성은 하기 시험관내 AMPK 활성화 검정을 사용하여 입증될 수 있다:

[0277] 활성화 AMPK 착물 1(알파1베타1감마1 함유)은 바칼로바이러스 발현계로부터 수득하였다. AMPK 알파1을 암호화하는 유전자는 pACG2T 벡터(BD Biosciences)에 클로닝하여 N-말단 글루타티온 S 트랜스퍼라제(GST)-융합 단백질을 수득하였다. AMPK 베타 1 및 감마 1을 암호화하는 유전자는 p2 Bac 이원 다중 클로닝 부위 벡터(Invitrogen)에 클로닝하고 여기서, 베타1은 p10 프로모터의 제어하에 있고 감마 1은 PH 프로모터의 제어하에 있다. AMPK 함유 전이 벡터를 Sf9 세포에서 AcPNV BacMagic-3-DNA(EMD Millipore)로 개별적으로 동시 형질감염시키고, 재조합 바칼로바이러스를 5일 후 수거하고, 이후 Sf9 세포에서 바이러스 스톱을 3회 증폭시켰다. AMPK(알파1베타1감마1)를 27°C에서 72시간 동안 재조합 알파1 바이러스와 재조합 베타1/감마1 바이러스의 동시 감염에 의해 High Five 5 세포에서 발현되었다. 세포를 원심 분리에 의해 수거하고, 10% 글리세롤 및 프로테아제 억제제 카테일(Roche)을 갖는 PBS에서 3회 냉동/해동 사이클에 의해 용해시켰다. 상청액에서 원심 분리 AMPK a1b1g1을 고정화 글루타티온(GE Healthcare)에 의해 포획한 후에, 불순물을 PBS로 세척하고 AMPK 알파1베타1감마1을 20mM 환원형 글루타티온을 함유하는 PBS로 용출시켰다. 이어서, 단백질 완충액을 10% 글리세롤을 갖는 PBS로 교환하고, 단백질 농도를 UV 흡광도로 측정하였다.

[0278] 백색 384-웰 옵티플레이트(Optiplates)(cat.no. 6007299)를 PerkinElmer로부터 구입하였다. V9101 ADP-Glo Kinase Assay 및 초순도 ATP(V915A)를 Promega로부터 구입하였다. AMPK용 기질(NH2-HMRSAMSGHLVKRR_CONH2)을 Upstate(12-355)로부터 구입하였다.

[0279] 다른 모든 재료들은 최고 등급으로 상업적으로 구입하였다.

[0280] 화합물들은 일련의 희석 또는 단일 투여 농도로 시험하였다. 일련의 화합물 희석은 100% DMSO에서 자동으로 준비하였다. 검정에서 최종 DMSO 농도는 0.1%였다.

[0281] 화합물 스톱 용액은 100% DMSO 중에서 10mM이었다. 화합물을 실온에서 용해되었다.

[0282] 상기 384-웰 플레이트에서, 검정 완충액 중의 1.25u1의 시험 화합물을 1.25u1의 AMPK 및 1.25µl의 펩타이드(최종 농도 1µM) 및 1.25µl의 ATP(최종 농도 30µM)와 혼합하고, 둘 다를 상기 검정 완충액 중에 용해시켰다. 이 단계 후에 60분의 항온처리 시간으로 처리하였다. 이어서, 5µl의 ADP Glo 시약을 첨가하였다. 이후에 40분 항온처리 하였다. 이어서, 10µl의 키나제 검출 시약을 혼합하였다. 상기 플레이트를 밀봉하고, 30분의 항온처리 시간 후에, 발광 신호를 Envision 판독기에서 측정하였다. 모든 항온처리 단계들을 실온에서 수행하였다.

[0283] 검정 완충액:

[0284] 20mM HEPES pH 7.0, 0.025% BSA, 15mM MgCl2, 0.01% Brij

[0285] 각각의 검정 미세역가 플레이트는, 낮은 신호(100% CTL, 낮은 신호)에 대한 참조로 화합물(물 중 0.1% DMSO) 대신에 비히클 대조군을 갖는 웰과, 높은 신호에 대한 참조로 일련의 AMP 희석물(최종 30µM)을 갖는 웰을 함유하였다.

[0286] 발생된 발광 신호는 생성된 ADP 농도에 비례하였고, AMPK 활성과 관련이 있었다. 데이터 분석은, 화합물 부재하에 AMPK의 존재하에 ATP의 소모에 비해 시험 화합물의 존재하에 AMPK의 ATP 소모의 %를 계산하여 수행하였다.

[0287] (RLU(샘플)/RLU(낮은 대조군) * 100[RLU = 상대 발광 단위])

[0288] AMPK 효소의 활성제는 100% CTL 초과값을 제공하였다.

[0289] 용량 반응 곡선에 기초한 EC₅₀ 값은 4 파라미터 로지스틱 모델(Parameter Logistic Model) 또는 S자형 용량-반응 모델을 사용하여 XIFIT 소프트웨어로 계산한다.

[0290] 본 발명에 따른 화합물은 전형적으로 약 0.1nM 내지 약 10 μM, 바람직하게는 1 μM 미만, 더욱 바람직하게는 100nM 미만 범위의 EC₅₀ 값을 갖는다.

[0291] 본 발명에 따른 화합물에 대한 EC₅₀ 값을 하기 표에 나타낸다. 화합물의 번호는 실험 부분에서 실시예 번호에 상응한다.

실시예	EC ₅₀ [nM]	실시예	EC ₅₀ [nM]
1	275	31	17
2	3	32	13

[0292]

3	402	33	265
4	22	34	3
5	62	35	87
6	2	36	15
7	1	37	47
8	4	38	704
9	14	39	8
10	4	40	50
11	3	41	209
12	581	42	410
13	4	43	293
14	6	44	66
15	41	45	29
16	245	46	37
17	1	47	67
18	34	48	16
19	55	49	26
20	776	50	304
21	43	51	92
22	45	52	3
23	10	53	56
24	215	54	114
25	1199	55	26
26	145	56	41
27	4	57	118
28	2		
29	725		
30	2		

[0293]

[0294] AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화, 특히 작용 활성을 조절하는 이들의 능력의 관점에서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물(이의 상응하는 염 포함)은 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 영향을 받을 수 있거나 매개되는 모든 질환 또는 병태의 치료에 이론적으로 적합하다.

[0295] 따라서, 본 발명은 약제로서의 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0296] 추가로, 본 발명은, 환자, 바람직하게는 사람에서 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

- [0297] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 억제학적 조성물을 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료가 필요한 환자, 바람직하게는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0298] AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 작용제에 의해 매개되는 질환 및 상태는 대사 질환 또는 상태를 포함한다. 하나의 측면에 따르면, 본 발명의 화합물 및 억제학적 조성물은 진성 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, 1형 당뇨병, 당뇨병 합병증(예를 들면, 망막병증, 신장병증 또는 신경병증, 당뇨발, 궤양 또는 대혈관병증), 대사 산증 또는 케톤증, 반응 저혈당증, 고인슐린혈증, 포도당 대사 장애, 인슐린 내성, 대사 증후군, 다양한 기원의 이상지질혈증, 죽상동맥경화증 및 관련 질환, 비만, 고혈압, 만성 심부전, 부종 및 고노산혈증의 치료에 특히 적합하다.
- [0299] 본 발명의 화합물 및 억제학적 조성물은 또한, 베타-세포 변성, 예를 들면, 췌장 베타 세포의 아포토시스 또는 괴사의 예방에 적합하다. 본 발명의 화합물 및 억제학적 조성물은 또한 췌장 세포 기능의 개선 또는 회복에 적합하고, 또한 췌장 베타 세포의 수 및 크기 증가에 적합하다.
- [0300] 따라서 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은, 환자에서 대사 질환의 예방, 지연, 진행의 둔화 및/또는 치료에, 특히 혈당 조절 및/또는 베타 세포 기능 개선에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및 억제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0301] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 2형 당뇨병, 과체중, 비만, 당뇨병 합병증 및 관련 병리학적 상태의 예방, 지연, 진행의 둔화 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및 억제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0302] 추가로, 본 발명에 따른 화합물 및 억제학적 조성물은 하나 이상의 하기 치료학적 절차에 사용하기에 적합하다:
- [0303] - 대사 질환, 예를 들면, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 불충분한 내당능, 인슐린 내성, 과혈당증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군, 대사 증후군, 비만, 고혈압, 만성 진신성 염증, 망막병증, 신경병증, 신장병증, 죽상동맥경화증, 내피 기능장애 또는 뼈-관련 질환(예를 들면, 골다공증, 류마티스 관절염 또는 골관절염)의 예방, 지연, 진행의 둔화 또는 치료;
- [0304] - 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈당, 식후 혈당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소;
- [0305] - 교란된 내당능, 인슐린 내성 및/또는 대사 증후군의 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 지연, 진행의 둔화 또는 역전;
- [0306] - 당뇨병 합병증, 예를 들면, 망막병증, 신장병증 또는 신경병증, 당뇨발, 궤양 또는 대혈관병증 중에서 선택되는 상태 또는 질환의 예방, 지연, 진행의 둔화 또는 치료;
- [0307] - 체중 감소, 또는 체중 증가의 예방, 또는 체중 감소의 지원;
- [0308] - 췌장 베타 세포의 분해의 예방 또는 치료 및/또는 췌장 베타 세포 기능의 개선 및/또는 회복 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 회복;
- [0309] - 인슐린 민감성의 유지 및/또는 개선 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 내성의 예방 또는 치료.
- [0310] 특히, 본 발명에 따른 화합물 및 억제학적 조성물은 비만, 당뇨병(1형 및 2형 당뇨병, 바람직하게는 2형 진성 당뇨병 포함) 및/또는 당뇨병 합병증(예를 들면, 망막병증, 신장병증 또는 신경병증, 당뇨발, 궤양 또는 대혈관병증)의 치료에 적합하다.
- [0311] 본 발명에 따른 화합물은 2형 진성 당뇨병을 치료하는데 가장 특히 적합하다.
- [0312] 하루당 적용가능한 화학식 I의 화합물의 용량 범위는 보통 환자의 체중 kg당 0.001 내지 10mg이고, 예를 들면, 환자의 체중 kg당 0.01 내지 8mg이다. 각각의 용량 단위는 용이하게는, 0.1 내지 1000mg, 예를 들면, 0.5 내지 500mg을 함유할 수 있다.
- [0313] 실제 치료학적 유효량 또는 치료학적 용량은 물론 당해 기술분야의 숙련가에 의해 공지된 인자, 예를 들면, 환자의 연령 및 체중, 투여 경로 및 질환 중증도에 좌우될 수 있다. 임의의 경우에, 상기 화합물 또는 조성물은 치료학적 유효량이 환자의 고유한 상태를 기준으로 하여 전달되도록 하는 용량 및 방식으로 투여될 수 있다.
- [0314] 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와의 임의의 병용물을 포함하는 본 발명에 따른 화합물, 조성물은 경우,

경피, 흡입, 비경구 또는 설하 경로로 투여될 수 있다. 가능한 투여 방법들 중에서, 경구 또는 정맥내 투여가 바람직하다.

[0315] **약제학적 조성물**

[0316] 임의로 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용한 화학식 I의 화합물을 투여하는데 적합한 제제는 당해 기술 분야의 숙련자에게 명백할 것이고, 예를 들면, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 로젠지, 트로키제, 용제, 시럽제, 엘릭서제, 사체제, 주사제, 흡입제 및 산제 등을 포함한다. 경구 제형, 특히 고체 형태, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제가 바람직하다. 약제학적 활성 화합물(들)의 함량은 유리하게는, 전체로서 조성물의 0.1 내지 90중량%, 예를 들면, 1 내지 70중량%의 범위이다.

[0317] 적합한 정제는, 예를 들면, 화학식 I에 따른 하나 이상의 화합물을 공지된 부형제, 예를 들면, 불활성 희석제, 담체, 봉해제, 보조제, 계면활성제, 결합제 및/또는 윤활제와 함께 혼합하여 수득할 수 있다. 정제는 또한, 수 개 층으로 이루어질 수 있다. 목적하는 제제에 적합한 특정한 부형제, 담체 및/또는 희석제는 전문 지식을 기초로 하여 숙련자에게 친숙할 것이다. 바람직한 것은 특정한 제형 및 목적하는 투여 방법에 적합한 것이다. 본 발명에 따른 제제 또는 제형은 숙련자에게 친숙한 그 자체가 공지된 방법을 사용하여, 예를 들면, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화학식 I의 화합물, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 부형제, 담체 및/또는 희석제를 혼합하거나 배합하여 제조될 수 있다.

[0318] **병용 치료요법**

[0319] 본 발명의 화합물은 추가로 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 추가의 치료학적 제제와 병용될 수 있다. 하나의 양태에 따르면, 추가의 치료학적 제제는 상기 기재된 질환 또는 병태, 특히 대사 질환 또는 병태, 예를 들면, 진성 당뇨병, 비만, 당뇨병 합병증, 고혈압, 고지혈증과 관련된 질환 또는 병태의 치료에 유용한 치료학적 제제의 그룹으로부터 선택된다. 이러한 병용물에 적합한 추가의 치료학적 제제는 특히, 예를 들면, 언급된 징후들 중 하나에 대해 하나 이상의 활성 물질의 치료학적 효과에 효력을 더하는 것 및/또는 하나 이상의 활성 물질의 용량을 감소시킬 수 있는 것을 포함한다.

[0320] 따라서, 본 발명의 화합물은 항당뇨병 제제, 과체중 및/또는 비만의 치료를 위한 제제, 및 고혈압, 심부전 및/또는 죽상동맥경화증의 치료를 위한 제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용될 수 있다.

[0321] 항당뇨병 제제는, 예를 들면, 메트포르민, 설포닐우레아, 나테글리나이드, 레파글리나이드, 티아졸리딘디온, PPAR-(알파, 감마 또는 알파/감마) 작용제 또는 조절제, 알파-글루코시다제 억제제, DPPIV 억제제, SGLT2-억제제, 인슐린 및 인슐린 유사체, GLP-1 및 GLP-1 유사체 또는 아밀린 및 아밀린 유사체, 사이클로세트, 11β-HSD 억제제이다. 다른 적합한 병용 파트너는 단백질 티로신포스파타제 1의 억제제, 간에서 탈조절된 포도당 생성에 영향을 미치는 물질, 예를 들면, 당-6-포스파타제, 또는 프럭토스-1,6-비스포스파타제의 억제제, 글리코겐 포스포릴라제, 글루카곤 수용체 길항제 및 포스포에놀 피루베이트 카복시키나제, 글리코겐 신타제 키나제 또는 피루베이트 데하이드로키나제의 억제제, 알파2-길항제, CCR-2 길항제 또는 글루코키나제 활성제이다. 하나 이상의 지질강화제, 예를 들면, HMG-CoA-리덕타제 억제제, 피브레이트, 니코틴산 및 이의 유도체, PPAR-(알파, 감마 또는 알파/감마) 작용제 또는 조절제, PPAR-델타 작용제, ACAT 억제제 또는 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면, 담즙산-결합 물질, 예를 들면, 회장 담즙산 수송의 억제제, MTP 억제제, 또는 HDL-상승 화합물, 예를 들면, CETP 억제제 또는 ABC1 조절제 또한 병용 파트너로서 적합하다.

[0322] 과체중 및/또는 비만의 치료를 위한 치료학적 제제는, 예를 들면, 칸나비노이드1 수용체의 길항제, MCH-1 수용체 길항제, MC4 수용체 작용제, NPY5 또는 NPY2 길항제, β3-작용제, 렙틴 또는 렙틴 모방체, 5HT2c 수용체의 작용제이다.

[0323] 고혈압, 만성 심부전 및/또는 죽상동맥경화증의 치료를 위한 치료학적 제제는, 예를 들면, A-II 길항제 또는 ACE 억제제, ECE 억제제, 이노제, β-차단제, Ca-길항제, 중추 작용 항고혈압제, 알파-2-아드레날린성 수용체의 길항제, 중성 엔도펩티다제의 억제제, 혈소판 응집 억제제 등이거나, 이들의 배합물도 적합하다. 안지오텐신 II 수용체 길항제는 바람직하게는, 종종 이노제, 예를 들면, 하이드로클로로티아지드와 배합되어 고혈압 및 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 사용된다.

[0324] 상기 언급된 병용 파트너에 대한 용량은 보통, 통상적으로 추천되는 최저 용량의 1/5 내지 통상적으로 추천되는 용량의 1/1 이하이다.

