(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월19일
(11) 등록번호 10-2822639
(24) 등록일자 2025년06월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014239
(22) 출원일자(국제) 2018년10월17일
심사청구일자 2021년08월09일
(85) 번역문제출일자 2020년05월18일
(65) 공개번호 10-2020-0060772
(43) 공개일자 2020년06월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/056379
(87) 국제공개번호 WO 2019/079519
국제공개일자 2019년04월25일
(30) 우선권주장
62/574,067 2017년10월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2016077232 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에브러스 바이오, 엘엘씨
미국, 18902, 펜실베니아, 도이레스타운, 3805 올드 이스톤 로드, 펜실베니아 바이오테크놀로지 센터
(72) 발명자
레미스제우스키, 스테이시
미국, 07676, 뉴 져지, 타운쉽 오브 워싱턴, 허니서클 드라이브 147
치앙, 릴리안 더블유.
미국, 08540, 뉴 져지, 프린세톤, 보우디노트 12
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 25 항 심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **광범위 항바이러스 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 광범위한 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방에 유용한 신규한 티아졸- 및 이소퀴놀린-포함 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 광범위한 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 상기 화합물은 세포-기반 어세이에서 HCMV, 인플루엔자 바이러스, 지카 바이러스, BK 바이러스 및 RSV의 복제를 억제하였다.

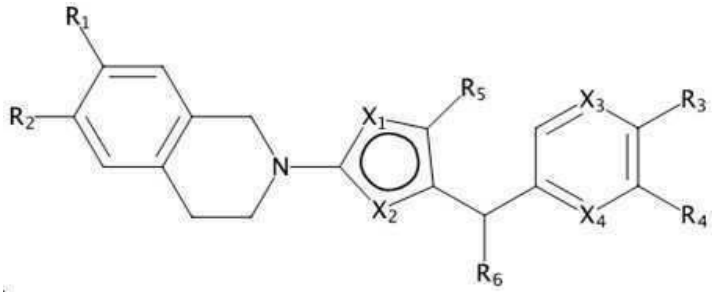
(52) CPC특허분류
A61K 31/4709 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 31/12 (2018.01)
(72) 발명자
머피, 예인 안쏘니
미국, 18901, 펜실베니아, 도이레스타운, 트윈 오아크스 드라이브 15
케이서, 프랜크
미국, 94114, 캘리포니아, 샌 프란시스코, 아파트 25, 17번가 4150
선, 큔
미국, 08542, 뉴 져지, 프린세톤, 알디게이트 코트 19
핑크, 사라 자슬린
미국, 02474, 메사추세츠, 알링턴, 웹코웨트 로드 40

명 세 서

청구범위

청구항 1

일반식 I의 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



일반식 I

상기 일반식에서, X1 및 X2 중 하나는 N이고 다른 하나는 S이며;

X3 및 X4는 각각 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되고; X3이 C일 경우 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필 또는 n-프로필로 선택적으로 치환되며;

R1 및 R2 중 하나는 H이고 다른 하나는 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O; OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬; NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시; 및 -R12, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬이거나,

또는 R1 및 R2는 함께 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O; -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬; -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시; 및 -R12, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬을 형성하며;

R3는 H; 할로; -C≡CH; -C≡N; -OH; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시; $-SO_2(C_{1-6}$알킬); $-N(CH_3)_2$; $-C(O)NH_2$; $-NHSO_2R7$; -C(O)NR7R8; 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬 및 $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 4-, 5- 또는 6-원고리 사이클로알킬을 포함하는 고리구조로부터 선택되고;

R4는 H, 할로, -C≡CH, -C≡N, -OH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시, $-SO_2(C_{1-6}$알킬), $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-NHSO_2R7$, -C(O)NR7R8, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬 및 $-C(O)O-C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원 고리 아릴 또는 4-, 5- 또는 6-원 고리 사이클로알킬을 포함하는 고리 구조로부터 선택되거나,

또는 R4는 X4와 결합하여 N, O 및 S로부터 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시 ,$-C(O)-C_{1-6}$ 알킬 및 $-C(O)O-C_{1-6}$알킬로부터 선택되는 0 내지 2개의 치

환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬을 형성하며;

R3 및 R4 중 적어도 하나는 H, 할로, -C≡CH, -C≡N, -OH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시, $-SO_2(C_{1-6}$알킬), $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-NHSO_2R7$ 및 -C(O)NR7R8로 구성된 군으로부터 선택되고,

R3 및 R4는 동시에 H가 아니며;

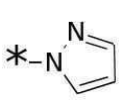
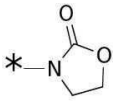
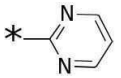
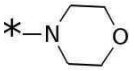
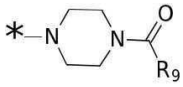
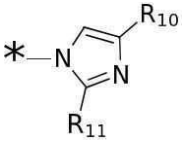
R5는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, CF_3, CH_2CF_3 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

R6는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, CF_3, CH_2CF_3, 할로, 사이클로프로필메틸 및 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되며;

R7 및 R8은, 각 경우에, 각각 독립적으로 H, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 사이클로프로필메틸 및 사이클로부틸메틸로부터 선택되고;

R12는, 각 경우에, H 및 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

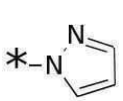
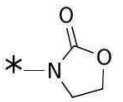
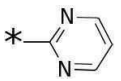
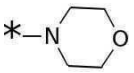
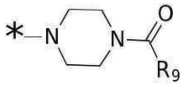
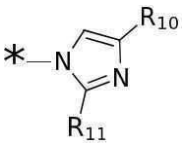
청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 R3는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬 및 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 R4는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된

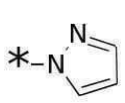
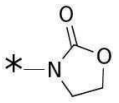
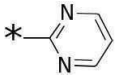
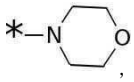
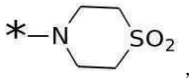
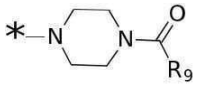
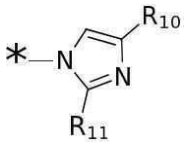
선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 R1 및 R2 중 하나는 H이고 다른 하나는 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬이거나,

또는 R1 및 R2는 함께 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O; OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐을 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

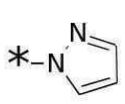
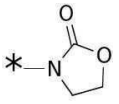
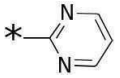
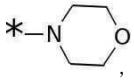
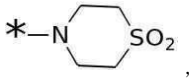
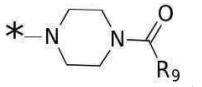
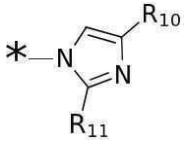
청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 R3는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

청구항 6

제 4 항에 있어서, 상기 R4는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

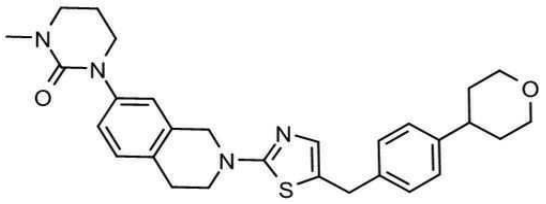
R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

청구항 7

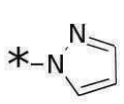
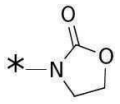
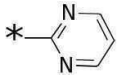
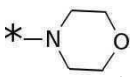
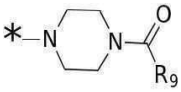
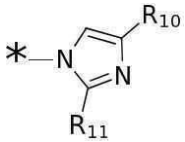
제 4 항에 있어서, 상기 R1 및 R2 중 하나는 H이고 다른 하나는 적어도 하나의 N을 고리 내 헤테로원자로 가지며 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 추가적인 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, -OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시 및 -R12, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



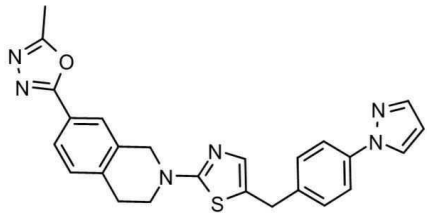
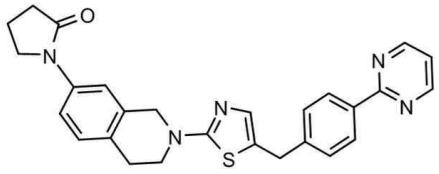
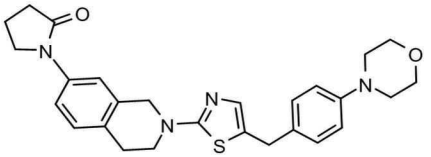
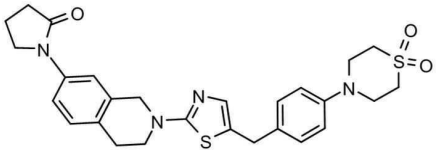
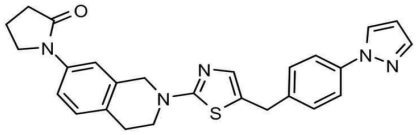
청구항 9

제 7 항에 있어서, 상기 R3는 , , , , , ,  및 -SO_2(C_{1-6}알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

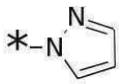
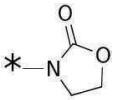
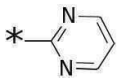
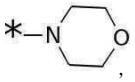
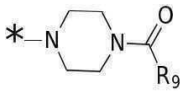
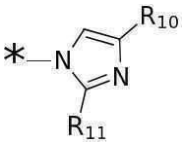
R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 , , ,  및 로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

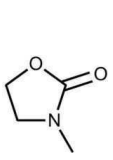
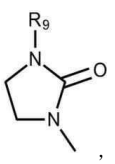
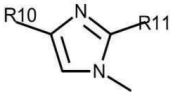
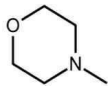
청구항 11

제 7 항에 있어서, 상기 R4는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

청구항 12

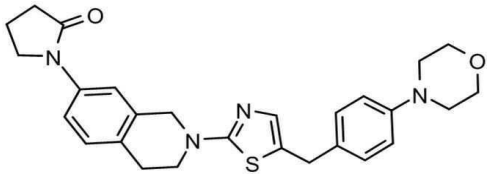
제 7 항에 있어서, 상기 R1 및 R2 중 하나는 H이고 다른 하나는 , ,  및 로 구성된 군으로부터 선택되며;

R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

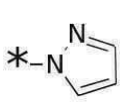
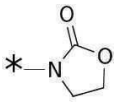
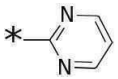
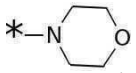
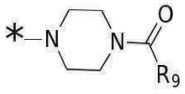
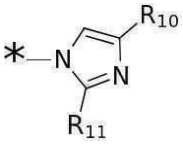
청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



.