- [0325] 바람직하게는, 본 발명의 화합물 및/또는 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용된 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 운동 및/또는 식이와 함께 투여한다.
- [0326] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 영향을 받거나 이에 의해 매개되는 질환 또는 병태, 특히 상기 및 하기에 기재된 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 상기 및 하기에 기재된 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용된 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0327] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 상기 및 하기 기술된 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 병용된 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료가 필요한 환자, 바람직하게는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0328] 추가의 치료학적 제제와 병용된 본 발명에 따른 화합물의 사용은 동시에 또는 시간차를 두고 수행할 수 있다.
- [0329] 본 발명에 따른 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료학적 제제는 둘 다 하나의 제형, 예를 들면, 정제 또는 캡슐 제에 함께 존재할 수 있거나 또는 두 개의 동일하거나 상이한 제형, 예를 들면, 소위 부품 키트(kit-of parts)로서 개별적으로 존재할 수 있다.
- [0330] 결과적으로, 또 다른 측면에서, 본 발명은, 본 발명에 따른 화합물 및 상기 및 하기에 기재된 하나 이상의 추가의 치료학적 제제를, 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0331] 본 발명의 다른 특징 및 이점은, 본 발명의 원리를 일례로서 예시하는 하기의 보다 상세한 실시예로부터 자명할 것이다.
- [0332] **실시예**
- [0333] 서문:
- [0334] 일반적으로, ¹H-NMR 및/또는 질량 스펙트럼은 제조된 화합물에 대해 획득되었다. R_f 값은 Merck 실리카 겔 60 F₂₅₄ 플레이트 및 254nm에서의 UV 광을 사용하여 측정한다.
- [0335] 용어 "주위 온도" 및 "실온"은 상호교환적으로 사용되고, 약 20°C의 온도를 지정한다.
- [0336] 생성물의 특성확인을 위해 사용되는 분석 HPLC 파라미터(TFA는 트리플루오로아세트산을 나타내고, FA는 포름산을 나타낸다):

방법:		1		
장치:		DA 및 MS 검출기를 갖는 Agilent 1200		
컬럼:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [min]	% 용매 [H ₂ O,0.1%TFA]	% 용매 [아세토니트릴]	유속 [mL/min]	온도 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

방법:		2		
장치:		DA 및 MS 검출기를 갖는 Agilent 1200		
컬럼:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [min]	% 용매 [H ₂ O,0.1%TFA]	% 용매 [아세토니트릴]	유속 [mL/min]	온도 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0337]

방법:		3		
장치:		DA 및 MS 검출기를 갖는 Agilent 1200		
컬럼:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [min]	% 용매 [H ₂ O,0.1%TFA]	% 용매 [CH ₃ CN]	유속 [mL/min]	온도 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

방법:		4		
장치:		DA 및 MS 검출기를 갖는 Agilent 1200		
컬럼:		Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
컬럼 공급원:		Waters		
구배/용매 시간 [min]	% 용매 [H ₂ O,0.1%TFA]	% 용매 [CH ₃ CN]	유속 [mL/min]	온도 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0338]

방법:	5			
장치:	DA 및 MS 검출기를 갖는 Agilent 1200			
컬럼:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm			
컬럼 공급원:	Waters			
구배/용매 시간 [min]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%NH ₄ OH]	% 용매 [CH ₃ CN]	유속 [mL/min]	온도 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

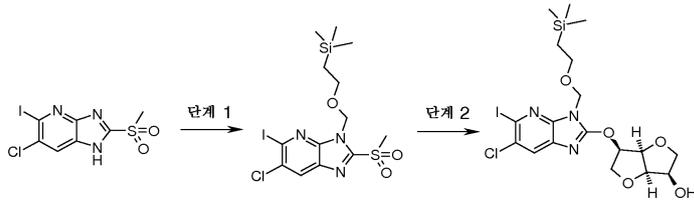
방법:	6			
장치:	DA 및 MS 검출기를 갖는 Agilent 1200			
컬럼:	Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm			
컬럼 공급원:	Waters			
구배/용매 시간 [min]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 용매 [CH ₃ CN]	유속 [mL/min]	온도 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

방법:	7			
장치:	DA 및 MS 검출기를 갖는 Agilent 1200			
컬럼:	Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm			
컬럼 공급원:	Waters			
구배/용매 시간 [min]	% 용매 [H ₂ O, 0.1%HCOOH]	% 용매 [CH ₃ CN]	유속 [mL/min]	온도 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

하기 실시예는 본 발명은 예시하기 위한 것이며 본 발명을 이로 한정하려는 것은 아니다:

중간체 1

(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0344]

[0345]

단계 1: 6-클로로-5-요오도-2-(메틸설포닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

[0346]

6-클로로-5-요오도-2-(메틸설포닐)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘(제조를 위해 WO 2012116145 참조; 1.5g) 및 트리 에틸아민(875 μ l)을 테트라하이드로푸란(12mL)에 용해시키고, 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란(SEM-C1; 890 μ l)으로 처리한다. 실온으로 승온시키면서 혼합물을 30분 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl과 에틸아세테이트 사이에 분배한다. 유기 상을 물과 염수로 세척한다. 건조(MgSO₄)시킨 후, 용매를 진공 중에서 증발시켜 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): t_R = 1.22분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 488[M+H]⁺.

[0347]

단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0348]

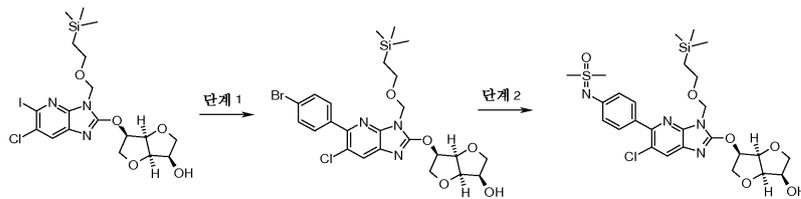
(3R,3aR,6R,6aR)-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3,6-디올(1.84g)을 N,N-디메틸포름아미드(10mL)에 용해시키고, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU; 1.9mL)으로 처리한다. N,N-디메틸포름아미드(20mL) 중의 6-클로로-5-요오도-2-(메틸설포닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(2.05g)의 용액을 적 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 물과 에틸아세테이트 사이에 분배하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시킨다(MgSO₄). 용매를 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그 래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 80:20→0:100)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): t_R = 1.17분; 질 량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 554[M+H]⁺.

[0349]

중간체 2

[0350]

N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S,S-디메틸설포시미드



[0351]

[0352]

단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0353]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올(300mg), 4-브로모페닐보론산(120mg), Na₂CO₃(2M 수용액, 810 μ l), 및 1,4- 디옥산(4mL)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]-디클로로팔라듐 (II)-CH₂Cl₂-착물(PdCl₂(dppf)xCH₂Cl₂)(30mg)을 첨가하고, 혼합물을 90 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합 물을 에틸아세테이트로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물 을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 40:60→20:80)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): t_R = 1.26분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 582[M+H]⁺.

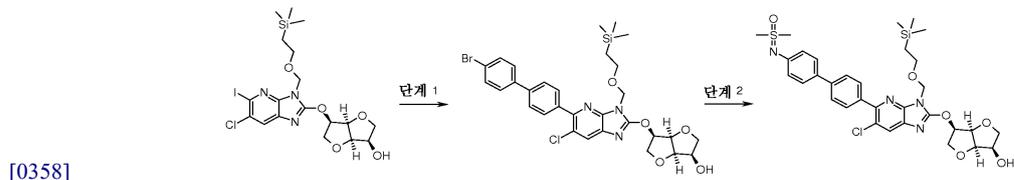
[0354]

단계 2: N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S,S-디메틸설포시미드

[0355] 교반 바, (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(292mg), S,S-디메틸설폭시민(58mg), 2-(디-t-부틸포스피노)바이페닐(30mg), 나트륨 3급-부톡사이드(69mg), 및 1,4-디옥산(4mL)으로 충전된 마이크로파 바이알을 아르곤으로 3분 동안 퍼징한다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(35mg)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 상기 패드를 에틸 아세테이트로 세정한다. 합한 여액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피[디클로로메탄/(메탄올 중의 디클로로메탄/메탄올/7M 암모니아 50:48:2) 98:2→90:10]하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): $t_R = 0.98$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 595[M+H]^+$.

[0356] **중간체 3**

[0357] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시))-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0359] 단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-브로모-바이페닐-4-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

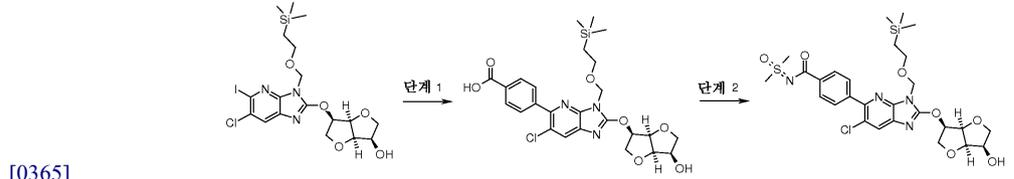
[0360] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 4'-브로모-4-바이페닐보론산으로부터 제조된다. LC(방법 2): $t_R = 1.08$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 658[M+H]^+$.

[0361] 단계 2: N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시))-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0362] 표제 화합물은 중간체 2(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-브로모-바이페닐-4-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S,S-디메틸설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 2): $t_R = 0.31$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 671[M+H]^+$.

[0363] **중간체 4**

[0364] 4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시))-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일 디메틸설폭시미드



[0366] 단계 1: 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시))-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-벤조산

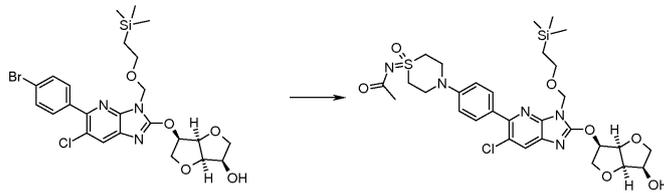
[0367] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 4-카복시페닐보론산으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.02$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 548[M+H]^+$.

[0368] 단계 2: 4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일 디메틸설폭시미드

[0369] N,N-디메틸포름아미드(3mL) 중의 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-벤조산(95mg), N,N-디이소프로필 에틸아민(75 μ l), 및 1-[비스(디메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(79mg)의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한다. S,S-디메틸설폭시민(19mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 빙수로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 조약한 생성물은 다음 반응 단계에 추가의 정제 없이 사용된다. LC(방법 1): t_R = 1.01분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 623[M+H]⁺.

[0370] **중간체 5**

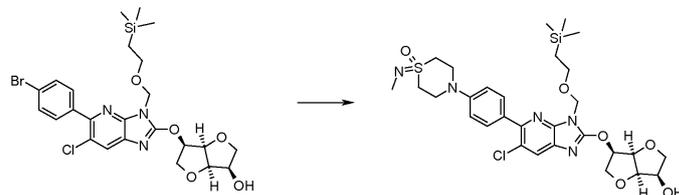
[0371] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(S-(N-아세틸이미노)-S-옥소-티오모르폴린-4-일)-페닐)-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0372] (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(100mg), S-(N-아세틸이미노)-S-옥소-티오모르폴린 트리플루오로아세트산 염(60mg), 나트륨 3급-부톡사이드(25mg), 나트륨 3급-부탄올(400mg) 및 톨루엔(2mL)으로 충전된 마이크로파 바이알을 아르곤으로 3분 동안 퍼징한다. 2-(2'-디-3급-부틸포스핀)바이페닐 팔라듐(II) 아세테이트(4mg)를 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 140℃로 15분 동안 마이크로파 오븐에서 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 조약한 생성물은 다음 반응 단계에 추가의 정제 없이 사용된다. LC(방법 1): t_R = 0.99분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 678[M+H]⁺.

[0374] **중간체 6**

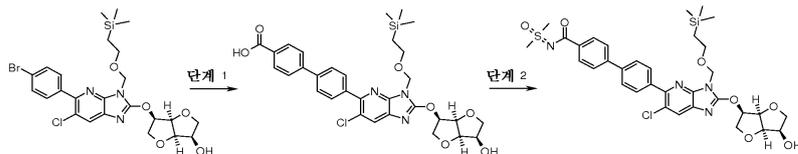
[0375] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(S-메틸이미노)-S-옥소-티오모르폴린-4-일)-페닐)-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0376] 표제 화합물은 중간체 5에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S-메틸이미노-S-옥소-티오모르폴린 트리플루오로아세트산 염으로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.95분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 650[M+H]⁺.

[0378] **중간체 7**

[0379] N-4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-카보닐-S,S-디메틸설폭시미드



[0380]

[0381]

단계 1: 4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-카복실산

[0382]

표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 4-카복시페닐보론산으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.10$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 624[M+H]^+$.

[0383]

단계 2: N-4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-카보닐-S,S-디메틸설폭시미드

[0384]

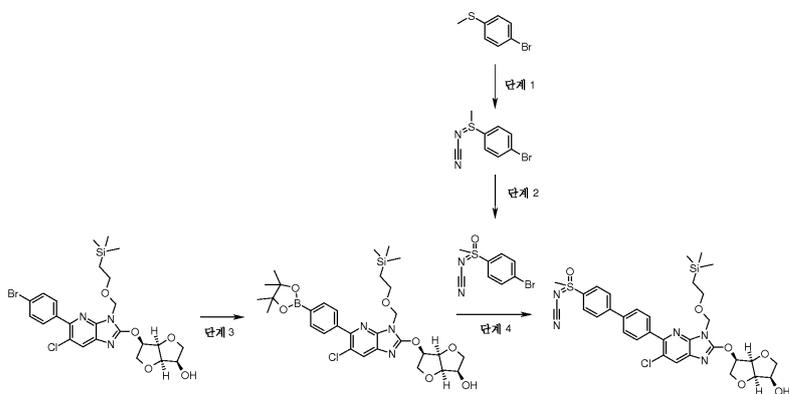
표제 화합물은 중간체 4(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-카복실산 및 S,S-디메틸설폭시미드)로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.08$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 699[M+H]^+$.

[0385]

중간체 8

[0386]

S-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-메틸-N-시아노-설폭시미드



[0387]

[0388]

단계 1: N-시아노-S-메틸-S-(4-브로모페닐)설피리딘

[0389]

메탄올(75mL) 중의 4-브로모티오아니솔(3.75g), 시안아미드(1.01g), 칼륨 3급-부톡사이드(2.49g), 및 N-브로모석신이미드(4.93g)의 혼합물을 실온에서 아르곤 대기 하에 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하고, 침전물을 여과제거하고, 소량의 에틸 아세테이트 및 3급-부틸메틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득한다. LC(방법 1): $t_R = 1.10$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 243[M+H]^+$.

[0390]

단계 2: N-시아노-S-메틸-S-(4-브로모페닐)설폭시미드

[0391]

3-클로로퍼옥시벤조산(4.75g) 및 탄산칼륨(7.61g)을 N-시아노-S-메틸-S-(4-브로모페닐)설피리딘(4.46g) 및 에탄올(100mL)의 병수로 냉각시킨 혼합물에 첨가한다. 병/수 욱을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을

염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(20mL)로 분쇄하고, 침전물을 여과제거하고, 소량의 에틸 아세테이트 및 3급-부틸메틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득한다. 모액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 98:2→95:5)하여 표제 화합물의 또 다른 배치를 제공한다. LC(방법 1): t_R = 0.79분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 259[M+H]⁺.

[0392] 단계 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사-하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

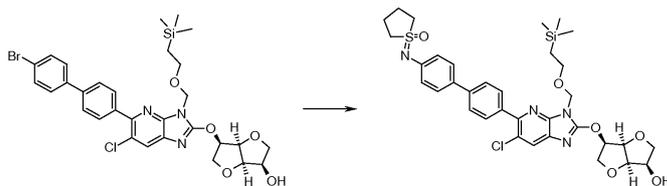
[0393] (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(490mg), 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']바이[[1,3,2]디옥사보롤라닐](640mg), 칼륨 아세테이트(413mg), 및 1,4-디옥산(15mL)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. [1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센]-디클로로팔라듐(II)-CH₂Cl₂-착물(PdCl₂(dppf)_xCH₂Cl₂)(69mg)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반한다. 추가의 PdCl₂(dppf)_xCH₂Cl₂를 첨가하고, 혼합물을 전환이 완료될 때까지 90℃ 6시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 30:70→0:100)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 2): t_R = 0.91분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 630[M+H]⁺.

[0394] 단계 4: S-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-메틸-N-시아노-설포시미드

[0395] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-시아노-S-메틸-S-(4-브로모페닐)설포시미드으로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 1.08분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 682[M+H]⁺.

[0396] **중간체 9**

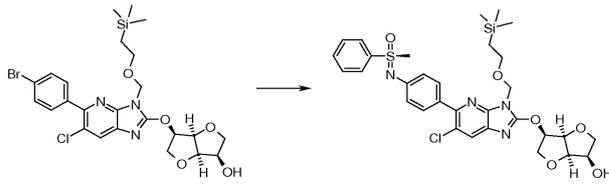
[0397] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-[4'-(1-옥소-테트라하이드로-1λ4-티오펜-1-일리덴아미노)-바이페닐-4-일]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0398] [0399] (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-브로모-바이페닐-4-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸-실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S,S-테트라메틸렌설포시미드(22mg), Cs₂CO₃(79mg), 및 톨루엔(2mL)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. 팔라듐(II) 아세테이트(2mg) 및 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-다이소프로폭시바이페닐(RuPhos, 6mg)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 대기 하에 110℃에서 12시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 상기 패드를 에틸아세테이트로 세정한다. 합한 여액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 697[M+H]⁺.