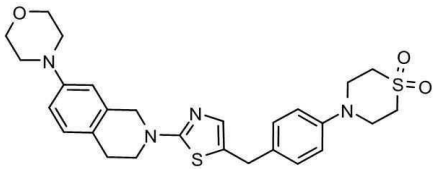
청구항 14

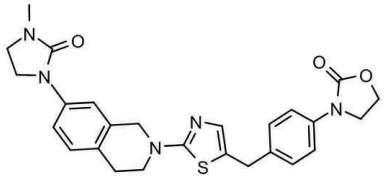
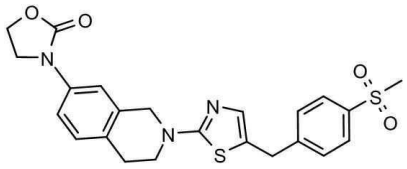
제 12 항에 있어서, 상기 R3는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

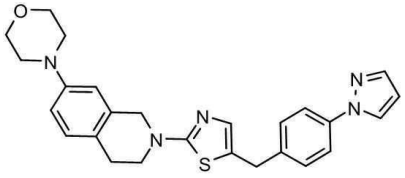
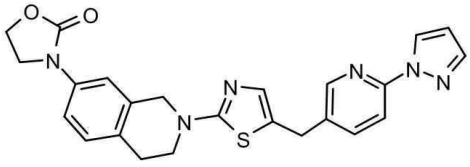
R9은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

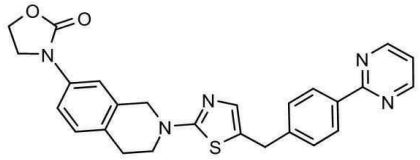
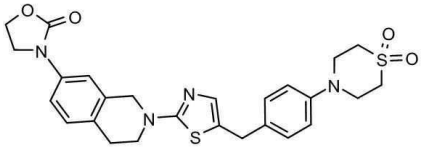
R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

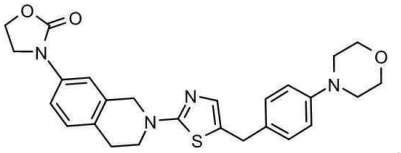
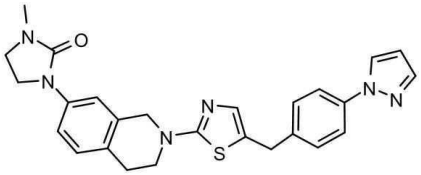
청구항 15

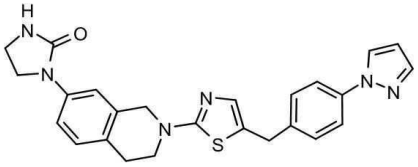
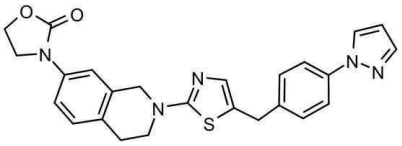
제 14 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 ,

, ,

, ,

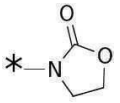
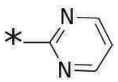
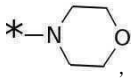
, ,

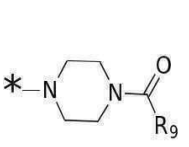
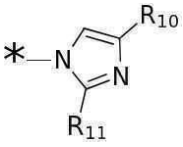
, ,

, 

및 로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

청구항 16

제 12 항에 있어서, 상기 R4는 , , , , ,

,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

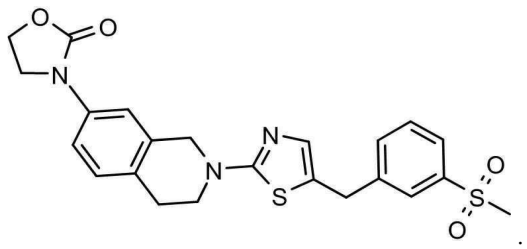
R9은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물.

청구항 17

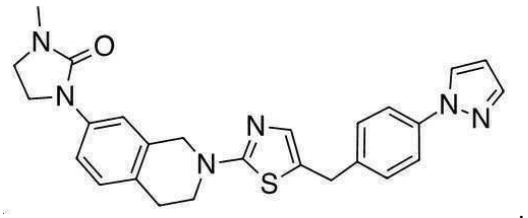
제 16 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적

으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



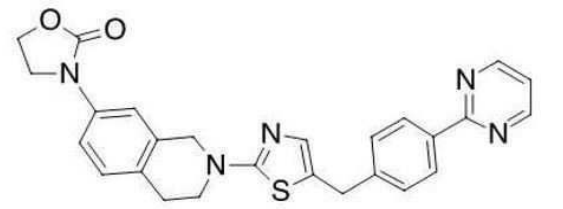
청구항 18

제 1 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



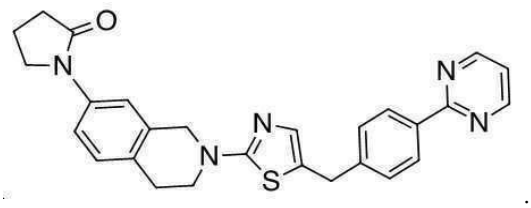
청구항 19

제 1 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



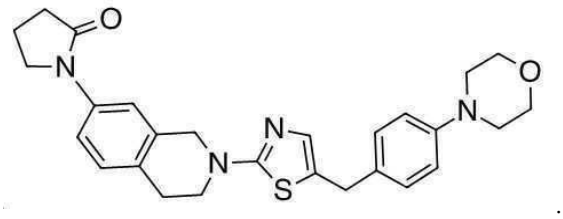
청구항 20

제 1 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



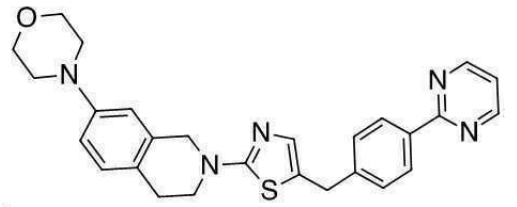
청구항 21

제 1 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



청구항 22

제 1 항에 있어서, 상기 일반식 I의 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물:



청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물을 포함하는 바이러스 감염 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 24

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 동물의 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

생체 외(*in vitro*)에서, 제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물의 바이러스 생성 억제량을 바이러스-감염 세포에 접촉시키는 단계를 포함하는 바이러스 생성 억제 방법.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 바이러스 감염의 예방, 치료 또는 개선에 유용한 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 미합중국 정부는 국립보건원 산하의 알러지 및 감염성질환 연구소(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)에 의해 부여된 수여번호 1R44AI122488-0 하에서 특허권자로 하여금 제3자에 합리적인 기간 동안 실시권을 허여하도록 요청할 수 있는, 본 발명 및 그에 따른 권리에 대해 유상의 라이센스를 가진다.

[0003] 본 출원은 본 명세서에 전문이 참조로서 삽입되어 있는 2017년 10월 18일에 출원된 미국 가출원 제62/574,067호를 기반으로 한 우선권을 주장한다.

[0004] 월터 리드(Walter Reed) 육군 연구소의 바이러스 질환 지국에 의하면, 비-아데노바이러스 호흡기 감염은 "군 내에서 25-30%의 감염성 질환으로 인한 입원을 유발하며, 전개한 부대에서 DNBI[질환 및 비전투 손실]로서 두 번째로 큰 손실 원인을 제공한다".

[0005] 인플루엔자 A가 바로 현재 문제가 되는 질환으로, 군대의 질환 부담에 상당 부분을 차지하고 있으며, 매년 미국 민간인들의 상당수 역시 감염시키고 있어 심각한 병적 상태 및 사망률을 보이는 호흡기 질환을 유발한다. 매년, 미국 인구의 5-20%가 계절성 인플루엔자에 감염되어 200,000명이 넘게 입원하고 24,000명에 이르는 사망자가 발생한다. 또한, 치명적인 인플루엔자 A 바이러스 대유행의 피할 수 없는 출현은 심각한 위협이 되고 있으며 유전자 조작에 대한 최근 보고는 인플루엔자 A가 생물학전(biological warfare)의 도구로 이용될 가능성을 시사한다. 최근의 인플루엔자 백신은 해결책이 아니다; 이들 백신의 효과는 지난 12년 간 10-60% 범위에 머물러 있다. 인플루엔자에 대한 상용화된 직접 작용 항바이러스 치료제에는 바이러스 뉴라미니다제(NA) 억제제 및 M2 채널 차단제가 있다. 알수 없는 기작에 의해 바이러스 헤마글루티닌의 글리코실화을 변형시킴으로써 이의 성숙을 차단하는 용도 전용된 항원충제와 같은 추가적인 항-인플루엔자 약물이 임상 시험에서 평가가 진행 중이다. 최근의 약물들은 바이러스 단백질과 직접 상호작용하기 때문에(직접-작용 항바이러스, DAAs), 빠른 저항성이 발생하는 문제를 겪고 있다. 바이러스 RNA 지놈의 복제는 오류 발생 경향이 높고 이러한 높은 돌연변이 비율(유전적 표류)는 분절화된 바이러스 지놈의 유전체 재편성과 함께 야생형에 필적하는 감염성을 가지는 신속한 약물-저항성 단리체의 진화를 유발한다. 그 결과, 현존하는 약물의 한계를 극복할 수 있는 새로운 치료 전략에 대한 요구가 커지고 있다. 광범위한 인플루엔자 아형을 타겟팅하면서 약물-저항성의 출현을 최소화할 수 있는 항바이러스제가 공중 보건을 위해 필요한 요구사항이라 할 것이다.

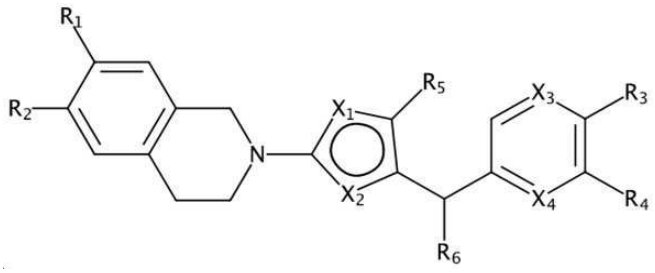
[0006] 그러나, 인플루엔자를 넘어선 호흡기성 병원체에 대한 새로운 치료법의 요구가 커지고 있다. MERS와 SARS와 같은 코로나바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 또는 아데노바이러스 치료에 이용할 수 있는 치료제는 없으며; RSV 감염은 최소한의 효과만 가지는 리바비린으로 치료하고 있다(바이러스-특이적 항체도 사용할 수 있으나, 예방용으로만 쓰일 수 있다). 나아가, 인플루엔자-유사 질환으로 불리는 다중 호흡기성 병원체도 유사한 증상을 나타내어, 다양한 상이한 병원체에 대한 효능을 가지는 단일의 광범위(broad-spectrum) 약물은 매우 유용할 것이다. 이에, 인플루엔자 뿐 아이라 코로나바이러스, RSV, 파라인플루엔자 바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스(HCMV) 및 아데노바이러스 등 호흡기 감염을 일으키는 광범위한 바이러스에 효과적인 단일 약물의 개발이 요구되고 있다.

[0007] 인간 사이토메갈로바이러스(HCMV)는 면역이 억제된 개체에서 선천적 장애 및 기회 감염의 주된 요인이며 특정 암에서의 공동 인자로 작용할 수 있다. 면역억제 치료를 병행하는 장기 이식 환자는 바이러스 감염 위험이 높은데, 잠복 중인 바이러스의 활성화 뿐 아니라 공여자 또는 공동체에서 발생한 1차 감염은 이식 거부, 질환 및 사망을 포함하는 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 헤르페스 바이러스(예를 들어 HCMV, HSV-1), 폴리오마 바이러스(예를 들어 BKV 및 JCV), 간염 바이러스(HBV와 HCV) 및 호흡기 바이러스(예를 들어 인플루엔자 A, 아데노바이러스)는 이들 환자를 감염시키는 4개의 주요 바이러스 군이다. 사이토메갈로바이러스(HCMV)는 가장 흔한 이식 후 병원체인데, HCMV는 대부분의 기관에 감염될 수 있고, 간시클로비르(ganciclovir) 같은 HCMV 항바이러스제를 사용할 수 있음에도 신독성(nephrotoxic)의 부작용과 약물 저항성의 증가로 인해 이식율과 환자 생존율이 낮다. 또한, HCMV-매개 면역 조절은 대부분의 성인이 보유한 잠복 바이러스를 재활성화시킬 수 있다. FORGE Life Science, LLC는 국제공개공보 WO 2016/077232 및 WO 2016/077240에서 HCMV 복제에 대해 작용하는 티아졸-함유 화합물을 개시한 바 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 일반식 I의 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물을 제공한다:



[0009]

[0010] **일반식 I**

[0011] 상기 일반식에서:

[0012] X1 및 X2 중 하나는 N이고 다른 하나는 S이며;

[0013] X3 및 X4는 각각 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되고; X3이 C일 경우 선택적으로 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필 또는 n-프로필로 치환되며;

[0014] R1 및 R2 중 하나는 H이고 다른 하나는 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O; OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬; NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시; 및 -R12, -OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬이거나,

[0015] 또는 R1 및 R2는 함께 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O; OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬; NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시; 및 -R12, -OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬을 형성하며;

[0016] R3는 H; 할로; -C≡CH; -C≡N; -OH; -CF_3; -CHF_2; 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시; -SO_2(C_{1-6}알킬); -$N(CH_3)_2$; -$C(O)NH_2$; -$NHSO_2R7$; -C(O)NR7R8; 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시, -C(O)-C_{1-6} 알킬 및 -C(O)O-C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 4-, 5- 또는 6-원고리 사이클로알킬을 포함하는 고리구조로부터 선택되고;

[0017] R4는 H, 할로, -C≡CH, -C≡N, -OH, -CF_3, -CHF_2, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시, -SO_2(C_{1-6}알킬), -$N(CH_3)_2$, -$C(O)NH_2$, -$NHSO_2R7$, -C(O)NR7R8, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시, -C(O)-C_{1-6} 알킬 및 -C(O)O-C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원 고리 아릴 또는 4-, 5- 또는 6-원 고리 사이클로알킬을 포함하는 고리 구조로부터 선택되거나,

[0018] 또는 R4는 X4와 결합하여 N, O 및 S로부터 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시 ,-C(O)-C_{1-6} 알킬 및 -C(O)O-C_{1-6}알킬로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬을 형성하며;

[0019] R3 및 R4 중 적어도 하나는 H, 할로, -C≡CH, -C≡N, -OH, -CF_3, -CHF_2, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시, -SO_2(C_{1-6}알킬), -$N(CH_3)_2$, -C(O)NH_2, -$NHSO_2$R7 및 -C(O)NR7R8로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0020] R3 및 R4는 동시에 H가 아니며;

[0021] R5는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, CF_3, CH_2CF_3 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0022] R6는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, CF_3, CH_2CF_3, 할로, 사이클로프로필메틸 및 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0023] R7 및 R8은, 각 경우에, 각각 독립적으로 H, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 사이클로프로필메틸 및 사이클로부틸메틸로부터 선택되고;

[0024] R12는, 각 경우에, H 및 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0025] 본 발명의 화합물은 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 광범위한 항바이러스제이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 RNA 지놈을 가지며 빠르게 복제하는 오르토믹소바이러스인 인플루엔자 A와 DNA 지놈을 가지며 느리게 복제하는 헤르페스바이러스인 HCMV의 두 개의 상이한 인간 병원체의 복제를 유의하게 차단한다.