[0400] **중간체 10**

[0401] (S)-N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S-메틸-S-페닐설포시미드



[0402]

[0403]

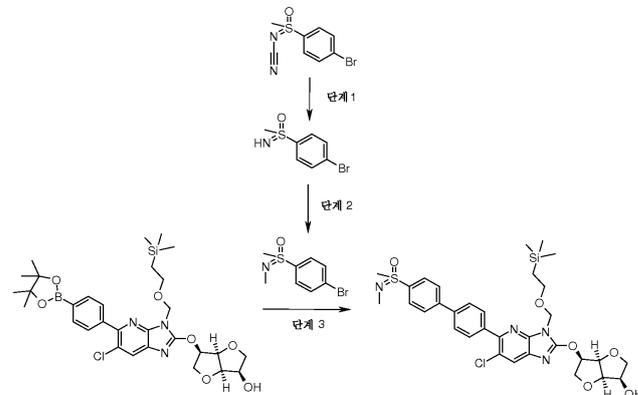
표제 화합물은 중간체 2(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 (S)-S-메틸-S-페닐설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 3): $t_R = 1.07$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 657[M+H]^+$.

[0404]

중간체 11

[0405]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N,S-디메틸설포니미도일)피리딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0406]

[0407]

단계 1: S-(4-브로모페닐)-S-메틸-설폭시민

[0408]

트리플루오로아세트산 무수물(1.26g)을 N-시아노-S-메틸-S-(4-브로모페닐)설폭시민(518mg) 및 디클로로메탄(35mL)의 빙수로 냉각시킨 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온으로 승온되도록 하고, 1.5시간 동안 교반한다. 용매를 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 메탄올(14mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (1.38g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5일 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 98:2→95:5) 하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): $t_R = 0.66$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 234[M+H]^+$.

[0409]

단계 2: S-(4-브로모페닐)-N,S-디메틸-설폭시민

[0410]

수소화나트륨(광유 중 55 내지 60%, 54mg)을 1,2-디메톡시에탄(3mL) 중의 S-(4-브로모페닐)-S-메틸-설폭시민(97mg)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한다. 메틸 요오다이드(294mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한다. 추가의 메틸 요오다이드(50 μ l)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반한다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 98:2)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): $t_R = 0.69$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 248[M+H]^+$.

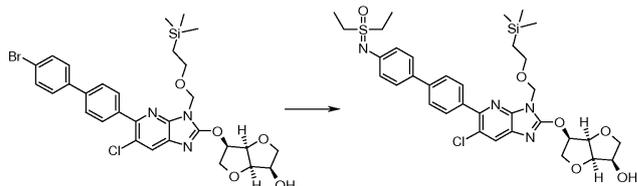
[0411]

단계 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N,S-디메틸설포니미도일)피리딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0412] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S-(4-브로모페닐)-N,S-디메틸-설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.04$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 671[M+H]^+$.

[0413] **중간체 12**

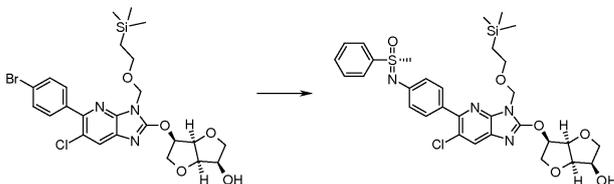
[0414] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디에틸설포시미드



[0415] 표제 화합물은 중간체 2(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-브로모-바이페닐-4-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S,S-디에틸설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.13$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 699[M+H]^+$.

[0417] **중간체 13**

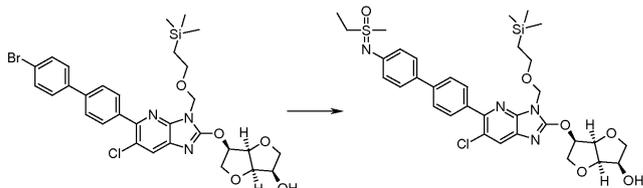
[0418] (R)-N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S-메틸-S-페닐설포시미드



[0419] 표제 화합물은 중간체 2(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 (R)-S-메틸-S-페닐설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 3): $t_R = 1.06$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 657[M+H]^+$.

[0421] **중간체 14**

[0422] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-에틸-S-메틸설포시미드

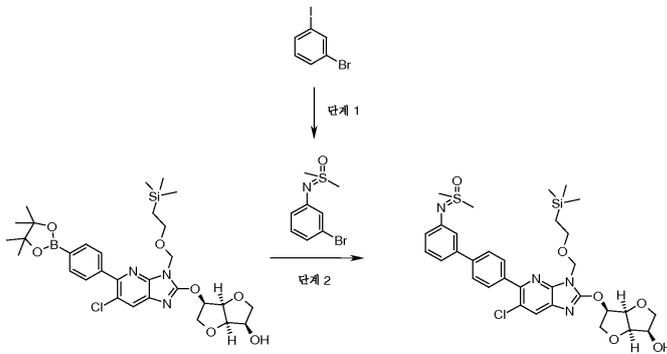


[0423] 표제 화합물은 중간체 2(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-브로모-바이페닐-4-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S-에틸-S-메틸설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.11$ 분; 질량 스펙트럼

(ESI⁺): m/z = 685[M+H]⁺.

[0425] **중간체 15**

[0426] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-3-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0427]

[0428] 단계 1: N-(3-브로모페닐)-S,S-디메틸설폭시민

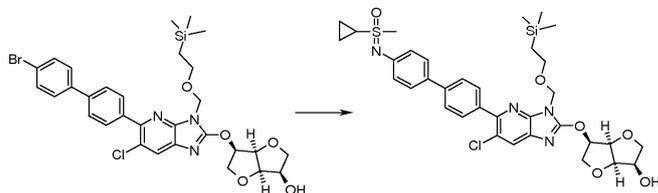
[0429] 1,4-디옥산(12mL) 중의 1-브로모-3-요오도-벤젠(250 μ l), S,S-디메틸설폭시민(219mg), 및 Cs₂CO₃(895mg)의 혼합물을 마이크로파 바이알 중에서 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듬(0)(35mg) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산탄(XantPhos, 85mg)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 105°C에서 3시간 동안 교반한다. 생성물 혼합물을 용리액으로서 메탄올을 사용하여 셀라이트에서 여과한다. 여액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 4): t_R = 0.74분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 248[M+H]⁺.

[0430] 단계 2: N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-3-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0431] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(3-브로모페닐)-S,S-디메틸설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 3): t_R = 1.07분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 671[M+H]⁺.

[0432] **중간체 16**

[0433] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-사이클로프로필-S-메틸설폭시미드



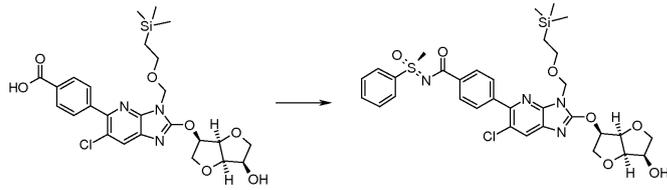
[0434]

[0435] 표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-브로모-바이페닐-4-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S-사이클로프로필-S-메틸설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 1.13분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 698[M+H]⁺.

[0436] **중간체 17**

[0437] (S)-N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-사이클로프로필-S-메틸설폭시미드

라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-페닐설폭시민



[0438]

[0439]

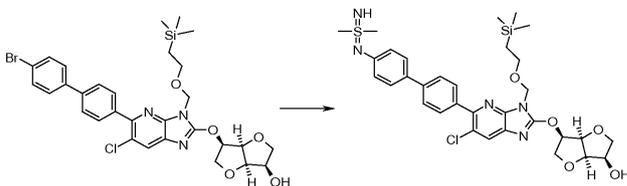
표제 화합물은 중간체 4(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-벤조산 및 (S)-S-메틸-S-페닐설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.10$ 분; 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 685[M+H]^+$.

[0440]

중간체 18

[0441]

N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디메틸-설포나이드인



[0442]

[0443]

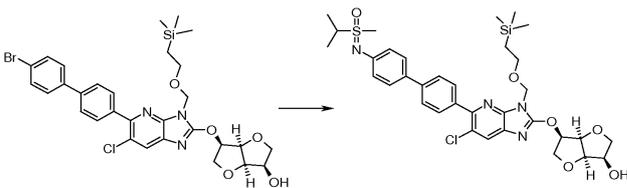
표제 화합물은 중간체 2(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-브로모-바이페닐-4-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사-하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S,S-디메틸-설포나이드인으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.02$ 분; 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 671[M+H]^+$.

[0444]

중간체 19

[0445]

N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-이소프로필-S-메틸설폭시미드



[0446]

[0447]

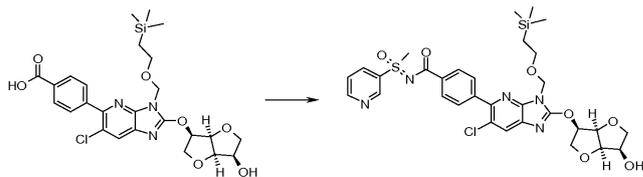
표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-브로모-바이페닐-4-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사-하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S-이소프로필-S-메틸설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.14$ 분; 질량 스펙트럼 (ESI⁺): $m/z = 700[M+H]^+$.

[0448]

중간체 20

[0449]

N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-(피리딘-3-일)-설폭시민



[0450]

[0451]

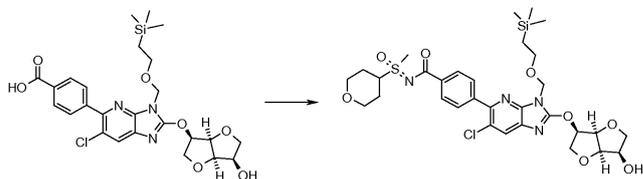
표제 화합물은 중간체 4(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-벤조산 및 S-메틸-S-(피리딘-3-일)-설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.03$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 686[M+H]^+$.

[0452]

중간체 21

[0453]

N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-설포시민



[0454]

[0455]

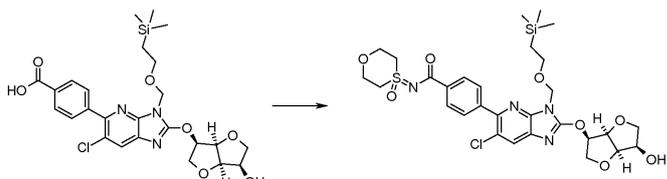
표제 화합물은 중간체 4(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-5-일]-벤조산 및 S-메틸-S-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.03$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 693[M+H]^+$.

[0456]

중간체 22

[0457]

4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-N-(4-옥소-4λ6-[1,4]옥사티안-4-일리덴)-벤즈아미드



[0458]

[0459]

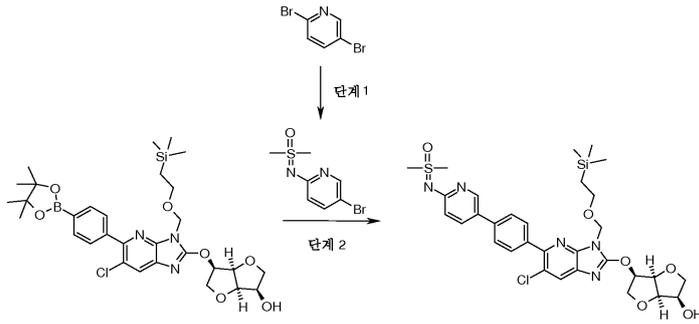
표제 화합물은 중간체 4(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-5-일]-벤조산 및 4-이미노-1,4-옥사티안-4-옥사이드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.03$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 665[M+H]^+$.

[0460]

중간체 23

[0461]

N-(5-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-2-일)-S,S-디메틸설포시מיד



[0462]

[0463]

단계 1: N-(5-브로모-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시민

[0464]

1,4-디옥산(3mL) 중의 2,5-디브로모-피리딘(200mg), S,S-디메틸설폭시민(83mg), 및 Cs_2CO_3 (385mg)의 혼합물을 마이크로파 바이알 중에서 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. 팔라듐(II) 아세테이트(9.5mg) 및 라세미성 2,2'-비스-(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(42mg)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 130°C에서 30분 동안 교반한다. 생성물 혼합물을, 용리액으로서 에틸 아세테이트를 사용하여 셀라이트에서 여과한다. 여액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 3급-부틸메틸 에테르로 분쇄한다. 침전물을 여과제거하고, 건조시켜 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): $t_R = 0.58$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 249[M+H]^+$.

[0465]

단계 2: N-(5-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0466]

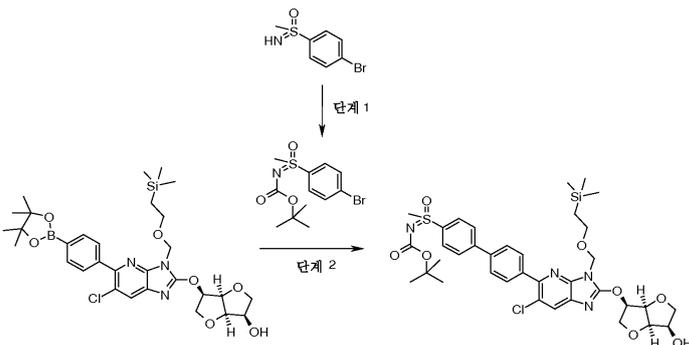
표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(5-브로모-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.95$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 672[M+H]^+$.

[0467]

중간체 24

[0468]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설포니미도일)바이-페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0469]

[0470]

단계 1: S-(4-브로모페닐)-N-3급-부톡시카보닐-S-메틸-설폭시민

[0471]

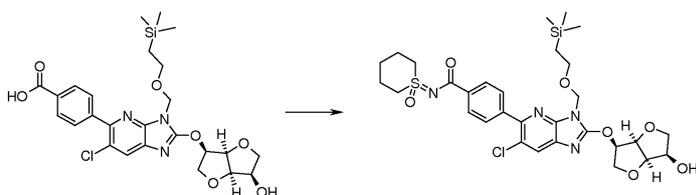
수소화나트륨(광유 중 55 내지 60%, 54mg)을 빙육에서 냉각시킨 테트라하이드로푸란(5mL) 중의 S-(4-브로모페닐)-S-메틸-설폭시민(210mg)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한다. 디-3급-부틸디카보네이트(392mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 교반한다. 상기 빙육을 제거하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물 및 소량의 시트르산으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 70:30→50:50)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): $t_R = 0.96$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 334[M+H]^+$.

[0472] 단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설포니미도일)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0473] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S-(4-브로모페닐)-N-3급-부톡시카보닐-S-메틸-설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.16$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 757[M+H]^+$.

[0474] **중간체 25**

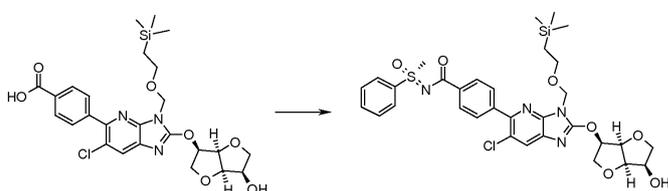
[0475] 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-N-(1-옥소-헥사하이드로-1λ6-티오피란-1-일리덴)-벤즈아미드



[0476] 표제 화합물은 중간체 4(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-벤조산 및 1-옥소-1-이미노-1-티아사이클로헥산으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.07$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 663[M+H]^+$.

[0478] **중간체 26**

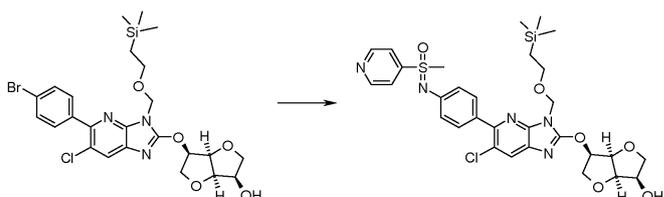
[0479] (R)-N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-페닐설포시민



[0480] 표제 화합물은 중간체 4(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-벤조산 및 (R)-S-메틸-S-페닐설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.10$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 685[M+H]^+$.

[0482] **중간체 27**

[0483] N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S-메틸-S-(피리딘-4-일)-설포시미드

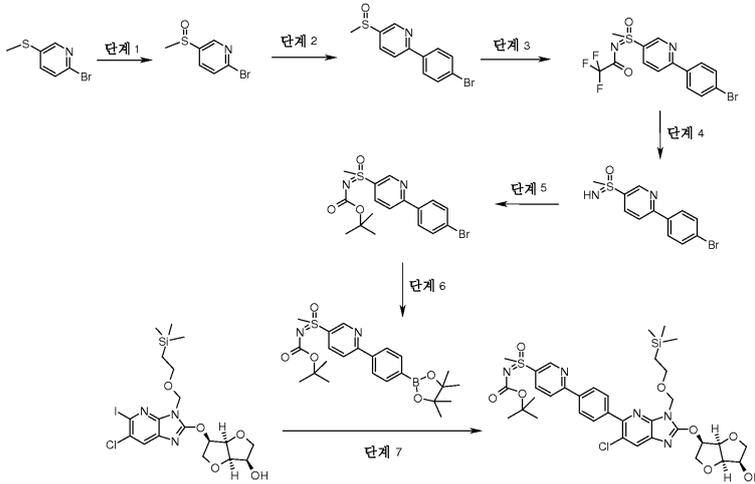


[0484] 표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및

S-메틸-S-(피리딘-4-일)-설펡시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.33$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 658[M+H]^+$.

중간체 28

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설펡시미도일)피리딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



단계 1: 2-브로모-5-메틸설펡피닐-피리딘

2-브로모-5-메틸설펡피닐-피리딘(8.67g), 나트륨 페리오데이트(12.72g), 농축 아세트산(115mL), 및 물(30 μ l)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 나트륨 티오설펡레이트(10% 수용액), 탄산칼륨(10% 수용액), 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 조약한 생성물은 다음 반응 단계에 추가의 정제 없이 사용된다. LC(방법 3): $t_R = 0.57$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 220[M+H]^+$.

단계 2: 2-(4-브로모-페닐)-5-메틸설펡피닐-피리딘

2-브로모-5-메틸설펡피닐-피리딘(1.50g) 및 4-브로모벤젠 보르산(1.20g), Na₂CO₃(2M 수용액, 8.18mL), 및 1,4-디옥산(15mL)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. [1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센]-디클로로판라듐(II)-CH₂Cl₂-착물(PdCl₂(dppf)xCH₂Cl₂)(223mg)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 50:50→0:100)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 3): $t_R = 0.88$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 296[M+H]^+$.

단계 3: 2-(4-브로모페닐)-5-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸설펡시미도일)피리딘

디클로로메탄(25mL) 중의 2-(4-브로모-페닐)-5-메틸설펡피닐-피리딘(500mg), 2,2,2-트리플루오로아세트아미드(382mg), 요오도벤젠 디아세테이트(815mg), 산화마그네슘(272mg), 로듐(II) 아세테이트 이량체(19mg), 및 K₂CO₃(1.17g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과한다. 여액을 물과 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨다. 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 70:30→0:100)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 3): $t_R = 1.09$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 407[M+H]^+$.

단계 4: 2-(4-브로모페닐)-5-(S-메틸설펡시미도일)피리딘

메탄올(5mL) 중의 2-(4-브로모페닐)-5-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸-설펡시미도일)피리딘(478mg) 및 K₂CO₃(800mg)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척

하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 조약한 생성물은 다음 반응 단계에 추가의 정제 없이 사용된다. LC(방법 3): t_R = 0.87분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 311[M+H]⁺.

[0497] 단계 5: 2-(4-브로모페닐)-5-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설펜이미도일)피리딘

[0498] 표제 화합물은 중간체 24(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-(4-브로모페닐)-5-(S-메틸-설펜-이미도일)피리딘으로부터 제조된다. LC(방법 3): t_R = 1.05분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 411[M+H]⁺.

[0499] 단계 6: 5-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설펜이미도일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피리딘

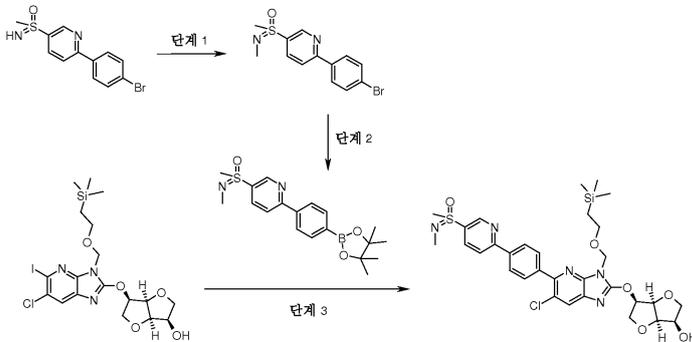
[0500] 표제 화합물은 중간체 8(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-(4-브로모페닐)-5-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설펜이미도일)피리딘으로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 1.15분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 459[M+H]⁺.

[0501] 단계 7: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설펜-이미도일)피리딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0502] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 5-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설펜이미도일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피리딘으로부터 제조된다. LC(방법 2): t_R = 0.55분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 758[M+H]⁺.

[0503] **중간체 29**

[0504] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N,S-디메틸설펜이미도일)피리딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로-[3,2-b]푸란-3-올



[0505] 단계 1: 2-(4-브로모페닐)-5-(N,S-디메틸설펜이미도일)피리딘

[0506] 표제 화합물은 중간체 11(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-(4-브로모페닐)-5-(S-메틸-설펜이미도일)피리딘으로부터 제조된다. LC(방법 3): t_R = 0.92분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 325[M+H]⁺.

[0507] 단계 2: 5-(N,S-디메틸설펜이미도일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피리딘

[0508] 표제 화합물은 중간체 8(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-(4-브로모페닐)-5-(N,S-디메틸설펜-이미도일)피리딘으로부터 제조된다. LC(방법 3): t_R = 1.00분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 373[M+H]⁺.

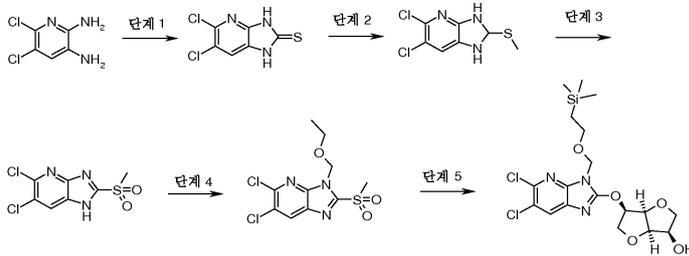
[0509] 단계 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N,S-디메틸설펜이미도일)피리딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사-하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0510] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 5-(N,S-디메틸설펜이미도일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피리딘으로부터 제조된다.

LC(방법 3): $t_R = 1.02$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 672[M+H]^+$.

중간체 30

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(5,6-디클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



단계 1: 5,6-디클로로-1,3-디하이드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-티온

티오포스젠(4.0mL)을 테트라하이드로푸란(170mL) 중의 5,6-디클로로-피리딘-2,3-디아민(9.18g) 및 트리에틸아민(14.4mL)의 빙수로 냉각시킨 혼합물에 적가한다. 1시간 후에 빙육을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트(500mL) 및 염산(1N, 200mL)을 첨가한다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 제공하고, 이는 다음 반응 단계에 추가의 정제 없이 사용된다. LC(방법 1): $t_R = 0.77$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 220[M+H]^+$.

단계 2: 5,6-디클로로-2-메틸설파닐-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘

에탄올(170mL) 중의 5,6-디클로로-1,3-디하이드로-이미다조[4,5-b]피리딘-2-티온(10.57g)과 KOH(3.30g)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 메틸 요오다이드(3.30mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 염산(1N)으로 산성화시키고, 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고, 데시케이터에서 건조시켜 표제 화합물을 제공하고, 이는 다음 반응 단계에 추가의 정제 없이 사용된다. LC(방법 1): $t_R = 0.83$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 234[M+H]^+$.

단계 3: 5,6-디클로로-2-메틸설파닐-1H-이미다조[4,5-b]피리딘

옥손(20.06g)을 물(50mL)과 아세토니트릴(50mL)의 혼합물 중의 5,6-디클로로-2-메틸설파닐-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘(3.82g)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, $KHSO_4$ 수용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 제공하고, 이는 다음 반응 단계에 추가의 정제 없이 사용된다. LC(방법 1): $t_R = 0.79$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 266[M+H]^+$.

단계 4: 5,6-디클로로-2-메틸설파닐-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘

표제 화합물은 중간체 1(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 5,6-디클로로-2-메틸설파닐-1H-이미다조[4,5-b]피리딘으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.21$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 396[M+H]^+$.

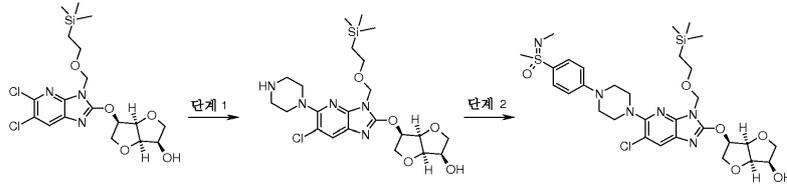
단계 5: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5,6-디클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

표제 화합물은 중간체 1(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 5,6-디클로로-2-메틸설파닐-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.15$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 462[M+H]^+$.

중간체 31

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4-(N,S-디메틸설폰이미도일)페닐)피페라진-1-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에

톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0527]
[0528] 단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-피페라진-1-일-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

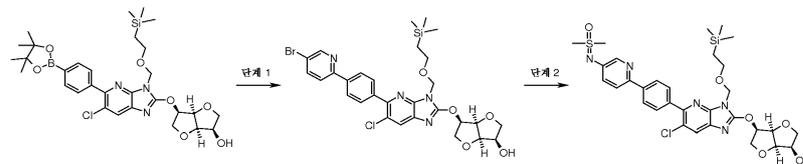
[0529] 1,4-디옥산(8mL) 중의 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5,6-디클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올(400mg), 피페라진(373mg), 및 탄산세슘(564mg)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(40mg) 및 2-디사이클로-헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐(XPhos, 62mg)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출한다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피[디클로로메탄/(메탄올 중의 디클로로메탄/메탄올/7M 암모니아 50:48:2) 84:16→60:40]하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): t_R = 0.84분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 512[M+H]⁺.

[0530] 단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4-(N,S-디메틸설포니미도일)페닐)피페라진-1-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0531] 톨루엔 중의 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-피페라진-1-일-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올(50mg)과 탄산세슘(32mg)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. 디클로로비스(트리-*o*-톨릴포스핀)팔라듐(II)(2mg) 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP, 5mg)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 오븐에서 150℃로 40분 동안 가열한다. 반응 혼합물 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): t_R = 0.97분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 679[M+H]⁺.

[0532] **중간체 32**

[0533] N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-5-일)-S,S-디메틸설포시미드



[0534]
[0535] 단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-(4-(5-브로모피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0536] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 2,5-디브로모피리딘으로부터 제조된다. 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 659, 661[M+H]⁺.

[0537] 단계 2: N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-피리딘-5-일)-S,S-디메틸설포시미드

[0538] 표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-(4-(5-브로모피리딘-2-일)페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-

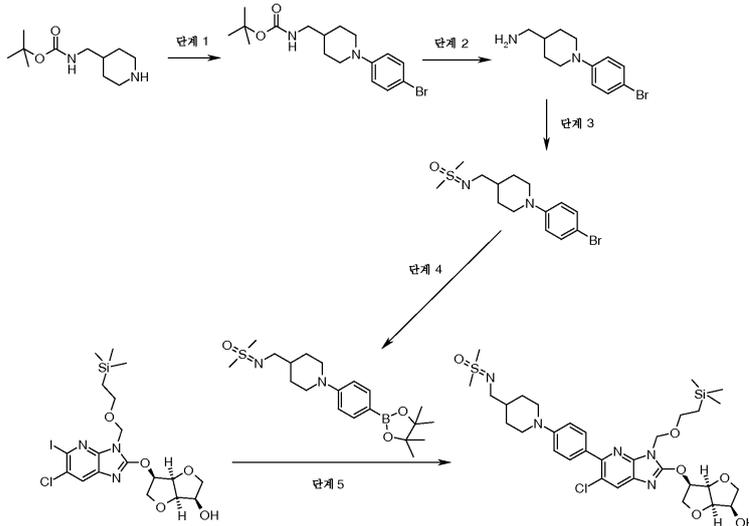
b) 푸란-3-올 및 S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.93$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 672[M+H]^+$.

[0539]

중간체 33

[0540]

N-(1-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드



[0541]

단계 1: [1-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일메틸]-카바산 3급-부틸 에스테르

[0542]

[0543] 1,4-디옥산(30mL) 중의 1-브로모-4-요오도-벤젠 (1.32g), 피페리딘-4-일메틸-카바산 3급-부틸 에스테르(1.00g), 및 Cs_2CO_3 (2.28g)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(90mg) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산탄(XantPhos, 216mg)을 첨가한다. 혼합물을 $110^\circ C$ 에서 밤새 교반한다. 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, NH_4Cl 수용액(10%)으로 세척한다. 유기 상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 93:7→70:30)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 4): $t_R = 0.94$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 369, 371[M+H]^+$.

[0544]

단계 2: C-[1-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일]-메틸아민

[0545]

표제 화합물은 실온에서 디클로메탄 중에서 트리플루오로아세트산으로 처리함에 의해 [1-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일메틸]-카바산 3급-부틸 에스테르로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.63$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 269, 271[M+H]^+$.

[0546]

단계 3: N-[1-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일메틸]-S,S-디메틸설폭시미드

[0547]

디메틸 설폭(285mg)을 아르곤 대기 하에 $130^\circ C$ 로 가열하고, 4-브로모벤젠디아조늄 테트라플루오로보레이트(272mg)를 분할 방식으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 $130^\circ C$ 에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 되도록 하고, 아세트니트릴(2mL)에 용해시킨다. N,N-디이소프로필에틸아민(0.19mL) 및 C-[1-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일]-메틸아민(300mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 아세트니트릴(2mL)로 희석하고, 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고, 여과하고, 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 4): $t_R = 0.68$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 346[M+H]^+$.

[0548]

단계 4: N-(1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

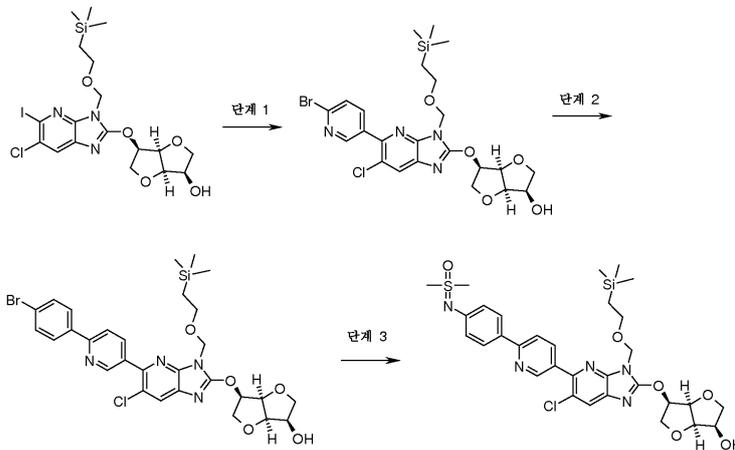
[0549] 표제 화합물은 중간체 8(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-[1-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일메틸]-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 5): $t_R = 1.08$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 393[M+H]^+$.

[0550] 단계 5: N-(1-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

[0551] 표제 화합물은, 촉매로서 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)-디클로로팔라듐(II), 염기로서 K₂CO₃ 및 용매로서 에탄올/물을 사용하여, 3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올과 N-(1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보톨란-2-일)-페닐]-피페리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드와의 스즈키 커플링(Suzuki coupling)에 의해 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.83$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 692[M+H]^+$.

[0552] **중간체 34**

[0553] N-(4-{5-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피리딘-2-일}-페닐)-S,S-디메틸설폭시미드



[0554] 단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(6-브로모-피리딘-3-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0556] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 2-브로모피리딘-5-보론산으로부터 제조된다. LC(방법 6): $t_R = 0.76$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 583, 585[M+H]^+$.

[0557] 단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[6-(4-브로모-페닐)-피리딘-3-일]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0558] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(6-브로모-피리딘-3-일)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 4-브로모-벤젠보론산으로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 1.30$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 661, 663[M+H]^+$.

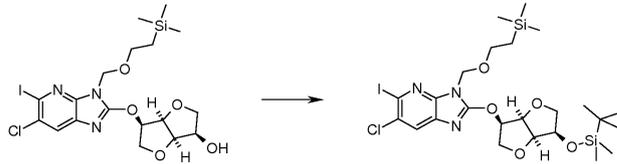
[0559] 단계 3: N-(4-{5-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피리딘-2-일}-페닐)-S,S-디메틸설폭시미드

[0560] 표제 화합물은 중간체 2(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[6-(4-브로모-페닐)-피리딘-3-일]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미

다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S,S-디메틸실록시민으로부터 제조된다.
LC(방법 5): $t_R = 1.02$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 672[M+H]^+$.