[0026] 본 발명은 또한 일반식 I 화합물을 이용하여 HCMV 감염을 예방, 치료 및/또는 개선하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 일반식 I 화합물을 이용하여 인플루엔자 감염을 예방, 치료 및/또는 개선하는 방법을 제공한다.

[0027] 달리 언급되지 않는 한, 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자가 이해하는 의미와 동일한 의미를 가진다. 본 발명에서 사용한 실험 방법과 재료가 기재되어 있으나, 당업계에 알려진 다른 적합한 방법 및 재료도 사용될 수 있다. 실험방법, 재료 및 실시예는 예시적일 뿐 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 및 다른 참조문헌은 전문이 참조로서 삽입되어 있다. 분쟁이 발생할 경우 본 발명의 명세서가 조정하게 된다.

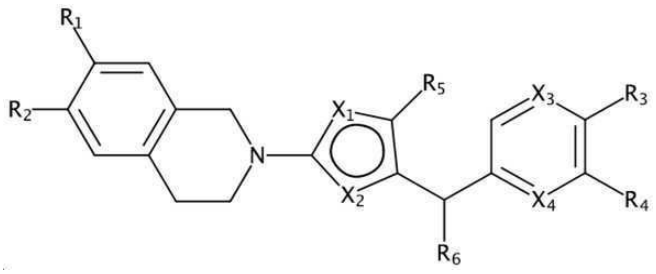
[0028] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 후술하는 발명의 상세한 설명, 도면 및 청구범위를 통해 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0029] 본 발명은 광범위한 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방에 유용한 화합물을 제공한다.

[0030] 본 발명은 개체 내 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일 구현예에 따르면, 상기 방법은 하나 이상의 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 바이러스에 감염된 세포에서 바이러스가 생성되는 것을 억제할 수 있다. 이 때, 세포를 하나 이상의 본 발명의 화합물의 바이러스 생산을 억제할 수 있을 정도의 양과 접촉시킨다.

[0031] 본 발명은 일반식 I의 구조를 가지는 화합물을 제공한다:



[0032]

[0033] **일반식 I**

[0034] 상기 일반식에서:

[0035] X1 및 X2 중 하나는 N이고 다른 하나는 S이며;

[0036] X3 및 X4는 각각 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되고; X3이 C일 경우 선택적으로 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필 또는 n-프로필로 치환되며;

[0037] R1 및 R2 중 하나는 H이고 다른 하나는 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, -OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시 및 -R12, -OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원 고리 아릴 또는 사이클로알킬이거나,

[0038] 또는 R1 및 R2는 함께 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O; OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬; NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시; 및 -R12, -OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬을 형성하며;

[0039] R3은 H, 할로, -C≡CH, -C≡N, -OH, -℃F_3, -℃HF_2, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시, -SO_2(C_{1-6}알킬), -N(CH_3)$_2$, -C(O)NH_2, -NHSO_2R7, -C(O)NR7R8; 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시, -C(O)-C_{1-6} 알킬 및 -C(O)O-C_{1-6} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 4-, 5- 또는 6-원 고리 사이클로알킬을 포함하는 고리구조로부터 선택되고;

[0040] R4는 H, 할로, -C≡CH, -C≡N, -OH, -℃F_3, -℃HF_2, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시, -SO_2(C_{1-6}알킬), -N(CH_3)$_2$, -C(O)NH_2, -NHSO_2R7, -C(O)NR7R8, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시, -C(O)-C_{1-6} 알킬 및 -C(O)O-C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원 고리 아릴 또는 4-, 5- 또는 6-원 고리 사이클로알킬을 포함하는 고리 구조로부터 선택되거나,

[0041] 또는 R4는 X4와 결합하여 N, O 및 S로부터 선택되는 0 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, 할로, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시 ,-C(O)-C_{1-6} 알킬 및 -C(O)O-C_{1-6}알킬로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬을 형성하며;

[0042] R3 및 R4 중 적어도 하나는 H, 할로, -C≡CH, -C≡N, -OH, -℃F_3, -℃HF_2, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시, -SO_2(C_{1-6}알킬), -N(CH_3)$_2$, -C(O)NH_2, -NHSO_2R7 및 -C(O)NR7R8로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0043] R3 및 R4는 동시에 H가 아니며;

[0044] R5는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, CF_3, CH_2CF_3 및 할로로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0045] R6는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, CF_3, CH_2CF_3, 할로, 사이클로프로필메틸 및 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0046] R7 및 R8은, 각 경우에, 각각 독립적으로 H, 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 사이클로프로필메틸 및 사이클로부틸메틸로부터 선택되고;

[0047] R12는, 각 경우에, H 및 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

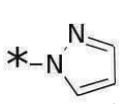
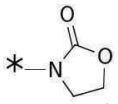
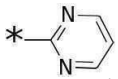
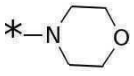
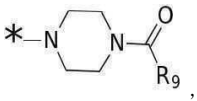
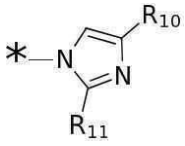
[0048] 상기 일반식 I 화합물은 바이러스 감염의 예방, 치료 또는 개선에 유용하다. 특히 이들 화합물은 인플루엔자, 코로나바이러스, 호흡기세포융합 바이러스(RSV), 파라인플루엔자 바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스(HCMV) 및 아데노바이러스와 같은 다양한 바이러스 감염을 치료할 수 있는광범위 항바이러스제이다. 특히, 본 발명자들은 이들 화합물이 RNA 지놈을 가지며 빠르게 복제하는 오르토믹소바이러스인 인플루엔자 A와, DNA 지놈을 가지며 느리게 복제하는 헤르페스바이러스인 HCMV의 두 개의 상이한 인간 병원체의 복제를 유의하게 차단함을 보

임으로써 일반식 I 화합물의 광범위 항바이러제로서의 유용성을 입증하였다.

[0049] 항바이러스성의 일반식 I 화합물의 일 구현예에 따르면,

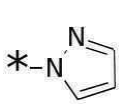
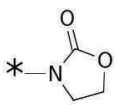
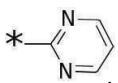
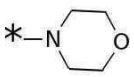
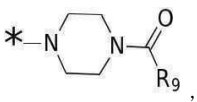
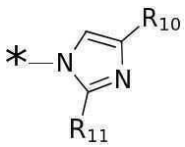
[0050] R1 및 R2 중 하나는 H이고 다른 하나는 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O; OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬; -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시; 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬이거나,

[0051] 또는 R1 및 R2는 함께 N 및 O으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O; -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬; -NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시; 사이클로프로필; 사이클로프로필메틸; 사이클로부틸; 사이클로펜틸; 및 사이클로헥실로 구성된 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐을 형성한다.

[0052] 항바이러스성의 일반식 I 화합물의 일 구현예에 따르면, R3은 , , , , , ,  및 및 -SO_2(C_{1-6}알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0053] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0054] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0055] 항바이러스성의 일반식 I 화합물의 일 구현예에 따르면, R4는 , , , , , ,  및 및 -SO_2(C_{1-6}알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

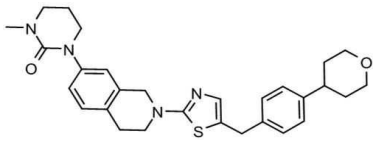
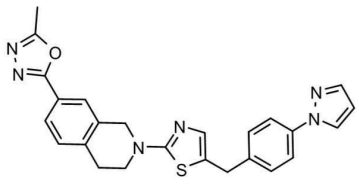
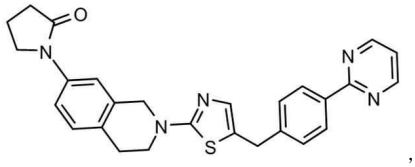
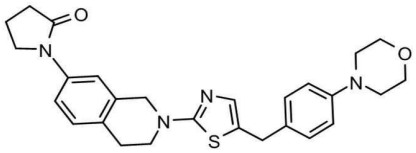
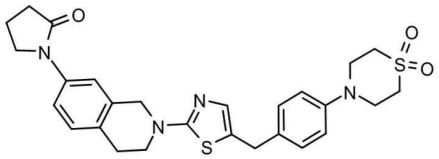
[0056] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

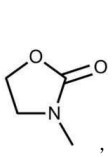
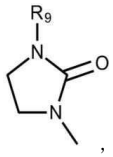
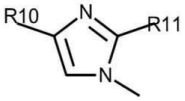
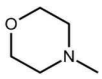
[0057] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0058] 항바이러스성의 일반식 I 화합물의 일 구현예에 따르면,

[0059] R1 및 R2 중 하나는 H이고 다른 하나는 적어도 하나의 N을 고리 내 헤테로원자로 가지고 N 및 O으로부터 독립적

으로 선택되는 0 내지 2개의 추가적인 고리 내 헤테로원자를 가지고 =O, -OR12 또는 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬, NR7R8 또는 -OR12로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시 및 -R12, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 5- 또는 6-원고리 아릴 또는 사이클로알킬이다.