중간체 35

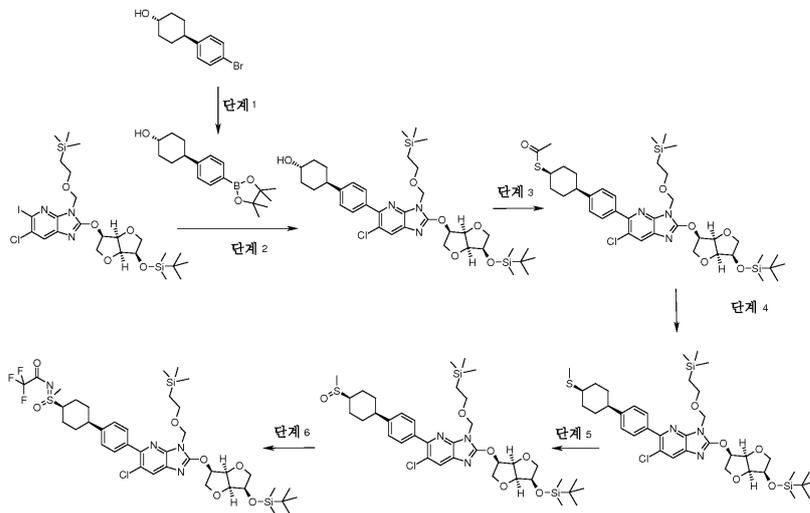
2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘



3급-부틸-클로로-디메틸-실란(430mg)을 아르곤 대기 하에 N,N-디메틸포름아미드(5.00mL) 중의 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올(1.05g)과 이미다졸(260mg)의 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 에틸 아세테이트 및 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가한다. 유기 상을 분리하고, 물과 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 99:1→70:30)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 2): $t_R = 1.23$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 668[M+H]^+$.

중간체 36

N-(시스-4-(4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-사이클로헥산일)-(메틸)옥시도-λ⁴-설과닐리덴))-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드



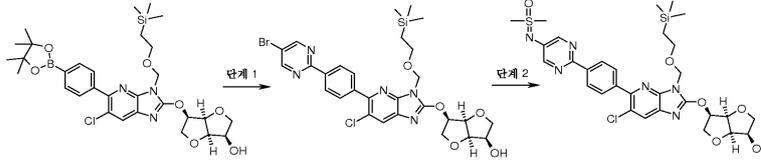
단계 1: 트랜스-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로헥산올

표제 화합물은 촉매로서 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)-디클로로팔라듐(II)을 사용하여 중간체 8(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 트랜스-4-(4-브로모-페닐)-사이클로헥산올로부터 제조된다.
LC(방법 1): $t_R = 1.07$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 303[M+H]^+$.

단계 2: 트랜스-4-(4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-사이클로헥산올

- [0571] 표제 화합물은, 촉매로서 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)-디클로로팔라듐(II), 염기로서 K_2CO_3 및 용매로서 에탄올/물을 사용하여, 2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘과 트랜스-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-사이클로헥산올과의 스즈키 커플링에 의해 제조된다. LC(방법 2): $t_R = 1.14$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 716[M+H]^+$.
- [0572] 단계 3: 시스-티오아세트산 S-(4-{4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-사이클로헥실 에스테르
- [0573] 메탄설피닐 클로라이드($38\mu l$)를 아르곤 대기 하에 디클로로메탄($3.00mL$) 중의 트랜스-4-{4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-사이클로헥산올($313mg$) 및 트리메틸아민($80\mu l$)의 병수로 냉각시킨 혼합물에 적가한다. 반응 혼합물을 실온으로 되도록 하여 밤새 교반한다. 디클로로메탄을 첨가하고, 유기 상을 분리하고, 물과 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 99:1→50:50)로 정제한다. 메실레이트를 N,N-디메틸포름아미드($2.00mL$)에 용해시키고, 칼륨 티오아세테이트($66mg$)를 첨가하고, 혼합물을 $70^\circ C$ 에서 밤새 교반한다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기 상을 분리하고, 물과 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 99:1→70:30)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 2): $t_R = 1.32$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 774[M+H]^+$.
- [0574] 단계 4: 시스-2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-5-[4-(4-메틸설피닐-사이클로헥실)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
- [0575] 메탄올($2.00mL$) 중의 시스-티오아세트산 S-(4-{4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-사이클로헥실 에스테르($114mg$), K_2CO_3 ($62mg$), 및 메틸 요오다이드($30\mu l$)의 혼합물을 실온에서 아르곤 대기 하에 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가한다. 유기 상을 분리하고, 물과 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 2): $t_R = 1.35$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 746[M+H]^+$.
- [0576] 단계 5: 시스-2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-5-[4-(4-메탄설피닐-사이클로헥실)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
- [0577] 과산화수소 수용액(35%, $17\mu l$)을 헥사플루오로이소프로판올($1mL$) 중의 시스-2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-5-[4-(4-메틸설피닐-사이클로헥실)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘($63mg$)의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, $Na_2S_2O_3$ 수용액 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 2): $t_R = 1.09$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 762[M+H]^+$.
- [0578] 단계 6: N-(4-{4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-사이클로헥사닐)-(메틸)옥시도- λ^4 -설피라닐리덴)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드
- [0579] 표제 화합물은 중간체 28(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 시스-2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-5-[4-(4-메탄설피닐-사이클로헥실)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘으로부터 제조된다. LC(방법 2): $t_R = 1.20$ 분.
- [0580] 중간체 37

[0581] N-(2-(4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리미딘-5-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0582] 단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-브로모-피리미딘-2-일)-페닐]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

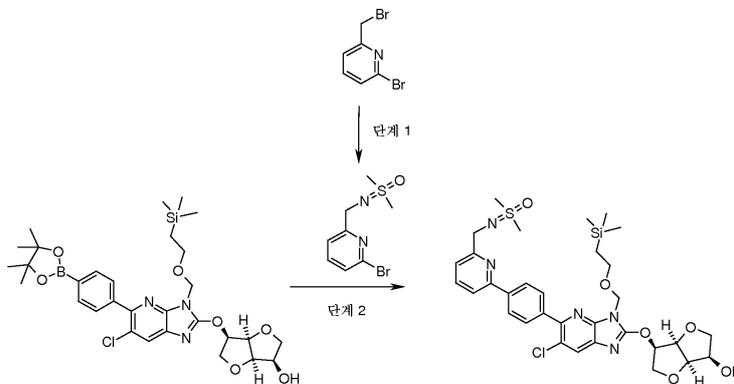
[0584] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 5-브로모-2-요오도피리미딘로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.28$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 660, 662[M+H]^+$.

[0585] 단계 2: N-(2-(4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리미딘-5-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0586] 표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-브로모-피리미딘-2-일)-페닐]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.03$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 673[M+H]^+$.

[0587] **중간체 38**

[0588] N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-6-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드



[0589] 단계 1: N-(6-브로모-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

[0591] 수소화칼륨(105mg)을 아르곤 대기 하에 테트라하이드로푸란(2mL) 중의 S,S-디메틸설폭시미드(34mg) 및 테트라부틸 암모늄 브로마이드(6mg)의 빙수로 냉각시킨 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물 0°C에서 1시간 동안 교반한다. 2-브로모-6-브로모메틸-피리딘(101mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 되도록 밤새 승온시키고, 물로 켄칭한다. 유기 상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 아세테이트 99:1→90:10)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): $t_R = 0.62$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 264, 266[M+H]^+$.

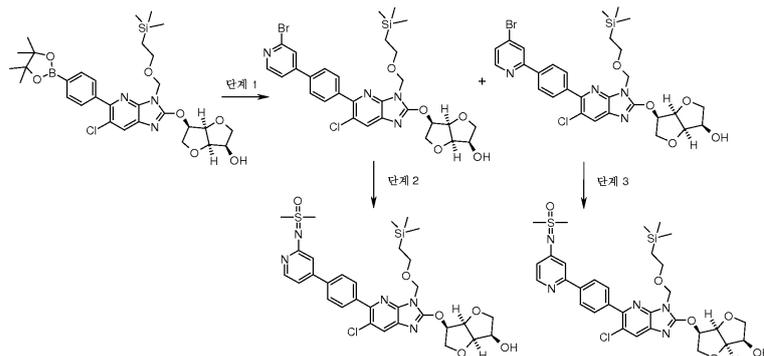
[0592] 단계 2: N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-6-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

[0593] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(6-브로모-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.95$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 686[M+H]^+$.

[0594] **중간체 39 및 40**

[0595] N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드 및 N-(2-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-4-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0596]

[0597] 단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(2-브로모-피리딘-4-일)-페닐]-6-클로로-3-(2-트리-메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(4-브로모-피리딘-2-일)-페닐]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0598] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 2,4-디브로모피리딘으로부터 제조된다.

[0599] 이성체 39.1: LC(방법 1): $t_R = 1.27$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 659, 661[M+H]^+$.

[0600] 이성체 40.1: LC(방법 1): $t_R = 1.25$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 659, 661[M+H]^+$.

[0601] 단계 2: N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0602] 표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(2-브로모-피리딘-4-일)-페닐]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(이성체 39.1) 및 S,S-디메틸설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.93$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 672[M+H]^+$.

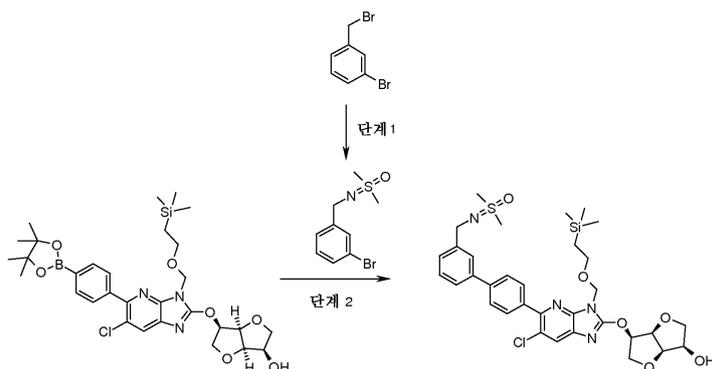
[0603] 단계 3: N-(2-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-4-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0604] 표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(4-브로모-피리딘-2-일)-페닐]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(이성체 40.1) 및 S,S-디메틸설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.94$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 672[M+H]^+$.

[0605] **중간체 41**

[0606] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라

닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드



단계 1: N-(3-브로모-벤질)-S,S-디메틸설폭시미드

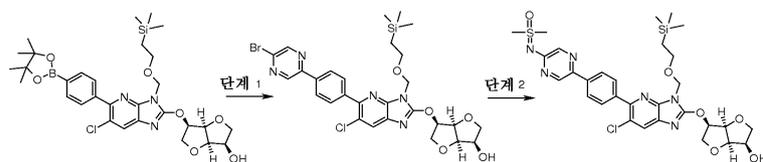
표제 화합물은 중간체 38(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 1-브로모-3-브로모메틸-벤젠 및 S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.72$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 262, 264[M+H]^+$.

단계 2: N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(3-브로모-벤질)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.97$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 685[M+H]^+$.

중간체 42

N-(5-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피라진-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드



단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-브로모-피라진-2-일)-페닐]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

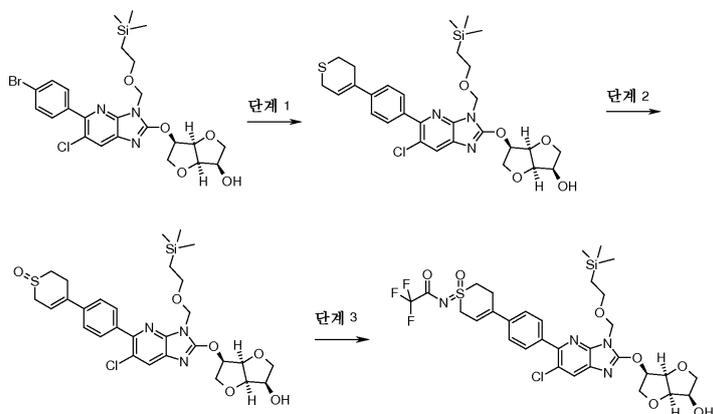
표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 2,5-디브로모-피라진으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.26$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 660, 662[M+H]^+$.

단계 2: N-(5-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피라진-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드

표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-브로모-피라진-2-일)-페닐]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.03$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 673[M+H]^+$.

중간체 43

[0620] N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-1-옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-1λ⁶-티오피란-1-일리덴)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드



[0621]

[0622] 단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0623] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 2-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란으로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 1.26분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 602[M+H]⁺.

[0624] 단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(1-옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-1λ⁴-티오피란-4-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

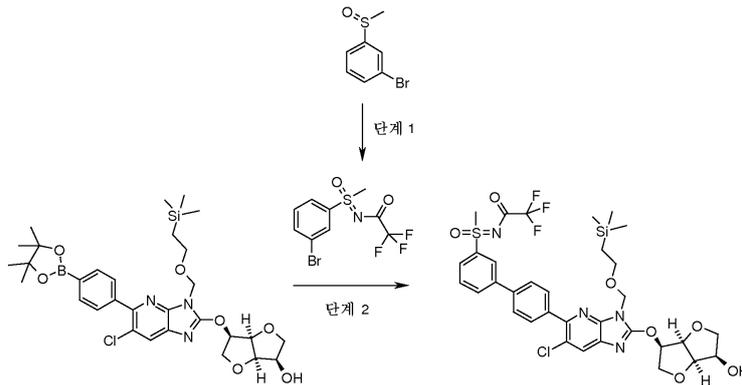
[0625] 표제 화합물은 중간체 36(단계 5)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 1.00분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 618[M+H]⁺.

[0626] 단계 3: N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-1-옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-1λ⁶-티오피란-1-일리덴)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드

[0627] 표제 화합물은 중간체 28(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(1-옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-1λ⁴-티오피란-4-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 1.14분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 729[M+H]⁺.

[0628] **중간체 44**

[0629] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(3'-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸-설폰이미도-일)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0630]

[0631] 단계 1: 1-브로모-3-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸설포니미도일)-벤젠

[0632] 표제 화합물은 중간체 28(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 1-브로모-3-메틸설피닐-벤젠으로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 1.23$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 330, 332[M+H]^+$.

[0633] 단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(3'-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸-설포니미도-일)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

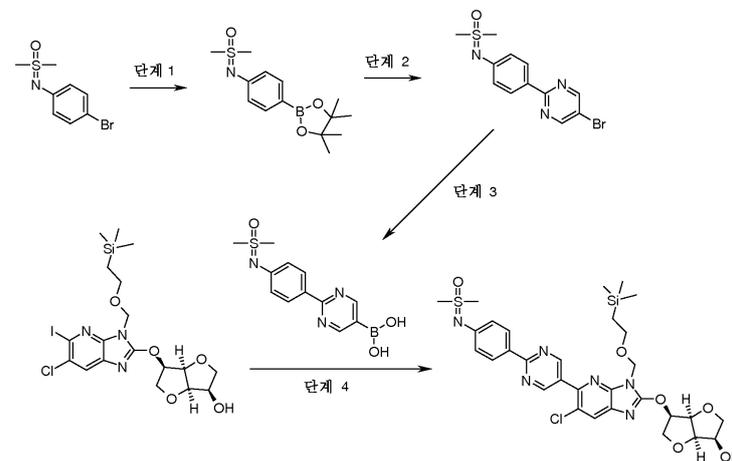
[0634] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 1-브로모-3-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸설포니미도일)-벤젠으로부터 제조된다. LC(방법 6): $t_R = 0.81$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 753[M+H]^+$.

[0635]

중간체 45

[0636]

N-(4-{5-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피리미딘-2-일}-페닐)-S,S-디메틸설포시미드



[0637]

[0638] 단계 1: N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-S,S-디메틸설포시미드

[0639] 표제 화합물은 중간체 8(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4-브로모페닐)-S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.93$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 296[M+H]^+$.

[0640]

단계 2: N-[4-(5-브로모-피리미딘-2-일)-페닐]-S,S-디메틸설포시미드

[0641]

표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-S,S-디메틸설포시미드 및 5-브로모-2-요오도피리미딘으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R =$

0.89분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 326, 328[M+H]^+$.

[0642] 단계 3: 2-(N-(디메틸옥시도- λ^4 -설파닐리덴)-페닐)-피리미딘-5-보론산

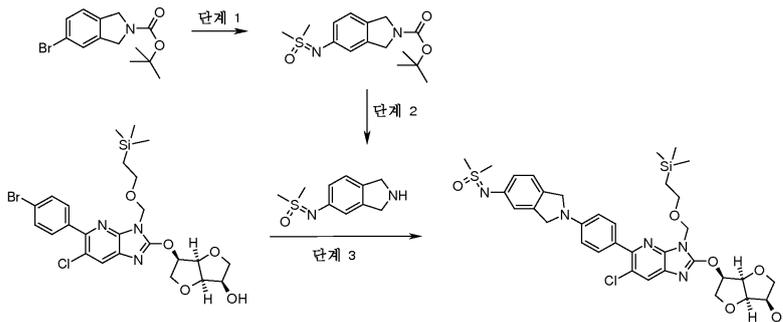
[0643] 표제 화합물은 중간체 8(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-[4-(5-브로모-피리미딘-2-일)-페닐]-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. 유리 보론산은 이들 조건하에 직접적으로 형성된다. LC(방법 1): $t_R = 0.63$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 292[M+H]^+$.

[0644] 단계 4: N-(4-{5-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-S,S-디메틸설폭시미드

[0645] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-요오도-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 2-(N-(디메틸옥시도- λ^4 -설파닐리덴)-페닐)-피리미딘-5-보론산으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.03$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 673[M+H]^+$.

[0646] **중간체 46**

[0647] N-(2-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0648] 단계 1: 5-[N-(디메틸옥시도- λ^4 -설파닐리덴)]-1,3-디하이드로이소인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0649] 표제 화합물은 중간체 9에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 5-브로모-1,3-디하이드로이소인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 및 S,S-디메틸설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.93$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 311[M+H]^+$.

[0651] 단계 2: N-(2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)-S,S-디메틸설폭시미드 하이드로클로라이드

[0652] 표제 화합물은 60°C에서 1,4-디옥산(4N) 중에서 HCl로 처리함에 의해 5-[N-(디메틸옥시도- λ^4 -설파닐리덴)]-1,3-디하이드로이소인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.10$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 211[M+H]^+$.

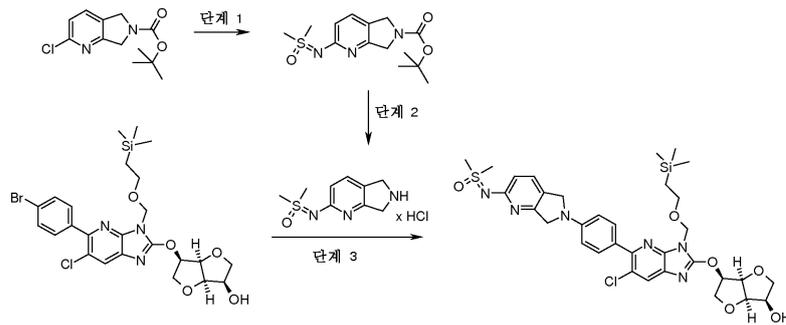
[0653] 단계 3: N-(2-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0654] 1,4-디옥산(15mL) 중의 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올(300mg), N-(2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)-S,S-디메틸설폭시미드 하이드로클로라이드(164mg), 및 Cs_2CO_3 (590mg)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시바이페닐(RuPhos, 17mg) 및 팔라듐(II) 아세테이트

(8mg)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 대기 하에 밤새 105℃에서 교반한다. 추가의 RuPhos(25mg) 및 팔라듐(II) 아세테이트(10mg)를 첨가하고, 혼합물을 추가의 밤 동안 105℃에서 아르곤 대기 하에 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 에틸아세테이트와 물로 희석한다. 유기 상을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 4): t_R = 1.14분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 712[M+H]⁺.

[0655] **중간체 47**

[0656] N-(6-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0657]

[0658] 단계 1: 2-[N-(디메틸옥시도-λ⁴-실과닐리덴)]-5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0659] 표제 화합물은 용매로서 톨루엔을 사용하여 중간체 23(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-클로로-5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-카복실산 3급-부틸 에스테르 및 S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): t_R = 0.77분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 312[M+H]⁺.

[0660] 단계 2: N-(6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드 하이드로클로라이드

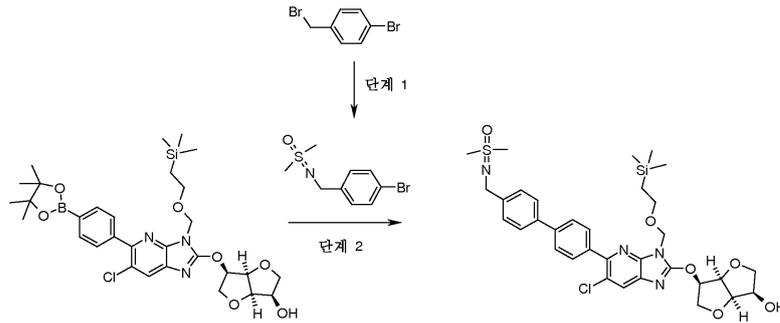
[0661] 표제 화합물은 100℃에서 1,4-디옥산(4N) 중에서 HCl로 처리함에 의해 2-[N-(디메틸옥시도-λ⁴-실과닐리덴)]-5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조된다. LC(방법 4): t_R = 0.10분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 212[M+H]⁺.

[0662] 단계 3: N-(6-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0663] 표제 화합물은 중간체 46(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드 하이드로클로라이드로부터 제조된다. LC(방법 4): t_R = 0.97분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 713[M+H]⁺.

[0664] **중간체 48**

[0665] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드



[0666]

[0667]

단계 1: N-(4-브로모-벤질)-S,S-디메틸설포시미드

[0668]

표제 화합물은 중간체 38(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-브로모벤질-브로마이드 및 S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.72$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 262, 264[M+H]^+$.

[0669]

단계 2: N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드

[0670]

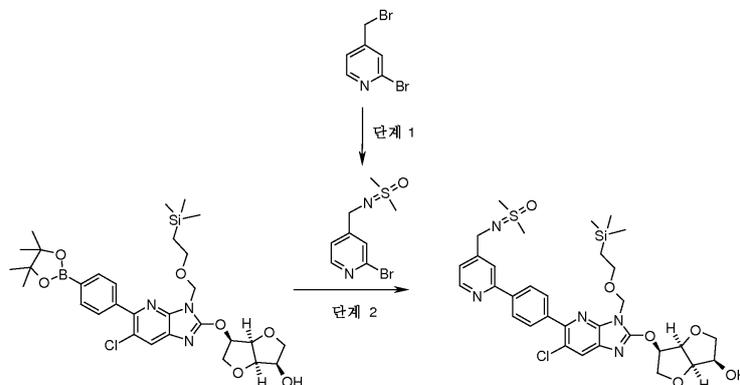
표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(4-브로모-벤질)-S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.96$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 685[M+H]^+$.

[0671]

중간체 49

[0672]

N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드



[0673]

[0674]

단계 1: N-(2-브로모-피리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드

[0675]

표제 화합물은 중간체 38(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-브로모-4-브로모메틸-피리딘 및 S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.54$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 263, 265[M+H]^+$.

[0676]

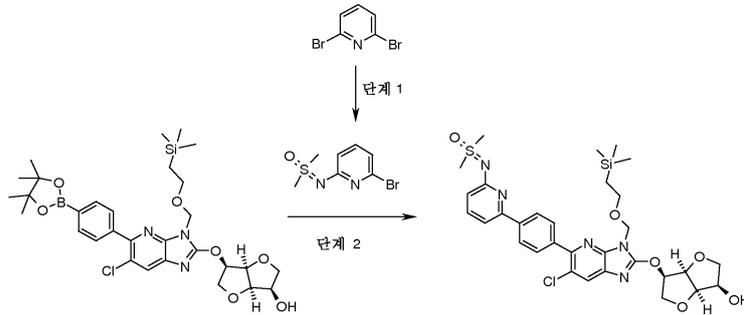
단계 2: N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드

[0677]

표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(2-브로모-피리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.93$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 686[M+H]^+$.

중간체 50

N-(6-(4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드



단계 1: N-(6-브로모-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드

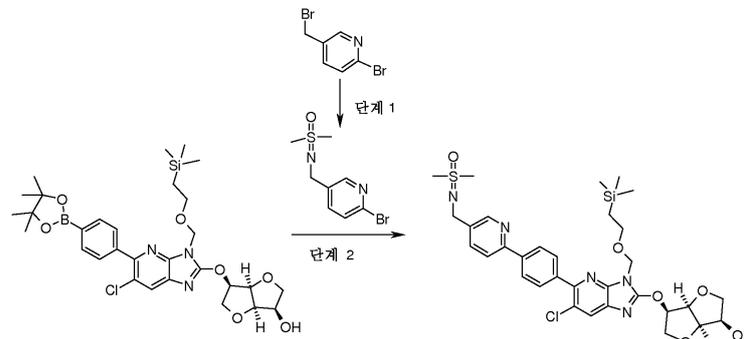
톨루엔(6mL) 중의 2,6-디브로모-피리딘(300mg), S,S-디메틸설폭시미드(118mg), 라세미성 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(24mg), 및 나트륨 3급-부톡사이드(122mg)의 혼합물을 마이크로파 바이알 중에서 아르곤으로 5분 동안 퍼징한다. 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0)(22mg)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 120°C에서 30분 동안 교반한다. 생성물 혼합물을 용리액으로서 디에틸 에테르를 사용하여 셀라이트에서 여과한다. 여액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 톨루엔/헥산으로 분쇄한다. 침전물을 여과제거하고, 건조시켜 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): $t_R = 0.76$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 249, 251[M+H]^+$.

단계 2: N-(6-(4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드

표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(6-브로모-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.97$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 672[M+H]^+$.

중간체 51

N-(6-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드



단계 1: N-(6-브로모-피리딘-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

표제 화합물은 중간체 38(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-브로모-5-브로모메틸-피리딘 및 S,S-디메틸설폭시미드으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.57$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 263, 265[M+H]^+$.

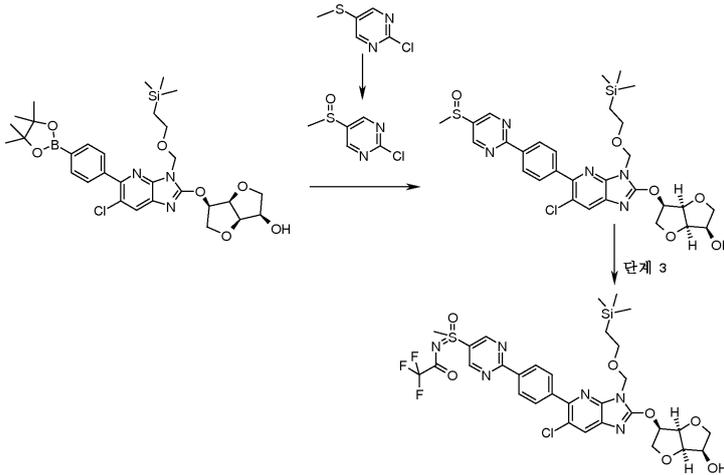
단계 2: N-(6-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트

리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

[0691] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(6-브로모-피리딘-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.90$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 686[M+H]^+$.

[0692] **중간체 52**

[0693] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸설포니미도일)피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0694]

[0695] 단계 1: 2-클로로-5-메틸설포닐-피리미딘

[0696] 2-클로로-5-메틸설포닐-피리미딘(264mg), 나트륨 메타페리옥테이트(487mg), 메탄올(12mL), 및 물(3mL)의 혼합물을 40°C에서 6시간 동안 교반한다. 추가의 나트륨 메타페리옥테이트(150mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30°C에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 조약한 생성물은 다음 반응 단계에 추가의 정제 없이 사용된다. LC(방법 1): $t_R = 0.25$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 177[M+H]^+$.

[0697] 단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(5-메탄설포닐-피리미딘-2-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0698] 표제 화합물은 용매로서 에탄올을 사용하여 중간체 28(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 2-클로로-5-메틸설포닐-피리미딘으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.04$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 644[M+H]^+$.

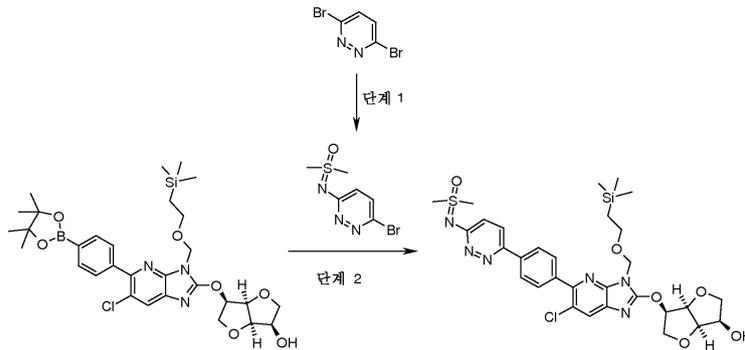
[0699] 단계 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸-설포니미도일)피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0700] 표제 화합물은 중간체 28(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(5-메탄설포닐-피리미딘-2-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.17$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 755[M+H]^+$.

[0701] **중간체 53**

[0702]

N-(6-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리다진-3-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0703]

[0704]

단계 1: N-(6-브로모-피리다진-3-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0705]

표제 화합물은 탄산세슘 대신에 나트륨 3급-부톡사이드를 사용하여 중간체 15(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 3,6-디브로모-피리다진 및 S,S-디메틸설폭시미드으로부터 제조된다. LC(방법 7): $t_R = 0.59$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 250, 252[M+H]^+$.

[0706]

단계 2: N-(6-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리다진-3-일)-S,S-디메틸설폭시미드

[0707]

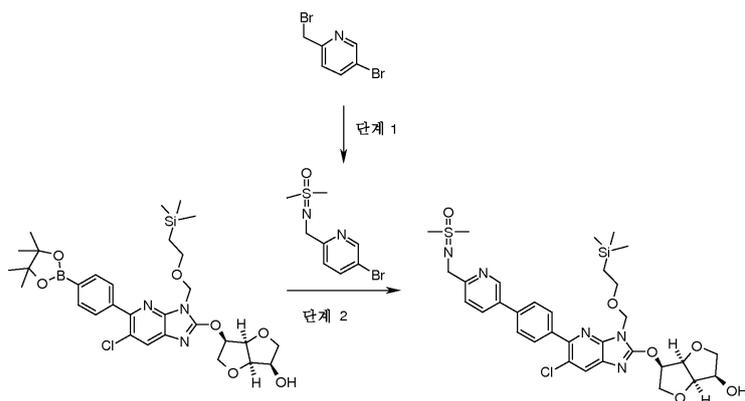
표제 화합물은 용매로서 에탄올을 사용하여 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일 및 N-(6-브로모-피리다진-3-일)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.95$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 673[M+H]^+$.

[0708]

중간체 54

[0709]

N-(5-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드



[0710]

[0711]

단계 1: N-(5-브로모-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

[0712]

표제 화합물은 중간체 38(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 5-브로모-2-브로모메틸-피리딘 및 S,S-디메틸설폭시미드으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.59$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 263, 265[M+H]^+$.

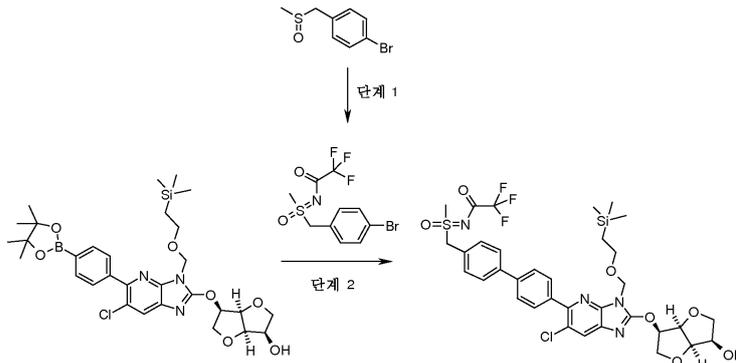
[0713]

단계 2: N-(5-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

[0714] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(5-브로모-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.92$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 686[M+H]^+$.

[0715] **중간체 55**

[0716] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸-설포니미도일메틸)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0717] 단계 1: 1-브로모-4-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸설포니미도일메틸)-벤젠

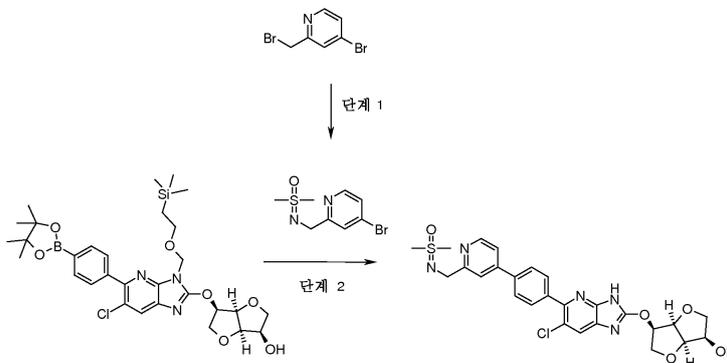
[0718] 표제 화합물은 중간체 28(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 1-브로모-4-메탄설피닐메틸-벤젠으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.00$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 345[M+H]^+$.

[0719] 단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸-설포니미도일메틸)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0720] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 1-브로모-4-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸설포니미도일메틸)-벤젠으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.17$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 767[M+H]^+$.