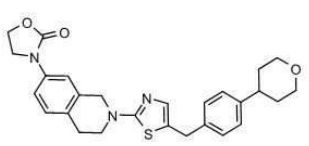
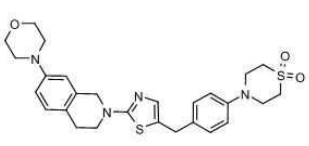
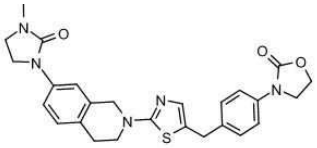
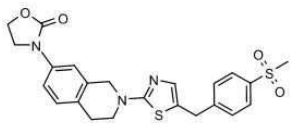
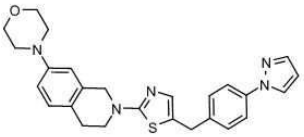
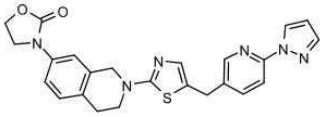
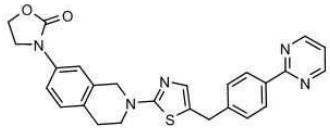
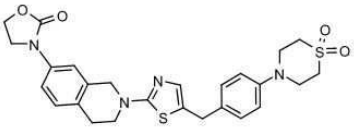
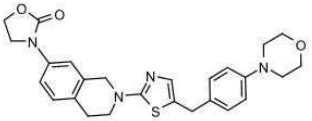
[0060] 일 구현예에 따른 화합물은 , , ,  및  를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

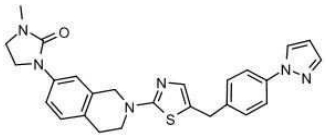
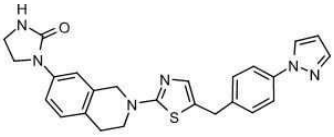
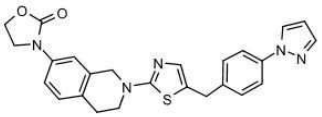
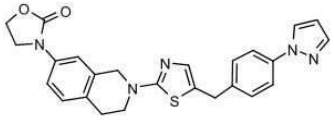
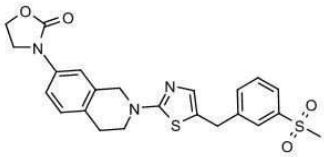
[0061] 일반식 I 화합물의 일 구현예에 따르면, R1 및 R2 중 하나는 H이고, 다른 하나는 , ,  및 로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0062] R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0063] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬 및 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0064] 일 구현예에 따른 화합물은

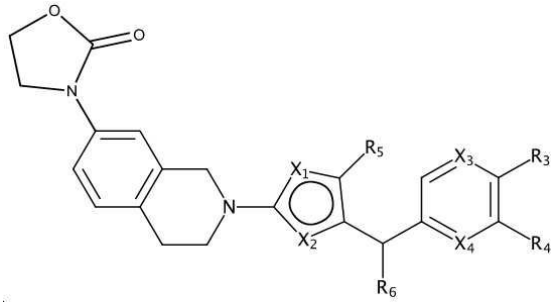

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0065]

,

,

,

,

및

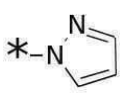
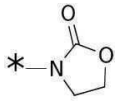
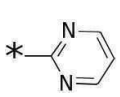
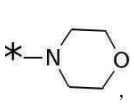
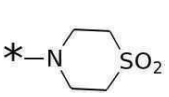
[0066]

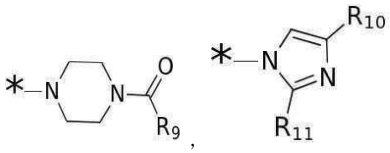
[0067] 를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0068] 일반식 I 화합물의 일 구현예는 일반식 Ⅱ 화합물과 같다:

[0069] 

[0070] **일반식 Ⅱ**

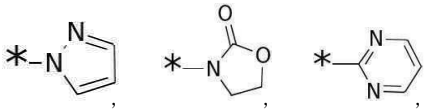
[0071] 상기 X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5 및 R6는 일반식 I에서 정의된 바와 같다. 항바이러스제인 일반식 Ⅱ 화합물의 일 구현예에 따르면, R3는 , , , , ,

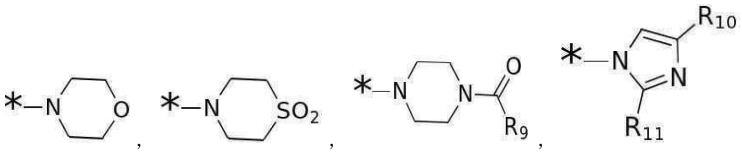


및 및 -SO_2(C_{1-6}알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0072] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0073] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0074] 항바이러스제인 일반식 II 화합물의 일 구현예에 따르면, R4는 

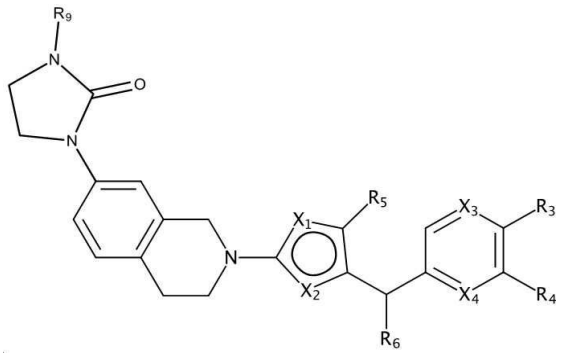


및 -SO_2(C_{1-6}알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0075] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0076] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

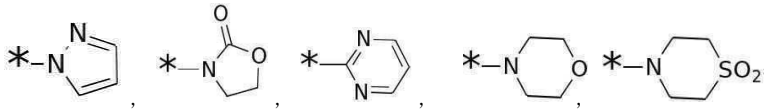
[0077] 일반식 I 화합물의 일 구현예는 일반식 III 화합물과 같다:

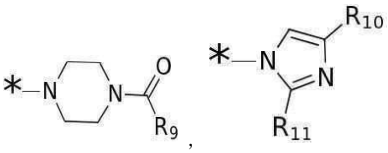


[0078]

[0079] **일반식 III**

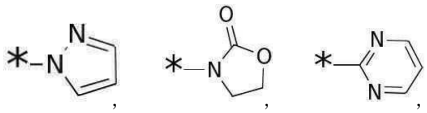
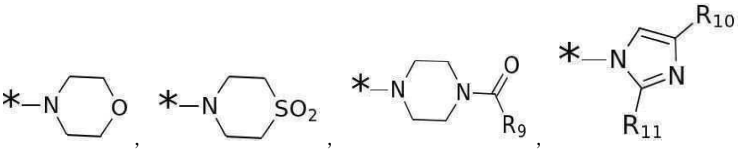
[0080] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0081] X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5, R6, R7, R8 및 R12는 일반식 I에서 정의된 바와 같다. 항바이러스제인 일반식 III 화합물의 일 구현예에 따르면, R3는 



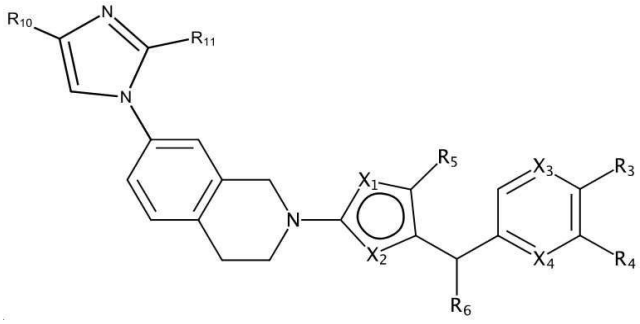
및 -SO_2(C_{1-6}알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0082] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0083] 항바이러스제인 일반식 Ⅲ 화합물의 일 구현예에 따르면, R4는 

및 -SO_2(C_{1-6}알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

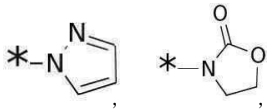
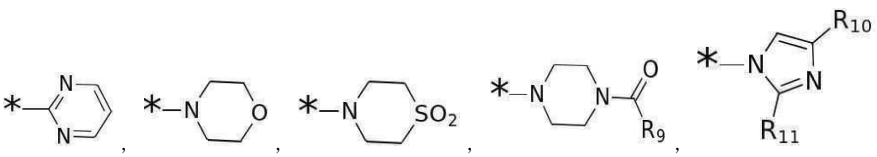
[0084] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0085] 일반식 I 화합물의 일 구현예는 일반식 IV 화합물과 같다:

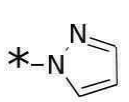
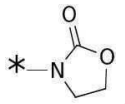
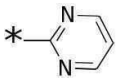
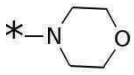
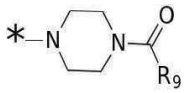
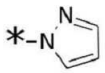
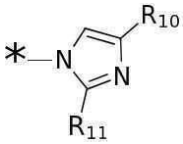


[0086]

[0087] **일반식 IV**

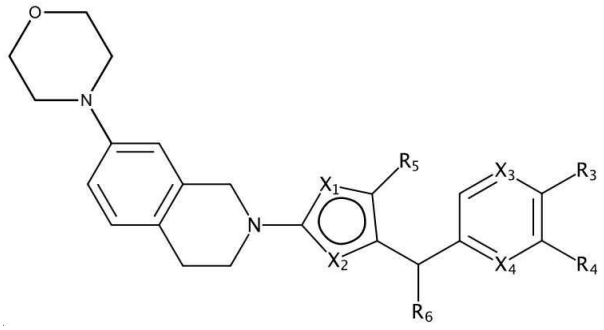
[0088] 상기 R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬 및 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5, R6, R7, R8 및 R12는 일반식 I에서 정의된 바와 같다. 항바이러스제인 일반식 IV 화합물의 일 구현예에 따르면, R3는 

및 -SO_2(C_{1-6}알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0089] 상기 R9은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다. 항바이러스제인 일반식 IV 화합물의 일 구현예에 따르면, R

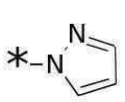
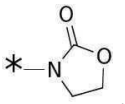
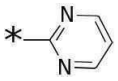
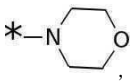
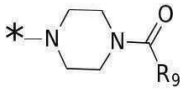
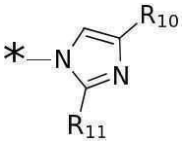
는 , , , , , , , 및,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0090] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0091] 일반식 I 화합물의 일 구현예는 일반식 V 화합물과 같다:

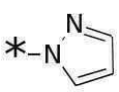
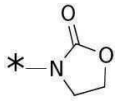
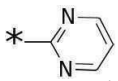
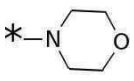
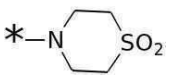
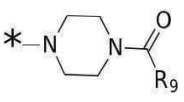
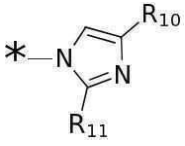
[0092] 

[0093] **일반식 V**

[0094] 상기 X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5 및 R6는 일반식 I에서 정의된 바와 같다. 항바이러스제인 일반식 V 화합물의 일 구현예에 따르면, R3는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0095] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0096] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬 및 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다 .

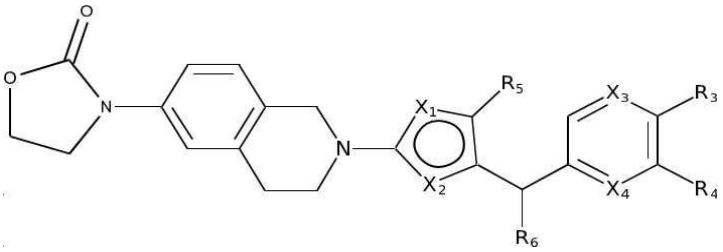
[0097] 항바이러스제인 일반식 V 화합물의 일 구현예에 따르면, R4는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0098] 상기 R9은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는

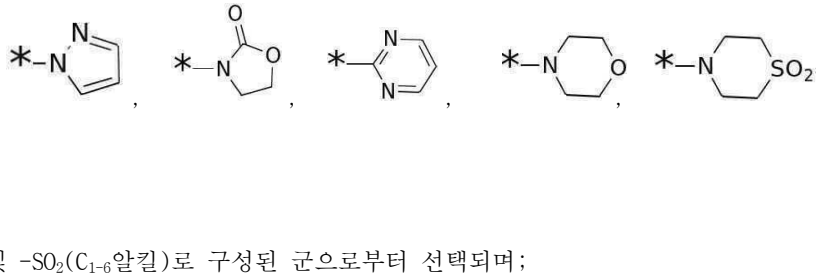
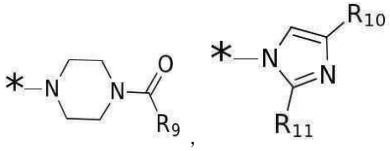
-NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0099] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

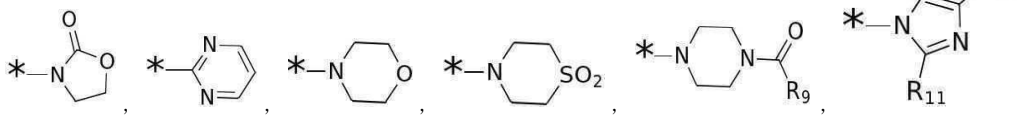
[0100] 일반식 I 화합물의 일 구현예는 일반식 VI 화합물과 같다:

[0101] 

[0102] **일반식 VI**

[0103] 상기 X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5 및 R6는 일반식 I에서 정의된 바와 같다. 항바이러스제인 일반식 VI 화합물의 일 구현예에 따르면, R3는 , , 및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

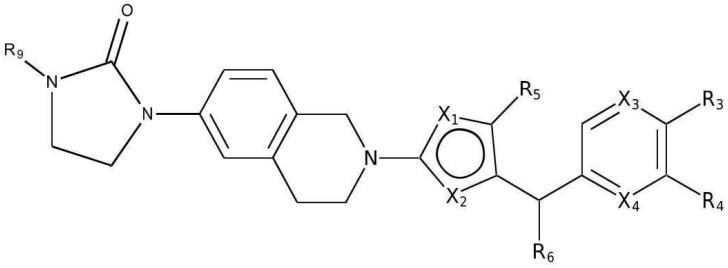
[0104] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0105] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 항바이러스제인 일반식 VI 화합물의 일 구현예에 따르면, R4는 , , 및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0106] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

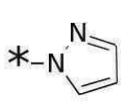
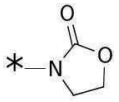
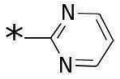
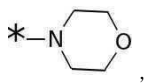
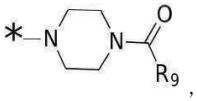
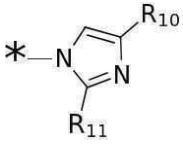
[0107] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

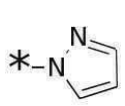
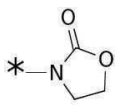
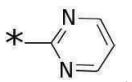
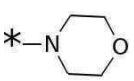
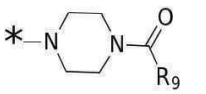
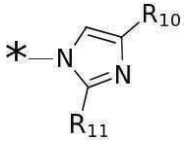
[0108] 일반식 I 화합물의 일 구현예는 일반식 Ⅶ 화합물과 같다:



[0109]

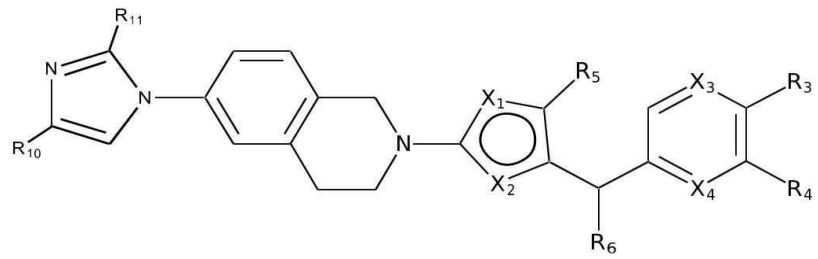
[0110] **일반식 Ⅶ**

[0111] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고, X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5, R6, R7, R8 및 R12는 일반식 I에서 정의된 바와 같다. 항바이러스제인 일반식 Ⅶ 화합물의 일 구현예에서, R3는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0112] 상기 R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 항바이러스제인 일반식 Ⅶ 화합물의 일 구현예에 따르면, R4는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0113] 상기 R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

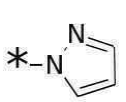
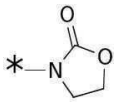
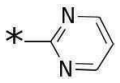
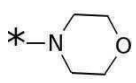
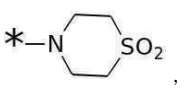
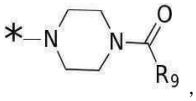
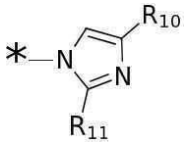
[0114] 일반식 I 화합물의 일 구현예는 일반식 Ⅷ 화합물과 같다:

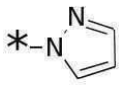
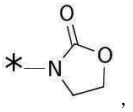
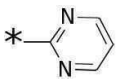
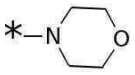
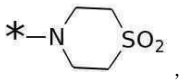
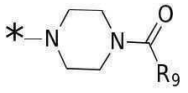
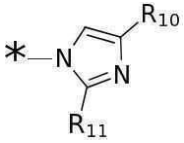


[0115]

[0116] **일반식 Ⅷ**

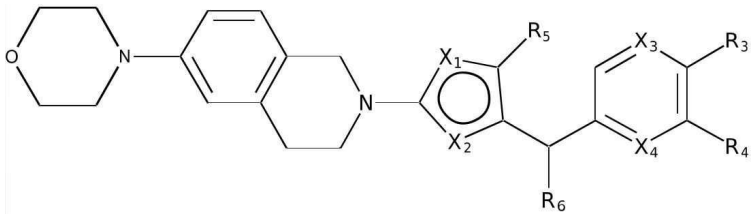
[0117] 상기 R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 구느로부터 독립적으로 선택되고, X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5, R6, R7, R8 및 R12는 일반식 I에서 정의된

바와 같다. 항바이러스제인 일반식 Ⅷ 화합물의 일 구현예에 따르면, R3는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

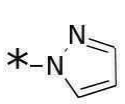
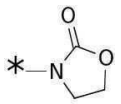
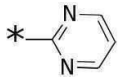
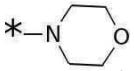
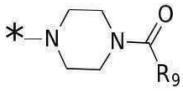
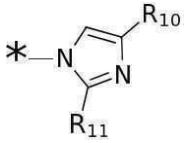
[0118] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다. 항바이러스제인 일반식 Ⅷ 화합물의 일 구현예에 따르면, R4는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0119] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0120] 일반식 I 화합물의 일 구현예는 일반식 IX 화합물과 같다:

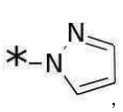
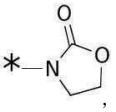
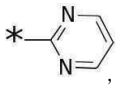
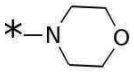
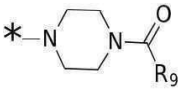
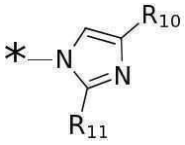
[0121] 

[0122] **일반식 IX**

[0123] 상기 X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5 및 R6는 일반식 I에서 정의된 바와 같다. 항바이러스제인 일반식 IX 화합물의 일 구현예에 따르면, R3는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0124] 상기 R9는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0125] R10 및 R11는 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0126] 항바이러스제인 일반식 IX 화합물의 일 구현예에 따르면, R4는 , , , , , ,  및 $-SO_2(C_{1-6}$알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0127] 상기 R9 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알킬 및 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-6} 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0128] R10 및 R11은 H, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, -OR12 또는 -NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알킬, NR7R8로 선택적으로 치환된 선형이거나 측쇄를 가진 C_{1-4} 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0129] 본 발명은 또한 일반식 I, 일반식 II, 일반식 III, 일반식 IV, 일반식 V, 일반식 VI, 일반식 VII, 일반식 VIII, 일반식 IX 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0130] 본 발명은 또한 바이러스 감염 세포와 일반식 I, 일반식 II, 일반식 III, 일반식 IV, 일반식 V, 일반식 VI, 일반식 VII, 일반식 VIII, 일반식 IX 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물의 바이러스 생성 억제 유효량을 접촉시키는 단계를 포함하는 바이러스 생성 억제 방법을 제공한다.

[0131] 본 발명은 또한 일반식 I, 일반식 II, 일반식 III, 일반식 IV, 일반식 V, 일반식 VI, 일반식 VII, 일반식 VIII, 일반식 IX 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 HCMV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0132] 본 발명은 또한 HCMV-감염 세포와 일반식 I, 일반식 II, 일반식 III, 일반식 IV, 일반식 V, 일반식 VI, 일반식 VII, 일반식 VIII, 일반식 IX 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물의 바이러스 생성 억제 유효량을 접촉시키는 단계를 포함하는 HCMV 생성 억제 방법을 제공한다.

[0133] 본 발명은 또한 일반식 I, 일반식 II, 일반식 III, 일반식 IV, 일반식 V, 일반식 VI, 일반식 VII, 일반식 VIII, 일반식 IX 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 인플루엔자 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0134] 본 발명은 또한 인플루엔자-감염 세포와 일반식 I, 일반식 II, 일반식 III, 일반식 IV, 일반식 V, 일반식 VI, 일반식 VII, 일반식 VIII, 일반식 IX 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물의 바이러스 생성 억제 유효량을 접촉시키는 단계를 포함하는 인플루엔자 생성 억제 방법을 제공한다.

[0135] 항바이러스제가 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 상기 항바이러스제는 바이러스 감염, HCMV 감염 또는 인플루엔자 감염의 치료에 유용한 치료제일 수 있다. 예를 들어, 항바이러스제는 아시클로비르, 도코사놀, 리바리빈, 인터페론 등; 셀룰로오즈 아세테이트, 카보폴 및 카라기난, 플레코나릴, 아만타딘, 리만타딘, 포미비어센, 지도부딘, 라미부딘, 자나미비르, 오셀타미비르, 브리부딘, 아바카비르, 아데포비르, 암프레나비르, 아비돌, 아타자나비르, 아트리플라, 시도포비르, 콤비비르, 이독수딘, 에파바이렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카비르, 팜시클로비르, 포삼프레나비르, 포스카넷, 포스포넷, 간시클로비르, 가다실, 이바시타빈, 이무노비르, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비르, 이노신, 인테그레이즈 억제제, 라미부딘, 로피나비르, 로비리드, mk-0518, 마라비록, 모록시딘, 넬피나비르, 네비라핀, 넥사비르, 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오사이드 유사체, 오셀타미비르, 펜시클로비르, 페라미비르, 포도필로톡신, 리만타딘, 리토나비르, 사퀴나비르, 스타부딘, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 티프라나비르, 트리플루리딘, 트리지비르, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 바이크리바이록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 모르폴리노 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, 프로테아제 억제제, 조립 억제제 (예를 들어, 리팜피신), 지도부딘, 브린시도포비르, 파비피라비르, 니톡사니드, 레테모비르, 마리바비르, CMX157 또는 둘 이상의 항바이러스제 조합을 포함할 수 있다.

[0136] 일 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 항바이러스제의 투여 전, 후 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0137] 본 발명의 항바이러스제 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물은 상업적으로 구매하거나 알려진 유기화학적 합성 기술을 이용하여 제조될 수 있다.

[0138] 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 생산 및 사용을 포함한다.

[0139] 약제학적 조성물은 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 명세서에서 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 식염수, 용매, 분산매, 개질제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장액 및 흡수 지연제 등 약제학적인 투여에 적합한 담체를 포함한다.

[0140] 약제학적 조성물은 전형적으로 의도된 투여 경로에 적합하게 제형화될 수 있다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하 투여와, 경구(예를 들어 흡입), 경피(국소), 경점막 및 직장투여를 포함한다.

[0141] 적합한 약제학적 조성물의 제형화는 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; and the books in the series Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY)와 같이 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 비경구, 피내, 또는 피하 투여에 적용될 수 있는 용액 또는 현탄액은 다음의 성분을 포함할 수 있다: 물과 같은 주사용 멸균 희석제, 식염수 용액, 고정된 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항박테리아제; 아스코르빈산 또는 아황산수소나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충액 및 염화 나트륨이나 덱스트로스와 같은 탄성조절제. pH는 염산이나 나트륨 하이드록사이드와 같은 산 또는 염기에 의해 조절될 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 1회용 주사기 또는 유리나 플라스틱으로 만들어진 복수회 투여용 바이알에 담겨질 수 있다.

[0142] 주사에 적합한 약제학적 조성물은 멸균 주사 용액의 즉석 제조를 위한 멸균 수성 용액(수용성) 또는 분산제 및 멸균 분말을 포함할 수 있다. 정맥 투여를 위한 적합한 담체는 생리식염수, 정균수, 크레모포어 EL™ (BASF, Parsippany, NJ) 또는 인산완충식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 본 발명의 조성물은 멸균되어야 하며 주사가 용이한 정도로 유동성을 가져야한다. 본 발명의 조성물은 생산 및 보관 상태에서 안정하여야 하며 박테리아나 균류와 같은 미생물에 의한 오염으로부터 보호되어야 한다. 상기 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액상 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제 또는 계면활성제를 이용하여 분산 시 요구되는 입자 크기를 유지함으로써 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르빈산, 티메로살, 등을 이용하여 미생물의 활성을 억제할 수 있다. 많은 경우에, 예를 들어, 당, 만니톨, 소르비톨과 같은 폴리알콜 및 염화 나트륨과 같은 등장제를 조성물 내에 함유하는 것이 바람직하다. 주사용 조성물의 장기간 흡수는 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수 지연제를 이용하여 달성할 수 있다.