[0721] **중간체 56**

[0722] N-(4-(4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드



[0723] 단계 1 N-(4-브로모-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

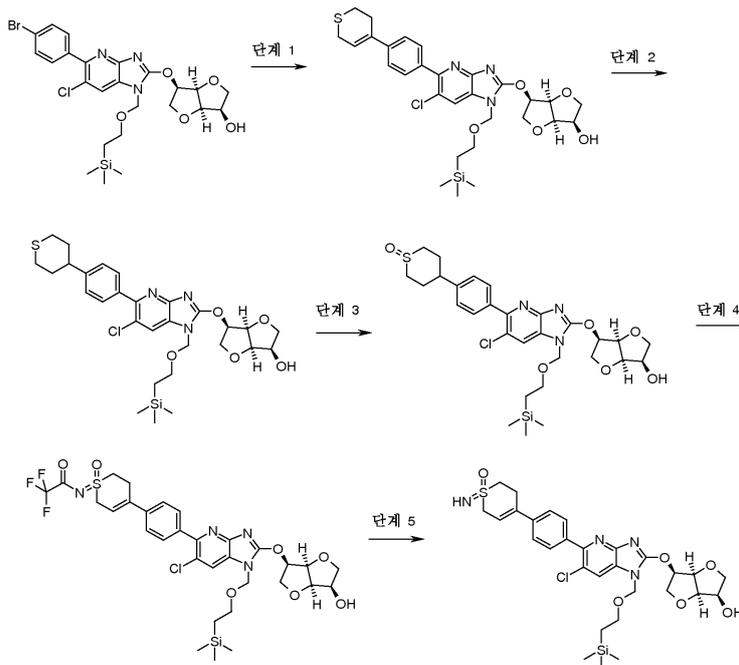
[0726] S,S-디메틸설폭시민(359mg), 칼륨 3급-부틸레이트(425mg) 및 디옥산(6mL) 및 테트라하이드로푸란(5mL)의 혼합물을 빙욕에서 아르곤 대기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 테트라하이드로푸란에 용해된 4-브로모-2-브로모메틸-피리딘(792mg)을 첨가하고, 빙욕을 제거하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL) 및 물(20mL)로 희석한다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 5): t_R = 0.66분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 263, 265[M+H]⁺.

[0727] 단계 2: N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

[0728] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 N-(4-브로모-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): t_R = 0.88분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 686[M+H]⁺.

[0729] **중간체 57**

[0730] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-[4-(1-이미노-1-옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(부분입체이성체 1 및 부분입체이성체 2)



[0731] 단계 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0733] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 2-(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란으로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.93분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 602[M+H]⁺.

[0734] 단계 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(테트라하이드로-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0735] 표제 화합물은 실온에서 Pd/C(10%)의 존재하에 테트라하이드로푸란 중에서 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-

(3,6-디하이드로-2H-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올의 수소화에 의해 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.27$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 604[M+H]^+$.

[0736] 단계 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(1-옥소-헥사하이드로-1λ4-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0737] 표제 화합물은 중간체 36(단계 5)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(테트라하이드로-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.01$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 620[M+H]^+$.

[0738] 단계 4: N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}-페닐}-1-옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-1-일리덴)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드

[0739] 표제 화합물은 중간체 28(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(1-옥소-헥사하이드로-1λ4-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 1.14$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 731[M+H]^+$.

[0740] 단계 5: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(1-이미노-1-옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(부분입체 이성체 1 및 부분입체이성체 2)

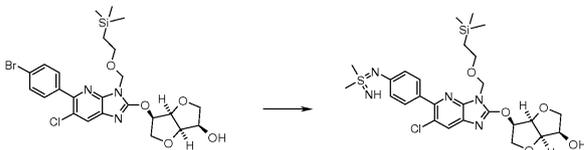
[0741] 표제 화합물은 실온에서 메탄올 중에서 탄산칼륨으로 처리함에 의해 N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일}-페닐}-1-옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-1-일리덴)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드로부터 제조된다. 부분입체이성체는 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/메탄올 95:5→80:20)에 의해 분리될 수 있다.

[0742] 부분입체이성체 1: LC(방법 1): $t_R = 0.92$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 635[M+H]^+$.

[0743] 부분입체이성체 2: LC(방법 1): $t_R = 0.93$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 635[M+H]^+$.

[0744] **중간체 58**

[0745] N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S,S-디메틸-설피논다이민

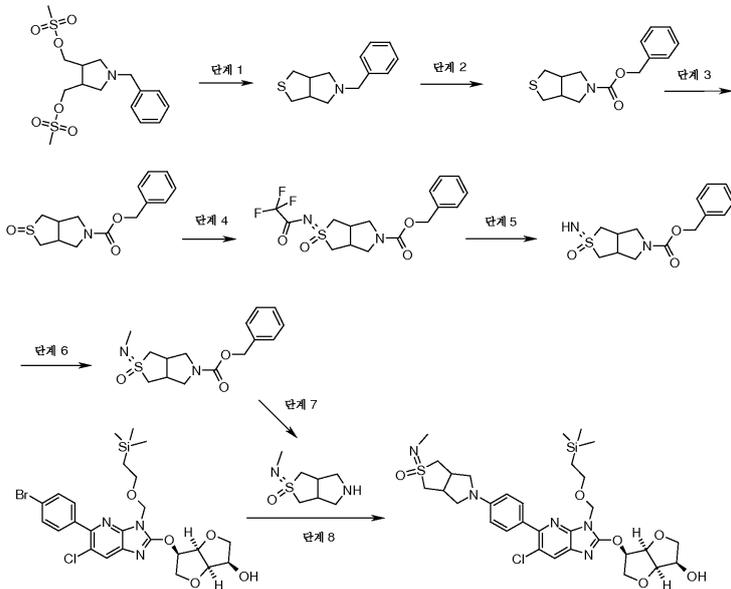


[0746] 표제 화합물은 중간체 2(단계 1)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 S,S-디메틸-설피논다이민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.89$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 594[M+H]^+$.

[0748] **중간체 59**

[0749]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-[4-(2-메틸이미노-2-옥소-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0750]

단계 1: 5-벤질-헥사하이드로-티에노[3,4-c]피롤

[0751]

1-벤질-3,4-디(메틸설포닐옥시)메틸피롤리딘(6.00g), 나트륨 설페이트(1.61g), Aliquat-336(1.29g), 톨루엔 및 물의 혼합물을 90°C에서 밤새 교반한다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 상을 물과 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(에틸 아세테이트/사이클로헥산 50:50→100:0)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 4): t_R = 0.66분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 220[M+H]⁺.

[0752]

단계 2: 5-벤질옥시카보닐-헥사하이드로-티에노[3,4-c]피롤

[0754]

벤질 클로로포르메이트(2.72g)를 디클로로메탄 중의 5-벤질-헥사하이드로-티에노[3,4-c]피롤(1.00g)의 얼음으로 냉각시킨 용액에 적가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공 중에서 농축시키고, 아세트니트릴로 희석하고, 수산화암모늄 용액으로 염기성화하고, 여과한다. 여액을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 5): t_R = 1.00분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 264[M+H]⁺.

[0755]

단계 3: 2-옥소-헥사하이드로-2λ⁴-티에노[3,4-c]피롤-5-카복실산 벤질 에스테르

[0756]

표제 화합물은 실온에서 메탄올과 물의 혼합물 중에서 5-벤질옥시카보닐-헥사하이드로-티에노[3,4-c]피롤을 나트륨 메타페리오데이트를 사용하여 산화시킴에 의해 제조된다. LC(방법 5): t_R = 0.77분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 280[M+H]⁺.

[0757]

단계 4: 2-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸이미노)-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-카복실산 벤질 에스테르

[0758]

표제 화합물은 중간체 28(단계 3)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-옥소-헥사하이드로-2λ⁴-티에노[3,4-c]피롤-5-카복실산 벤질 에스테르로부터 제조된다. LC(방법 5): t_R = 0.97분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 391[M+H]⁺.

[0759]

단계 5: 2-이미노-2-옥소-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-카복실산 벤질 에스테르

[0760]

표제 화합물은 실온에서 메탄올 중에서 탄산칼륨으로 처리함에 의해 2-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸이미노)

노)-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-카복실산 벤질 에스테르로부터 제조된다. LC(방법 5): t_R = 0.75 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 295[M+H]⁺.

[0761] 단계 6: 2-메틸이미노-2-옥소-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-카복실산 벤질 에스테르

[0762] 표제 화합물은 중간체 11(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 2-이미노-2-옥소-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-카복실산 벤질 에스테르로부터 제조된다. LC(방법 5): t_R = 0.79분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 309[M+H]⁺.

[0763] 단계 7: 메틸-(2-옥소-옥타하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-2-일리덴)-아민 하이드로브로마이드

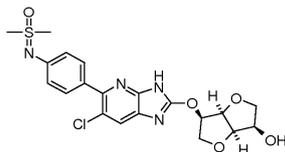
[0764] 표제 화합물은 실온에서 아세트산 중에서 브롬화수소산으로 처리함에 의해 2-메틸이미노-2-옥소-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-카복실산 벤질 에스테르로부터 제조된다. LC(방법 5): t_R = 0.14분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 175[M+H]⁺.

[0765] 단계 8: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-클로로-5-[4-(2-메틸이미노-2-옥소-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

[0766] 표제 화합물은 중간체 46(단계 2)에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-브로모-페닐)-6-클로로-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시]-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올 및 메틸-(2-옥소-옥타하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-2-일리덴)-아민 하이드로브로마이드로부터 제조된다. LC(방법 5): t_R = 1.01분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 676[M+H]⁺.

[0767] **실시예 1**

[0768] N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S,S-디메틸설폭시미드

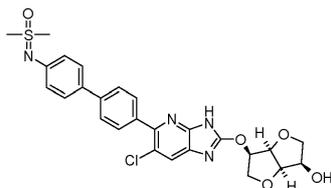


[0769]

[0770] 포름산(1.2mL) 중의 N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S,S-디메틸설폭시미드(60mg)와 KHSO₄(2M 수용액, 45μl)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 빙욕에서 0℃로 냉각시키고, NaOH(10M 수용액)를 첨가함에 의해 pH를 11로 조정한다. 테트라하이드로푸란(3mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. pH가 6에 도달할 때까지 염산(4N)을 첨가한다. 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨다. 용매를 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): t_R = 0.73분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 465[M+H]⁺.

[0771] **실시예 2**

[0772] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0773]

[0774]

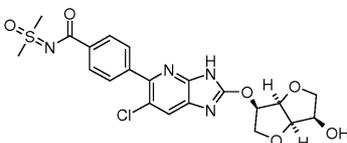
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.85$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 541[M+H]^+$.

[0775]

실시예 3

[0776]

N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0777]

[0778]

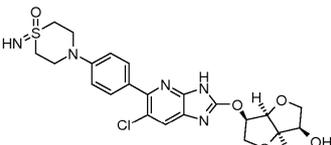
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일 디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.76$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 493[M+H]^+$.

[0779]

실시예 4

[0780]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(S-이미노-S-옥소-티오모르폴린-4-일)-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0781]

[0782]

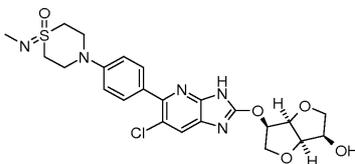
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(S-(N-아세틸 이미노)-S-옥소-티오모르폴린-4-일)-페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.71$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 506[M+H]^+$.

[0783]

실시예 5

[0784]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(S-메틸이미노-S-옥소-티오모르폴린-4-일)-페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0785]

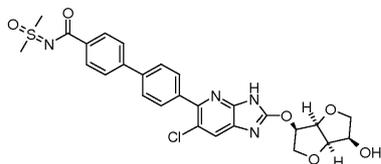
[0786]

표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(S-메틸이미노-S-옥소-티오모르폴린-4-일)-페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥

사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.71$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 520[M+H]^+$.

실시예 6

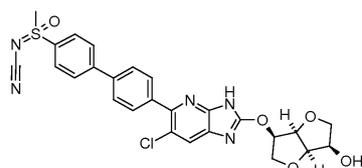
N-4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-카보닐-S,S-디메틸설폭시미드



표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-카보닐-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.87$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 569[M+H]^+$.

실시예 7

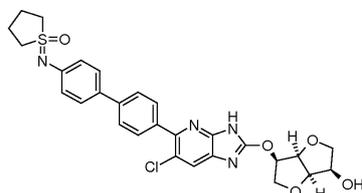
S-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-메틸-N-시아노-설폭시미드



표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 S-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-메틸-N-시아노-설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.89$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 552[M+H]^+$.

실시예 8

(3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-클로로-5-[4'-(1-옥소-테트라하이드로-1λ⁴-티오펜-1-일리텐아미노)-바이페닐-4-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올

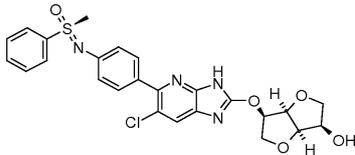


표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-클로로-5-[4'-(1-옥소-테트라하이드로-1λ⁴-티오펜-1-일리텐아미노)-바이페닐-4-일]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.90$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 567[M+H]^+$.

실시예 9

(S)-N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5

-b)피리딘-5-일)페닐)-S-메틸-S-페닐설포시미드



[0801]

[0802]

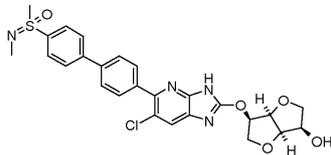
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (S)-N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S-메틸-S-페닐설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 3): $t_R = 0.85$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 527[M+H]^+$.

[0803]

실시예 10

[0804]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(N,S-디메틸설포니미도일)바이페닐-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0805]

[0806]

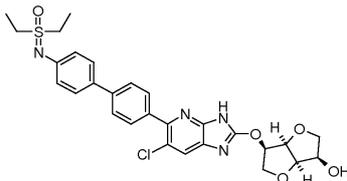
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(N,S-디메틸설포니미도일)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.83$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 541[M+H]^+$.

[0807]

실시예 11

[0808]

N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디에틸설포시미드



[0809]

[0810]

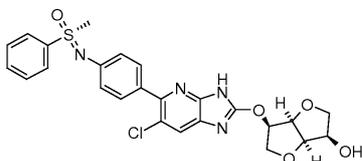
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디에틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.91$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 569[M+H]^+$.

[0811]

실시예 12

[0812]

(R)-N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S-메틸-S-페닐설포시미드

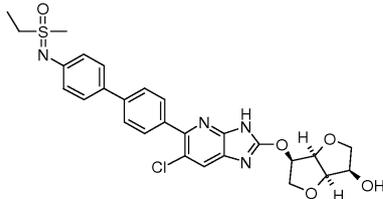


[0813]

[0814] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (R)-N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S-메틸-S-페닐설폰시미드로부터 제조된다. LC(방법 3): $t_R = 0.85$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 527[M+H]^+$.

[0815] **실시예 13**

[0816] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-에틸-S-메틸설폰시미드

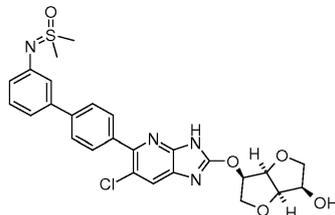


[0817]

[0818] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-에틸-S-메틸설폰시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.89$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 555[M+H]^+$.

[0819] **실시예 14**

[0820] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-3-일)-S,S-디메틸설폰시미드

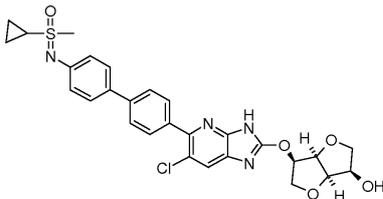


[0821]

[0822] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-3-일)-S,S-디메틸설폰시미드로부터 제조된다. LC(방법 3): $t_R = 0.85$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 541[M+H]^+$.

[0823] **실시예 15**

[0824] N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-사이클로프로필-S-메틸설폰시미드



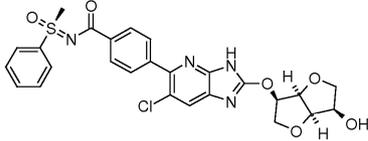
[0825]

[0826] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-

일)바이페닐-4-일)-S-사이클로프로필-S-메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.91$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 567[M+H]^+$.

[0827] 실시예 16

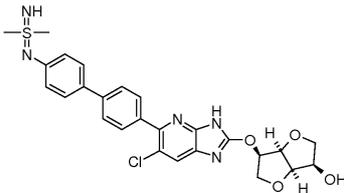
(S)-N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-페닐설폭시민



표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (S)-N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-페닐설폭시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.88$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 555[M+H]^+$.

[0831] 실시예 17

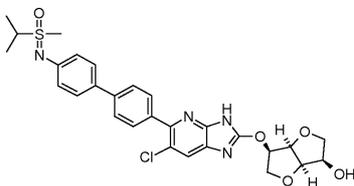
N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디메틸-설폰다이민



표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S,S-디메틸-설폰다이민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.80$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 540[M+H]^+$.