[0143] 멸균된 주사 용액은 본 발명의 화합물의 필요량을 함유한 적합한 용매에 상기 나열한 성분을 하나 또는 조합하여 혼합한 뒤 여과 및 살균함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 본 발명의 화합물을 염기성 분산매 및 상기 나열한 다른 필요성분을 포함하는 멸균 비이클에 첨가함으로써 제작된다. 멸균 주사용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조방법은 진공 건조 및 동결 건조이며, 이를 통해 본 발명의 화합물 및 앞서 멸균-여과된 용액에서의 추가적인 유익 성분을 분말 형태로 수득할 수 있다.

[0144] 경구용 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구용 치료제 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 부형제와 혼합되어 테블릿, 구내정 또는 캡슐의 형태로 이용될 수 있다. 경구 조성물은 양치액으로 사용하기 위해 유체 담체를 이용하여 제작될 수 있다. 약제학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조제 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다. 테블릿, 환약, 캡슐, 구내정 등은 다음의 성분 또는 유사한 성상의 화합물을 포함할 수 있다: 미세결정성 셀룰로오즈, 트래거캔스 고무 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제, 알긴산, 프리모젤 또는 옥수수 전분과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로페와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제(glidant); 수크로스 또는 사카린과 같은 감미료; 또는 페퍼민트, 메틸 실리산염 또는 오렌지 향신료와 같은 향신료.

[0145] 흡입 투여를 위해, 화합물은 압력 용기 또는 탄소 디옥사이드와 같은 가스나 분무기와 같은 적절한 추진제를 포함하는 분산제 내에 포함된 에어로졸 분무 형태로 전달될 수 있다. 이러한 방법은 미국 등록특허 제6, 468,798

호에 기재된 방법을 포함한다.

[0146] 본 발명의 화합물의 전신 투여는 경점막 또는 경피 투여를 통해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 통과할 장벽에 적합한 침투제가 제형에 포함될 수 있다. 이러한 침투제는 당업계에 일반적으로 알려져 있으며, 예를 들어, 경점막 투여를 위해 계면활성제, 담즙염 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제를 이용하여 수행될 수 있다. 경피 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 당업계에 잘 알려진 방법에 따라 연고, 고약, 젤 또는 크림으로 제형화될 수 있다.

[0147] 약제학적 조성물은 직장 투여를 위해 좌제(예를 들어, 코코아버터 및 다른 글리세리드와 같은 전통적 좌제) 또는 정체 관장 형태로 제작될 수 있다.

[0148] 또한, 특히 Hamajima et al., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 88(2), 205-10(1998)에서 기재된 바와 같이 비강 투여도 가능하다. 리포좀(예를 들어, 미국등록특허 제6, 472, 375호에 기재된 바와 같은) 및 미세포집도 이용될 수 있다. 생분해성 표적 미세입자 전달 시스템도 이용될 수 있다(예를 들어, 미국등록특허 제6, 471,996호에 기재된 바와 같은).

[0149] 일 구현예에 따르면, 치료용 화합물은 이식물 및 미세포집 전달 시스템을 포함하는 조절된 방출 제형과 같이 생체 내에서 치료용 화합물이 신속하게 소멸되는 것을 막아주는 담체와 함께 제작된다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리언하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오쏘에스터 및 폴리락틱애시드와 같은 생분해성, 생체적합성 중합체도 사용될 수 있다. 이러한 제형은 표준적인 기술을 이용하여 제작하거나 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 구매할 수 있다. 리포좀 현탄액 (세포 항원에 대한 단클론 항체를 통해 선정된 세포로 타겟팅되는 리포좀을 포함하여)도 역시 약제학적으로 허용되는 담체로 이용될 수 있다. 이들은 예를 들어 미국등록특허 제4,522, 811호에 기재된 바와 같은 당업계에 알려진 방법으로 제조될 수 있다.

[0150] 약제학적 조성물은 한번에 투여될 수도 있고 시간 간격을 두고 소량으로 나누어 여러번 투여할 수도 있다. 정확한 용량 및 투약 기간은 질환에 따라 정해지며 알려진 시험 프로토콜 또는 *인 비보* 또는 *인 비트로* 시험 데이터로부터 추정하여 경험적으로 결정될 수 있다. 농도 및 용량 값은 경감시키고자 하는 증상의 중증도에 따라 다양할 수 있다. 특정 환자에 대해, 구체적 투여 계획은 환자의 필요 및 투여하거나 이를 감독하는 자의 전문적인 판단에 따라 조정되어야 하며, 본 발명에서 특정하는 농도 범위는 예시적인 것일 뿐 청구된 조성물의 범위나 실행을 제한하는 것은 아니다.

[0151] 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 비독성 담체와 균형을 이루면서 0.005% 내지 100% 범위의 용량으로 제작될 수 있다. 이들 조성물을 제작하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 계획된 조성물은 본 발명의 화합물을 0.001%-100% 포함할 수 있으며, 다른 구현예에 따르면 0.1-95% 포함할 수 있고, 또 다른 구현예에 따르면 75-85% 포함할 수 있다.

[0152] 약제학적 조성물은 투여 장비와 함께 컨테이너, 팩 또는 디스펜서에 담겨질 수 있다.

[0153] 상술한 바와 같이, 발명의 하나 이상의 화합물은 경구, 비경구, 국소, 또는 직장 투여될 수 있으며, 이 경우 각 투여 루트에 적합한 형태로 제공된다. 예를 들어 테블릿 또는 캡슐 형태, 주사, 흡입, 안구로션, 연고, 좌제, 주입의 형태로 투여될 수 있고 로션이나 연고로 국소 투여되거나 좌제로 직장 투여될 수 있다. 일 구현예에 따르면, 경구로 투여된다.

[0154] 본 명세서에서 용어 “비경구 투여” 및 “비경구로 투여하다” 는 경구 및 국소 투여가 아닌 투여 방법으로서 주로 주사 투여를 의미하며, 정맥, 근육내, 동맥, 척수내, 관절강내, 안와내, 심장내, 피내, 복강, 경기관, 피하, 표피내, 관절내, 피막내, 지주막내, 척수관내 및 각막내 주사 및 주입을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0155] 본 발명의 약제학적 조성물의 유효성분의 실제 용량수준은 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에서 환자에게 독성이 없으면서 원하는 치료적 반응을 달성하기 위한 유효성분의 양을 얻기 위해 다양할 수 있다.

[0156] 약제학적으로 허용가능한 혼합물에서 본 발명의 화합물의 농도는 투여 용량, 사용된 화합물의 약동학적 특성 및 투여 경로를 포함하는 몇몇 요인에 의해 달라질 수 있다. 일 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 비경구 투여를 위해 본 발명의 화합물 0.1 - 10%w/v를 포함하는 액상 용액으로 제공될 수 있다. 전형적인 용량 범위는 1-4 분할 투여로 매일 약 0.01 내지 약 500 mg/체중 kg일 수 있다. 각각의 분할 투여는 동일하거나 상이한 화합물을 포함할 수 있다. 용량은 환자의 전반적인 건강 상태, 제형 및 선정된 화합물의 투여 경로를 호함하는 몇몇 인자에 의해 결정되는 치료적 유효량이다.

[0157] 환자의 증상, 연령, 체중, 치료 또는 예방하고자 하는 질환의 특성과 중증도, 투여 경로 및 약물 형태에 따라

용량이 달라지지만, 일반적으로 화합물의 0.01 내지 2000 mg의 일일 용량이 성인 환자에게 권장되며 이는 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다. 담체와 조합되어 단일 용량을 생성하는 유효성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 발휘하는 양이 된다.

[0158] 환자의 치료 측면에서 가장 효과적인 결과를 달성하는 정확한 투여 시간 및/또는 조성물의 양은 특정 화합물의 활성, 약동학 및 생물학적 이용도, 환자의 생리적 상태(나이, 성별, 질환 타입 및 단계, 일반적 신체 조건, 해당 용량에서의 반응성 및 약물의 타입을 포함), 투여 경로 등에 좌우된다. 그러나, 상기 가이드라인은 예를 들어, 최적의 시간 및/또는 투여량의 결정과 같은 치료의 정밀한 조정에 대한 근거로 사용될 수 있다.

[0159] 본 발명은 또한 하나 이상의 다른 치료제가 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 투여되는 병용치료 방법을 제공한다. 이러한 병용 치료는 각 약물을 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여함으로써 이루어질 수 있다.

[0160] *정의*

[0161] 용어 “예를 들어” 및 “~와 같은”및 이들의 문법상 동의어는 다르게 기술되지 않는 한 용어 “제한없이”가 뒤따르는 것으로 이해된다. 본 명세서에서 용어 “약”은 실험적 오차에 의한 변형을 설명하기 위한 용어이다. 본 명세서의 모든 측정값은 다르게 기술되지 않는 한 용어 “약”이 명확하게 사용되었는지 여부와 무관하게 용어 “약”에 의해 변형될 수 있는 것으로 이해된다.

[0162] 본 명세서에서 용어 “대상체”는 인간 및 다른 동물, 특히 포유류를 모두 포함하는 의미이다. 따라서, 본 발명의 방법은 인간과 가축에 모두 적용될 수 있다. 일 구현예에 따르면, 환자는 포유류, 예를 들어 영장류이다. 일 구현예에 따르면, 환자는 인간이다.

[0163] 본 발명의 화합물의 “치료적 유효량”은 전형적으로 인플루엔자, 코로나바이러스, 호흡기세포융합 바이러스(RSV), 파라인플루엔자 바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스(HCMV) 및 아데노바이러스 감염을 포함하나 이에 제한되지 않는 바이러스 감염의 증상을 예방, 제거 경감 또는 감소시키기에 충분한 양을 의미한다. 활성 상태의 질환을 치료하기 위한 농도와 예방하기 위한 농도는 상이할 수 있다.

[0164] 본 발명의 화합물의 “바이러스 생산 억제 유효량”은 전형적으로 본 발명의 화합물과 접촉한 세포에서 생성된 바이러스 양이 측정 가능할 정도로 감소할 만큼의 양을 의미한다. 일 구현예에 따르면, “바이러스 생산 억제 유효량”은 미처리 세포의 바이러스 생산량의 최소 30%를 억제할 수 있는 양을 의미한다. 일 구현예에 따르면, “바이러스 생산 억제 유효량”은 미처리 세포의 바이러스 생산량의 최소 50%를 억제할 수 있는 양을 의미한다. 일 구현예에 따르면, “바이러스 생산 억제 유효량”은 미처리 세포의 바이러스 생산량의 최소 70%를 억제할 수 있는 양을 의미한다. 일 구현예에 따르면, “바이러스 생산 억제 유효량”은 미처리 세포의 바이러스 생산량의 최소 90%를 억제할 수 있는 양을 의미한다.

[0165] 용어 “치료”및 “예방”은 당업계에 알려진 용어로서 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 원치않는 상태(예를 들어, 질환 또는 그 밖의 대상체의 원치 않는 상태)에 대한 임상적 소견 이전에 투여되는 경우 이러한 처치는 예방적이다(즉, 이는 원치않는 상태가 발전하는 것으로부터 대상체를 보호한다). 이와 관련하여, 용어 “예방”은 질환의 최소 하나의 증상을 지연시키거나 막는 것을 의미한다. 예를 들어, 이러한 예방은 감염성 물질(예를 들어, 바이러스)에 노출되거나 대상체가 질환(예를 들어, 대사질환 또는 심혈관질환)에 걸렸음을 나타내는 증상을 보일 경우 촉발될 수 있다. 또는, 원치않는 상황에 대한 소견 이후에 투여될 수도 있으며, 이러한 처치는 치료적이다(즉, 이는 존재하는 원치않는 상황 또는 이의 부작용을 감소시키거나, 경감하거나, 안정화시킨다). 본 명세서에서 용어 “치료”는 질환의 최소 하나의 증상을 감경시키는 것을 의미한다.

[0166] 용어 “화합물”은 구조가 특정된 화합물의 모든 입체이성질체, 기하이성질체 및 토토머(tautomer)를 포함하는 의미이다. 하나의 토토머 형태로 명칭 또는 구조가 특정된 화합물은 달리 기재되지 않는 이상 다른 토토머도 포함한다.

[0167] 일 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물 또는 이의 염은 실질적으로 분리된 것이다. “실질적으로 분리”되었다 함은 화합물이 생성되거나 검출된 환경으로부터 최소 부분적으로 해당 화합물이 실질적으로 분리되었음을 의미한다. 부분적인 분리는, 예를 들어 본 발명의 화합물이 증가된 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 최소 약 50%, 최소 약 60%, 최소 약 70%, 최소 약 80%, 최소 약 90%, 최소 약 95%, 최소 약 97%, 또는 최소 약 99% 중량을 포함하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 그 염의 분리 방법

은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0168] 본 명세서에서 용어 “약제학적으로 허용가능”은 화합물, 물질, 조성물 및/또는 약물이 충분한 의학적 판단 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제나 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율에 상응하면서 인간과 동물의 조직에 접촉시키는데 사용하기에 적합한 것을 의미한다.

[0169] 용어 “약제학적으로 허용되는 염”은 상대적으로 비독성인, 무기 및 유기산이 추가된 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 이들 염은 본 발명의 화합물의 마지막 분리 및 정제 과정에서 *인 시투* 제조될 수 있으며 또는 화합물을 적합한 유기 또는 무기산과 개별적으로 반응시킨 뒤 생성된 염 형태를 분리함으로써 만들어질 수도 있다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 발레레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말리에이트, 퓨마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 라우리 설포네이트 염 및 아미노산 염 등을 포함한다(예를 들어, Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.*66: 1-19 참조)

[0170] 일 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 포함할 수 있으며, 이에 약제학적으로 허용가능한 염기와 함께 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이 경우 용어 “약제학적으로 허용되는 염”은 상대적으로 비독성인 무기 및 유기 염기를 첨가한 본 발명의 화합물의 염 형태를 의미한다. 이러한 염은 마찬가지로 본 발명의 화합물의 마지막 분리 및 정제 과정에서 *인 시투* 제조될 수 있으며 또는 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 비카보네이트와 같은 적합한 염기와 암모니아 또는 약제학적으로 허용가능한 1차, 2차 또는 3차 아민과 개별적으로 반응시킨 뒤 생성된 염 형태를 분리함으로써 만들어질 수도 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼린 토류 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기 첨가를 통한 염의 형성에 유용한 대표적 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다(예를 들어, Berge et al., supra 참조).

[0171] 용어 “용매 화합물”은 분자내 힘에 의해 묶여있는 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 추가적으로 포함하는 화합물을 의미한다. 용매가 물인 경우 용매 화합물은 수화물이다. 용어 “약제학적으로 허용가능한 용매 화합물”은 충분한 의학적 판단 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제나 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율에 상응하면서 인간과 동물의 조직에 접촉시키는데 사용하기에 적합한 용매를 사용한 본 발명의 화합물의 상대적으로 비독성인 용매 화합물을 의미한다.

[0172] 본 명세서에서 용어 “알킬”은 하나, 둘 또는 세 개의 치환기로 선택적으로 치환되고 1-12개 탄소 원자, 바람직하게는 1-8개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1-6개 탄소 원자를 가지는 선형이거나 측쇄를 가진 지방족기를 의미한다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec부틸, tert부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. “C_0” 알킬(“C_0-C_3-알킬”에서와 같은)은 공유결합(“C_0” 하이드로카빌과 같이)을 의미한다. 용어 “저급(lower)알킬” 1 내지 6개 탄소 원자를 가지는 선형이거나 측쇄의 지방족기를 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 “알킬”은 알케닐, 알키닐 및 사이클릭 알킬기를 포함한다.

[0173] 본 명세서에서 용어 “알케닐”은 하나, 둘 또는 세 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 2-12개 탄소 원자를 가지고, 바람직하게는 2-8개 탄소 원자를 가지며, 보다 바람직하게는 2-6개 탄소 원자를 가지면서 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 불포화된 선형이거나 측쇄를 가진 지방족기를 의미한다. 바람직한 알케닐기는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0174] 본 명세서에서 용어 “알키닐”은 하나, 둘 또는 세 개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 2-12개 탄소 원자를 가지고, 바람직하게는 2-8개 탄소 원자를 가지며, 보다 바람직하게는 2-6개 탄소 원자를 가지면서 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 가지는 불포화된 선형이거나 측쇄를 가진 지방족기를 의미한다. 바람직한 알키닐기는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0175] 용어 “헤테로알킬”은 전술한 알킬기에서 쇄 내의 하나 이상의 탄소 원자가 O, S 및 N으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 교체된 알킬기를 의미한다.

[0176] “아릴”기는 선택적으로 치환된 1개 내지 3개의 방향성 고리를 포함하는 C_6-C_{14} 방향성 모이어티를 의미한다. 바람직하게는, 상기 아릴기는 C_6-C_{10} 아릴기이다. 바람직한 아릴기는 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 플루오레닐을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0177] “헤테로사이클일” 또는 “헤테로고리”기는 약 3 내지 약 8개 원자를 가지면서 하나 이상의 원자가 N, O 및 S로

구성된 군으로부터 선택되는 고리 구조를 의미한다. 헤테로고리기는 하나 이상의 위치의 탄소에서 선택적으로 치환이 일어난다. 헤테로고리기는 또한 선택적으로 질소에서 알킬, 아릴, 아랄킬, 알킬카보닐, 알킬설포닐, 아릴카보닐, 아릴설포닐, 알콕시카보닐, 아랄콕시카보닐로 치환되거나, 또는 황에서 옥소 또는 저급 알킬로 독립적으로 치환이 일어날 수 있다. 바람직한 헤테로고리기는 에폭시, 아지리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐 및 모르폴리노를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 구현예에 따르며, 헤테로고리기는 아릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬기에 융합될 수 있다. 이러한 융합된 헤테로고리는 테트라하이드로퀴놀린 및 디하이드로벤조퓨란을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 여기서 특별히 제외되는 범위는 고리 내 인접한 위치에 O 및/또는 S 원자를 가지는 화합물이다.

[0178] 본 명세서에서 용어 "헤테로아릴"은 5 - 14개 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 9 또는 10개 고리 원자를 가지고; 고리 배열에서 공유되는 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가지며; 고리 내에 탄소 원자 외에 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 가지는 작용기를 의미한다. "헤테로아랄킬" 또는 "헤테로아릴알킬"기는 알킬기에 공유결합된 헤테로아릴기를 가지고 각각 선택적으로 치환되거나 비치환된 작용기이다. 바람직한 헤테로알킬기는 C1-C6 알킬기 및 5, 6, 9 또는 10개의 고리원자를 가지는 헤테로아릴기를 포함한다. 여기서 특별히 제외되는 범위는 고리 내 인접한 위치에 O 및/또는 S 원자를 가지는 화합물이다. 바람직한 헤테로아랄킬기의 예는 피리딜메틸, 피리딜에틸, 피롤일메틸, 피롤일에틸, 이미다졸일메틸, 이미다졸일에틸, 티아졸일메틸 및 티아졸일에틸을 포함한다. 여기서 특별히 제외되는 범위는 고리 내 인접한 위치에 O 및/또는 S 원자를 가지는 화합물이다.

[0179] 헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸일, 벤조퓨라닐, 벤조티오퓨라닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸일, 벤즈티아졸일, 벤즈트리아졸일, 벤즈테트라졸일, 벤즈이소옥사졸일, 벤즈이소티아졸일, 벤즈이미다졸리닐, 카바졸일, 4aH-카바졸일, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로퓨로[2, 3b]테트라하이드로퓨란, 퓨라닐, 퓨라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸일, 1H-인다졸일, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌일, 3H-인돌일, 이소벤조퓨라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸일, 이소인돌리닐, 이소인돌일, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸일, 이소옥사졸일, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸일, 1,2, 3-옥사디아졸일, 1,2, 4-옥사디아졸일, 1,2,5-옥사디아졸일, 1, 3, 4-옥사디아졸일, 옥사졸리디닐, 옥사졸일, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, purinyl, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸일, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤일, 피롤일, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸일, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2, 3-티아디아졸일, 1,2, 4-티아디아졸일, 1,2,5-티아디아졸일, 1, 3, 4-티아디아졸일, 티안트레닐, 티아졸일, 티에닐, 티에노티아졸일, 티에노옥사졸일, 티에노이미다졸일, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2, 3-트리아졸일, 1,2, 4-트리아졸일, 1,2,5-트리아졸일, 1, 3, 4-트리아졸일 및 잔테닐을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0180] 본 명세서에서, 어떠한 모이어티(예를 들어, 사이클로알킬, 하이드로카빌, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 우레아 등)가 "선택적으로 치환"되었다 함은 해당 작용기가 1-4개, 바람직하게는 1-3개, 보다 바람직하게는 1개 또는 2개의 비-수소 치환기를 선택적으로 가짐을 의미한다. 적합한 치환기는 할로, 하이드록시, 옥소(예를 들어, 옥소로 치환된 고리 상의 -CH-는 -C(O)-이다), 니트로, 할로하이드로카빌, 하이드로카빌, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아실아미노, 알킬카바모일, 아릴카바모일, 아미노알킬, 아실, 카복시, 하이드록시알킬, 알칸설포닐, 아렌설포닐, 알칸설폰아미도, 아렌설폰아미도, 아랄킬설폰아미도, 알킬카보닐, 아실옥시, 시아노 및 우레이도기를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0181] 본 명세서에서 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 또는 요오드를 의미한다. 본 명세서에서 용어 "아실"은 알킬카보닐 또는 아릴카보닐 치환기를 의미한다. 용어 "아실아미노"는 질소 원자에 아실기가 결합한 아마이드기(즉, R-CO-NH-)를 의미한다. 용어 "카바모일"은 카보닐 탄소원자에 결합한 아미이드기(즉, NH_2-CO-)를 의미한다. 아실아미노 또는 카바모일 치환기의 질소원자는 선택적으로 추가 치환될 수 있다. 용어 "설폰아미도"는 황 또는 질소원자에 결합한 설폰아마이드 치환기를 의미한다. 용어 "아미노"는 NH_2, 알킬아미노, 아릴아미노 및 사이클릭 아미노기를 포함하는 의미이다. 본 명세서에서 용어 "우레이도"는 치환되거나 또

는 비치환된 우레아 모이어티를 의미한다.

[0182] 치환된 모이어티는 하나 이상의 수소가 독립적으로 다른 화학적 치환기로 대체된 것이다. 치환된 페닐은 2-플루오로페닐, 3, 4-디클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 2-플루오로-3-프로필페닐을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 치환된 n-옥틸은 2, 4 디메틸-5-에티-옥틸 및 3-사이클로펜틸-옥틸을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 정의 내에서 산소로 치환된 메틸렌(-CH_2-)은 카보닐(-CO-)을 형성한다.

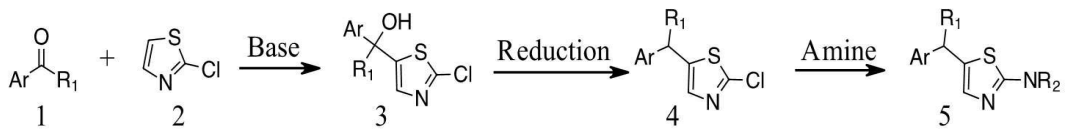
[0183] "비치환된" 모이어티(예를 들어, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로아릴 등)은 상기 정의한 각 모이어티가 선택적인 치환기를 가지지 않음을 의미한다. 따라서, "아릴"이 페닐 및 할로로 치환된 페닐을 포함하는데 반해, "비치환된 아릴"은 할로로 치환된 페닐을 포함하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0184] 본 발명의 화합물(일반식 I 화합물)은 후술하는 일반적인 반응순서에 따라 제조될 수 있다. 사용된 약어는 다음과 같다:

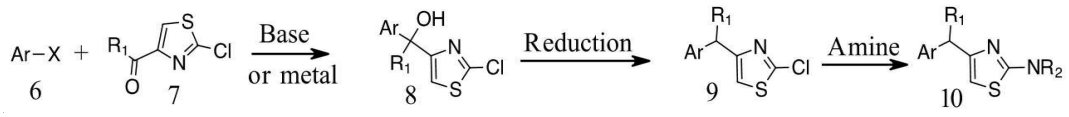
[0185] NMP, *N*-메틸-2-피롤리돈; RT, 상온; DCM, 디클로로메탄; DMF, *N*,*N*-디메틸포름아마이드; THF, 테트라하이드로퓨란; DCE, 1,2-디클로로에탄; TES or TES-H, 트리에틸실란; TES, 트리에톡시실란; TFA, 트리플루오로아세트산; EtOAc 또는 EA, 에틸 아세테이트; M, 몰; TBAF, 테트라부틸암모늄 플루라이드; t-BuOH, t-부탄올; MeI, 메틸 이오다이드; DMSO, 디메틸설폭사이드; MeCN, 아세토니트릴; XPhos, 2-디사이클로헥실포스피노-2', 4', 6'-트리이소프로필비페닐; MeOH, 메탄올; h 또는 hrs, 시간; aq., 액상; DME, 1,2-디메톡시에탄; sat., 포화된; atm, 대기; Ac_2O, 아세틱언하이드라이드; conc., 농축된; eq., 당량; DIEA, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민; HATU, *N*-[(디메틸아미노)-1H-1,2, 3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-옥사이드; DMA, *N*,*N*-디메틸아세트아마이드; $Pd_2(dba)_3$, tris(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(0); S-Phos, 디사이클로헥실(2',6'-디메톡시-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀; PE, 석유 에테르; AcOK, 아세트산 칼륨; $Pd(dppf)Cl_2$, [1,1′-Bis(di페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II); DMI, 1, 3-디메틸-2-이미다졸리디논; Prep-TLC, 제조용 박막 크로마토그래피; t-BuONa, 나트륨 t-부톡사이드; t-BuOK, 칼륨 t-부톡사이드; HMDS, 헥사메틸디실라잔; $(Pd(OAc)_2$, 팔라듐(Ⅱ)아세테이트; EtOH, 에탄올; DEA, 디에틸아민; AcOH, 아세트산; BOC_2O, 디-tert-부틸디카보네이트; Et_3N, 트리에틸아민; Prep-HPLC, 제조용 HPLC; TsOH, *p*-톨루엔설폰산; TBAB, 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드.