[0835] 실시예 18

N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-이소프로필-S-메틸설폭시미드

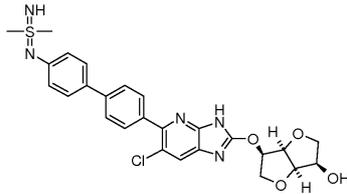


표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일)-S-이소프로필-S-메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.93$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 569[M+H]^+$.

[0839] 실시예 19

N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-

b) 피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-(피리딘-3-일)-설포시민



[0841]

[0842]

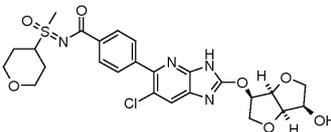
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-(피리딘-3-일)-설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.80$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 556[M+H]^+$.

[0843]

실시예 20

[0844]

N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-설포시민



[0845]

[0846]

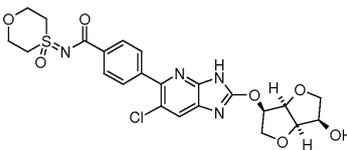
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-설포시민으로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.80$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 563[M+H]^+$.

[0847]

실시예 21

[0848]

4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-N-(4-옥소-4λ6-[1,4]옥사티안-4-일리텐)-벤즈아미드



[0849]

[0850]

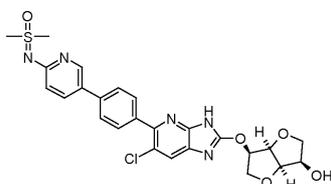
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조-[4,5-b]피리딘-5-일]-N-(4-옥소-4λ6-[1,4]옥사티안-4-일리텐)-벤즈아미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.78$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 535[M+H]^+$.

[0851]

실시예 22

[0852]

N-(5-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-2-일)-S,S-디메틸설포시미드

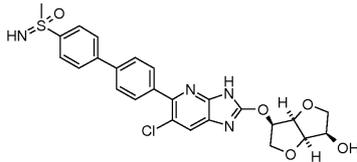


[0853]

[0854] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(5-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-2-일)-S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.74$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 542[M+H]^+$.

[0855] **실시예 23**

[0856] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(S-메틸설포니미도일)바이페닐-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0857]

[0858] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(N-3급-부톡시카보닐-S-메틸설포니미도일)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.78$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 527[M+H]^+$.

[0859] **실시예 24**

[0860] 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-N-(1-옥소-헥사하이드로-1λ6-티오피란-1-일리덴)-벤즈아미드

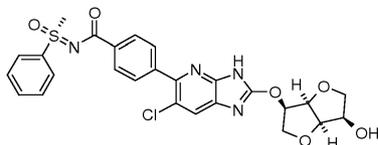


[0861]

[0862] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-N-(1-옥소-헥사하이드로-1λ6-티오피란-1-일리덴)-벤즈아미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.83$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 533[M+H]^+$.

[0863] **실시예 25**

[0864] (R)-N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-페닐설포시미드



[0865]

[0866] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (R)-N-4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤조일-S-메틸-S-페닐설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.87$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 555[M+H]^+$.

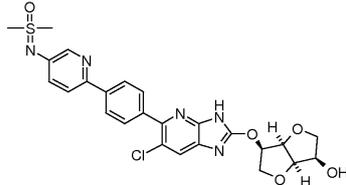
[0867] **실시예 26**

[0868] N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-

[0882] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(4-(N,S-디메틸설폰이미도일)페닐)피페라진-1-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.78\text{min}$; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 549[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0883] **실시예 30**

[0884] N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-5-일)-S,S-디메틸설폰시미드

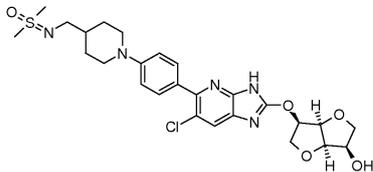


[0885]

[0886] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-5-일)-S,S-디메틸설폰시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.73\text{분}$; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 542[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0887] **실시예 31**

[0888] N-(1-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설폰시미드

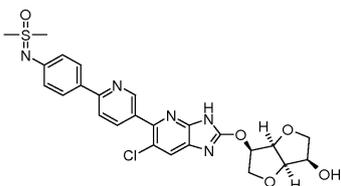


[0889]

[0890] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(1-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설폰시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.66\text{분}$; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 562[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0891] **실시예 32**

[0892] N-(4-{5-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피리딘-2-일}-페닐)-S,S-디메틸설폰시미드



[0893]

[0894] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4-{5-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피리딘-2-일}-페닐)-S,S-디메틸설폰시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.73\text{분}$; 질량 스펙트럼(ESI^+):

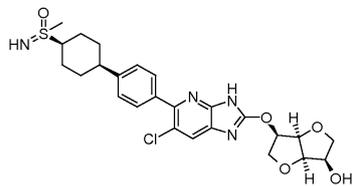
$m/z = 542[M+H]^+$.

[0895]

실시예 33

[0896]

시스-(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-[4-(4-(S-메틸설포니미도일)-사이클로헥실)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0897]

[0898]

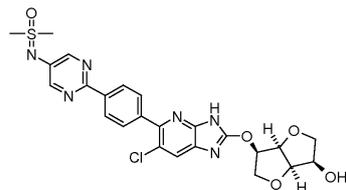
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4-{4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시]-6-클로로-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-사이클로헥사닐)-(메틸)옥시도-λ⁴-설파닐리덴)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.77분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 533[M+H]⁺.

[0899]

실시예 34

[0900]

N-(2-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리미딘-5-일)-S,S-디메틸설포시미드



[0901]

[0902]

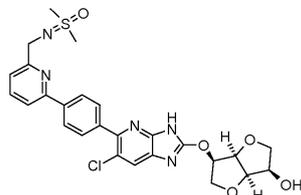
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(2-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리미딘-5-일)-S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.79분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 543[M+H]⁺.

[0903]

실시예 35

[0904]

N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-6-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드



[0905]

[0906]

표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-6-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.75분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 556[M+H]⁺.

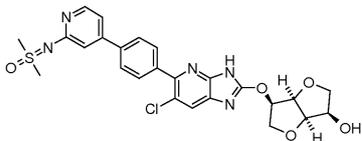
[0907]

실시예 36

[0908]

N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-

b) 피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0909]

[0910]

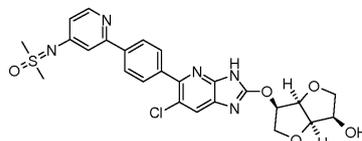
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-페닐)-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.73$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 542[M+H]^+$.

[0911]

실시예 37

[0912]

N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-페닐)-피리딘-4-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0913]

[0914]

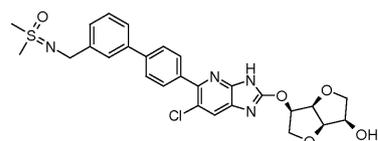
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-페닐)-피리딘-4-일)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.74$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 542[M+H]^+$.

[0915]

실시예 38

[0916]

N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드



[0917]

[0918]

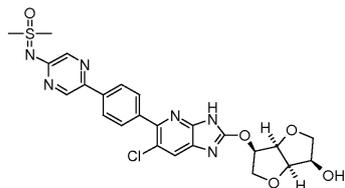
디클로로메탄(3mL) 중의 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드(47mg), 메탄올(50 μ l), 및 트리플루오로아세트산(94 μ l)의 혼합물을 45°C에서 밤새 교반한다. 혼합물을 디클로로메탄(25mL)으로 희석하고, 2N Na₂CO₃ 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 5): $t_R = 0.71$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 555[M+H]^+$.

[0919]

실시예 39

[0920]

N-(5-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-페닐)-피라진-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0921]

[0922]

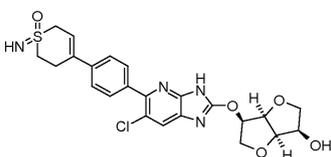
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(5-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피라진-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.80$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 543[M+H]^+$.

[0923]

실시예 40

[0924]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-[4-(1-이미노-1-옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-1λ⁶-티오피란-4-일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0925]

[0926]

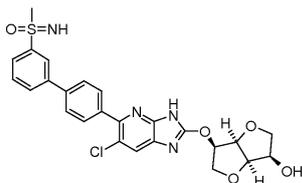
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시-헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-1-옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-1λ⁶-티오피란-1-일리덴)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.71$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 503[M+H]^+$.

[0927]

실시예 41

[0928]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(3'-(S-메틸설포니미도일)바이페닐-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0929]

[0930]

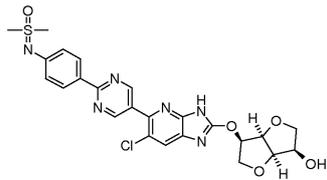
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(3'-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸-설포니미도일)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.81$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 527[M+H]^+$.

[0931]

실시예 42

[0932]

N-(4-{5-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-피리미딘-2-일}-페닐)-S,S-디메틸설폭시미드



[0933]

[0934]

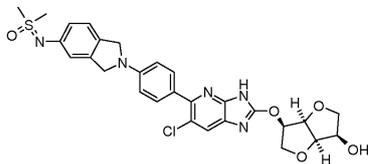
표제 화합물은 실시예 38에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4-{5-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-S,S-디메틸설폭시미드)로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.79$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 543[M+H]^+$.

[0935]

실시예 43

[0936]

N-(2-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0937]

[0938]

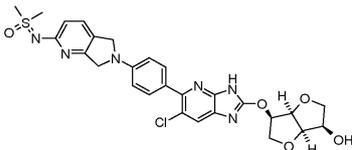
표제 화합물은 실시예 38에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(2-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일)-S,S-디메틸설폭시미드)로부터 제조된다. LC(방법 5): $t_R = 0.74$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 582[M+H]^+$.

[0939]

실시예 44

[0940]

N-(6-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드



[0941]

[0942]

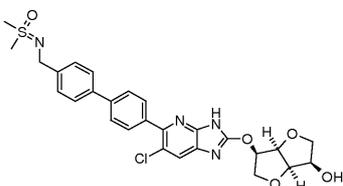
표제 화합물은 실시예 38에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(6-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드)로부터 제조된다. LC(방법 5): $t_R = 0.72$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 583[M+H]^+$.

[0943]

실시예 45

[0944]

N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

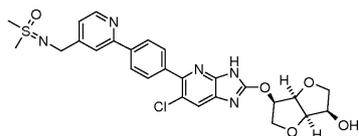


[0945]

[0946] 표제 화합물은 실시예 38에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4'-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)바이페닐-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 5): $t_R = 0.70$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 555[M+H]^+$.

[0947] **실시예 46**

[0948] N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

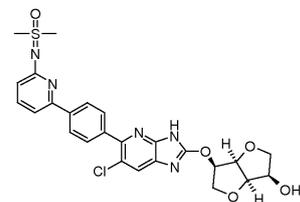


[0949]

[0950] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(2-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-4-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 3): $t_R = 0.68$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 556[M+H]^+$.

[0951] **실시예 47**

[0952] N-(6-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-페닐)-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드

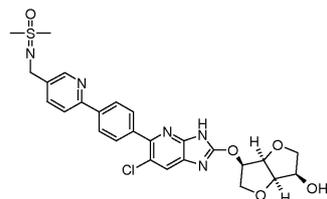


[0953]

[0954] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(6-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-페닐)-피리딘-2-일)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 3): $t_R = 0.76$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 542[M+H]^+$.

[0955] **실시예 48**

[0956] N-(6-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드

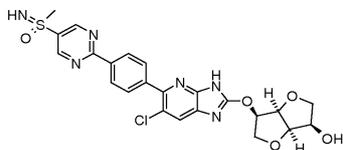


[0957]

[0958] N-(6-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)피리딘-3-일메틸)-S,S-디메틸설폭시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.70$ 분; 질량 스펙트럼(ESI^+): $m/z = 556[M+H]^+$.

[0959] **실시예 49**

[0960] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(S-메틸설폰이미도일)피리미딘-2-일)페닐)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올

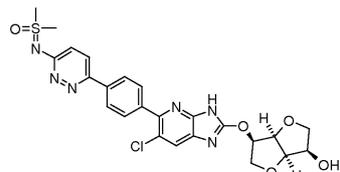


[0961]

[0962] 디클로로메탄(3mL) 중의 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-클로로-5-(4-(5-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸설폰이미도일)피리미딘-2-일)페닐)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올(238mg)과 트리플루오로아세트산(2mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 메탄올(5mL) 및 2N Na₂CO₃ 수용액(0.50mL)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 95:5→60:40)하여 표제 화합물을 제공한다. LC(방법 1): t_R = 0.78분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 529[M+H]⁺.

[0963] **실시예 50**

[0964] N-(6-(4-[6-클로로-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리다진-3-일)-S,S-디메틸설폰시미드

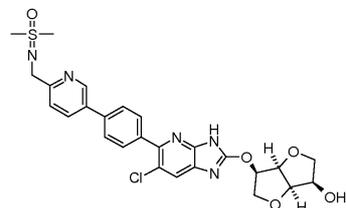


[0965]

[0966] 표제 화합물은 실시예 38에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(6-(4-[6-클로로-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리다진-3-일)-S,S-디메틸설폰시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.74분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 543[M+H]⁺.

[0967] **실시예 51**

[0968] N-(5-(4-[6-클로로-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폰시미드



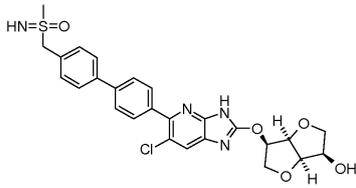
[0969]

[0970] 표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(5-(4-[6-클로로-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐)-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설폰시미드로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.71분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 556[M+H]⁺.

[0971] **실시예 52**

[0972] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(S-메틸설폰이미도일메틸)바이페닐-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일

옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0973]

[0974]

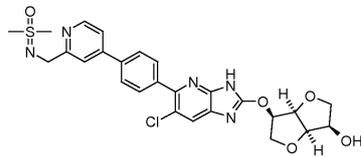
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-클로로-5-(4'-(N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-S-메틸-설포니미도일메틸)바이페닐-4-일)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시)헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.78$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 541[M+H]^+$.

[0975]

실시예 53

[0976]

N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드



[0977]

[0978]

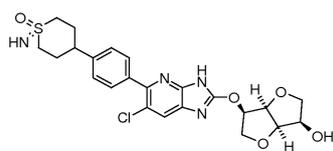
표제 화합물은 실시예 38에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4-{4-[6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]-페닐}-피리딘-2-일메틸)-S,S-디메틸설포시미드로부터 제조된다. LC(방법 4): $t_R = 0.71$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 556[M+H]^+$.

[0979]

실시예 54

[0980]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-클로로-5-[4-(1-이미노-1-옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-4-일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(부분입체이성체 1)



[0981]

[0982]

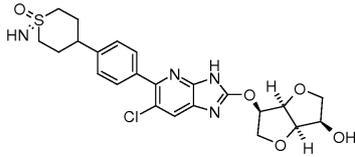
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-클로로-5-[4-(1-이미노-1-옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(부분입체이성체 1)로부터 제조된다. LC(방법 1): $t_R = 0.71$ 분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): $m/z = 505[M+H]^+$.

[0983]

실시예 55

[0984]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-클로로-5-[4-(1-이미노-1-옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-4-일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(부분입체이성체 2)



[0985]

[0986]

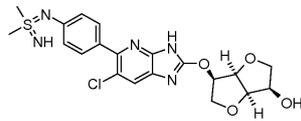
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-클로로-5-[4-(1-이미노-1-옥소-헥사하이드로-1λ⁶-티오피란-4-일)-페닐]-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올(부분입체이성체 2)로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.73분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 505[M+H]⁺.

[0987]

실시예 56

[0988]

N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S,S-디메틸-설펜다이민



[0989]

[0990]

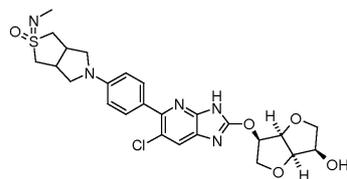
표제 화합물은 실시예 1에 기재된 절차와 유사한 절차에 따라 N-(4-(6-클로로-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-하이드록시헥사하이드로푸로[3,2-b]푸란-3-일옥시)-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)-S,S-디메틸-설펜다이민으로부터 제조된다. LC(방법 1): t_R = 0.67분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 464[M+H]⁺.

[0991]

실시예 57

[0992]

(3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-클로로-5-[4-(2-메틸이미노-2-옥소-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-일)-페닐]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올



[0993]

[0994]

표제 화합물은 50°C에서 톨루엔 중에서 트리플루오로아세트산으로 처리함에 의해 (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-클로로-5-[4-(2-메틸이미노-2-옥소-헥사하이드로-2λ⁶-티에노[3,4-c]피롤-5-일)-페닐]-3-(2-트리메틸실라닐-에톡시-메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일옥시}-헥사하이드로-푸로[3,2-b]푸란-3-올로부터 제조된다. LC(방법 4): t_R = 0.71분; 질량 스펙트럼(ESI⁺): m/z = 546[M+H]⁺.