[0186] **모식도 1**

[0187] 

[0188] 염기, 예를 들어, n-BuLi 또는 sec-BuLi를 2-클로로-1, 3-티아졸(2) 및 일반식 1의 적합한 방향성 또는 헤테로방향성 알데히드 또는 케톤과 반응시켜 일반구조 3 화합물을 수득한다. 일반구조 3 화합물에 적절한 환원제, 예를 들어 트리에틸실란과 같은 실란 및 트리플루오로아세트산과 같은 산을 처리하여 일반구조 4화합물을 수득한다. 일반구조 4 화합물에 적절한 아민, 예를 들어 치환되거나 비치환된 1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린을 처리하여 일반구조 5 화합물을 수득한다. 일반구조 5 화합물은 일반식 I 화합물과 동일하다.

[0189] **모식도 2**

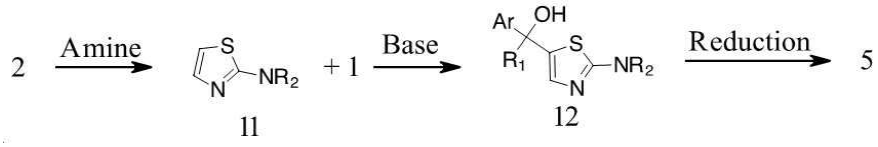
[0190] 

[0191] 염기, 예를 들어 n-BuLi 또는 sec-BuLi 또는 금속, 예를 들어 Mg 또는 Li를 일반식 6의 적합한 할로겐화된 방향성 또는 헤테로방향성기(X는 Cl, Br 또는 I) 및 일반구조 7 화합물과 반응시켜 일반구조 8 화합물을 수득한다. 일반구조 8 화합물을 적합한 환원제, 예를 들어 트리에틸실란과 같은 실란 및 트리플루오로아세트산과 같은 산과 반응시켜 일반구조 9 화합물을 수득한다. 일반구조 9 화합물을 적합한 아민, 예를 들어 치환되거나 비치환된 1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린과 반응시켜 일반구조 10의 화합물을 수득한다. 일반구조 5 화합물은

일반식 I 화합물과 동일하다.

[0192] 당업자는 일반식 I 화합물을 제조하기 위한 다른 합성 경로가 있음을 용이하게 인식할 수 있다. 다음의 모식도는 이러한 다른 합성 경로에 대한 예시일 뿐 어떠한 제한으로도 간주되지 않는다.

[0193] **모식도 3**

[0194] 

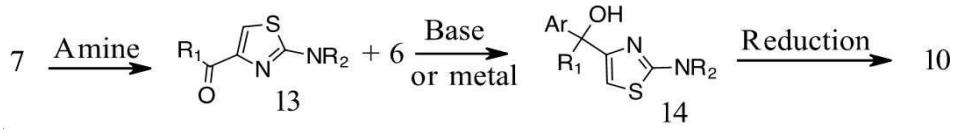
[0195] 몇몇 예에서, 적합한 아민, 예를 들어 치환되거나 비치환된 1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린을 2-클로로-1, 3-티아졸(2)과 반응시켜 일반구조 11 화합물을 수득한다. 일반구조 11 화합물은 염기, 예를 들어 n-BuLi 또는 sec-BuLi 및 일반구조 1 화합물과 반응하여 일반구조 12 화합물을 수득한다. 일반구조 12 화합물은 적합한 환원제, 예를 들어, 트리에틸실란과 같은 실란 및 트리플루오로아세트산과 같은 산과 반응하여 일반구조 5 화합물을 생성한다.

[0196] **모식도 4**

[0197] 

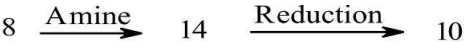
[0198] 몇몇 예에서, 일반구조 3 화합물에 적합한 아민, 예를 들어 치환되거나 비치환된 1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린을 처리하여 일반구조 12 화합물을 수득한다. 일반식 12 화합물을 상술한 바와 같이 처리하여 일반식 5 화합물을 수득한다.

[0199] **모식도 5**

[0200] 

[0201] 몇몇 예에서, 적합한 아민, 예를 들어, 치환되거나 비치환된 1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린을 일반구조 7 화합물에 처리하여 일반구조 13 화합물을 수득한다. 염기, 예를 들어 n-BuLi 또는 sec-BuLi 또는 금속, 예를 들어 Mg 또는 Li를 일반식 6의 적합한 할로겐화된 방향성 또는 헤테로방향성 화합물(X는 Cl, Br 또는 I) 및 일반식 13 화합물과 반응시켜 일반식 14을 수득한다. 일반식 12 화합물을 상술한 바 대로 처리하여 일반식 10 화합물을 생성한다.

[0202] **모식도 6**

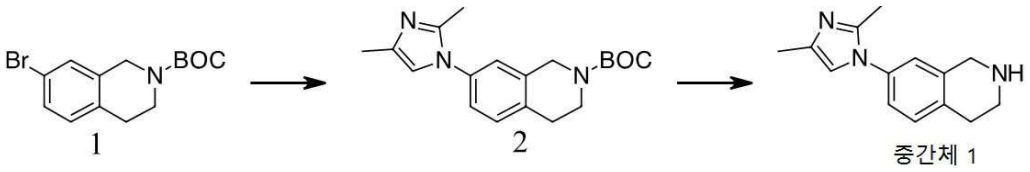
[0203] 

[0204] 몇몇 예에서, 일반식 8 화합물에 적합한 아민, 예를 들어 치환되거나 비치환된 1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린을 처리하여 일반식 14 화합물을 수득한다. 일반식 14 화합물을 상술한 바 대로 처리하여 일반식 10 화합물을 생성한다.

[0205] 상술한 반응 및 과정을 수행하는 방법은 본 명세서에 기재된 사항을 기반으로 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 명확하거나 또는 실시예로부터 유추될 수 있다. 출발물질은 상업적으로 구입하거나 하기 실시예에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[0206] **중간체의 제조**

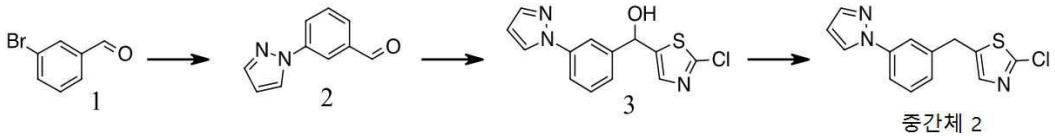
[0207] **중간체 1의 제조**

[0208] 

[0209] 1. NMP(150mL)에 용해된 1(Key Organics, 15g, 48.08mmol), 2, 4-디메틸-1H-이미다졸(13.8g, 144.23mmol), (S,S)-*N,N'* -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산(1.37g, 9.62mmol), *t*-BuOK(16.15g, 144.23mmol) 및 CuI(4.58g, 24.04mmol)의 혼합물을 160℃에서 N_2 하에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 sat.aq. $NaHCO_3$(50mL) 및 BOC_2O(26.2g, 120mmol)를 첨가하여 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 Prep-HPLC로 옅은 황색의 오일로서 정제된 2(6g, 38% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{19}H_{25}N_3O_2$의 계산된 질량값 327.43, m/z 측정값 327.9$[M+H]^+$.

[0210] 2. DCM(50mL)에 용해된 2의 용액(6g, 18.35mmol)에 TFA(50mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 저어주고, 농축한 뒤 잔여물을 물로 희석하고 K_2CO_3로 pH=10까지 염기화한 뒤, DCM로 추출하고, 합쳐진 유기상을 브린으로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조하고 여과하여, 여과물을 농축하여 옅은 황색 오일의 중간체 1을 수득하였다(3.4g, 81.5% 수율). MS (ESI): $C_{14}H_{17}N_3$의 계산된 질량값 227.31, m/z 측정값 227.9[M+H]+.

[0211] **중간체 2의 제조**

[0212] 

[0213] **1.** 건조 DMF(250 mL) 내의 **1** 용액(30 g, 163 mmol)에 피라졸 (11.1 g, 163 mmol), Cs_2CO_3(79.2g, 243mmol) 및 CuI(3g, 15.8mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 밤새 저어주었다. 상온으로 냉각한 뒤, 잔여물에 물을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고 무수성 Na_2SO_4에서 건조한 뒤 여과 및 농축하여 미가공 오이릉ㄹ 수득하였다. 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 **2**를 수득하였다(12g, 43%).

[0214] **2.** 건조 THF(100 mL) 내의 2-클로로티아졸 용액(8.3 g, 70 mmol)에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(28mL,70mmol)을 적상 첨가하였다. 1시간 뒤 THF (30 mL) 내 **2** 용액(12 g, 70 mmol)을 적상 첨가하였다. 생성된 용액을 상온으로 천천히 덥히고 반응물을 NH_4Cl 용액으로 희석한 뒤 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 농축하여 미가공 오일을 수득항 뒤 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 갈색의 반-고형의 3을 수득하였다(12.8 g, 63 %).

[0215] **3.** DCE (150 mL) 내의 **3** 용액(12.8 g, 44 mmol)에 TES-H(15.3 g, 132 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시킨 뒤 TFA(50 g, 0.44 mol)를 적상첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 4시간 동안 저어주었다. 잔여물을 농축하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 **중간체 2**를 수득하였다(9.2 g, 76 %).

[0216] **중간체 2의 다른 제조 방법**

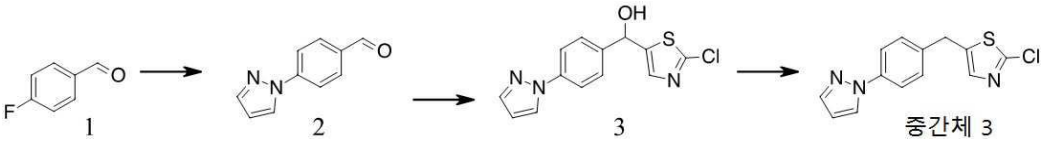
[0217] **1.** DMF(200mL) 내의 **1**(18.5g, 100mmol), 1H-피라졸(6.8g, 100mmol), Cs_2CO_3(35.9g, 110mmol), 18-crown-6(1.9g, 7.2mmol), CuI(1.9g, 10mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 저어주었다. 생성된 혼합물을 냉각하고 여과 및 농축하여, EA로 희석한 다음 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 뒤 농축 후 Combi-Flash로 정제하여 황색 오일의 **2**를 수득하였다(9 g, 52 % 수율). MS(ESI): $C_{10}H_8N_2O$의 계산된 질량값 172, m/z 측정값 173$[M+H]^+$.

[0218] **2.** THF (250 ml) 내의 2-클로로티아졸 용액(6.5 g, 55 mmol)에 -78℃에서 n-BuLi(2.4M 헥산 내 25mL, 60mmol)를 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 저어주었다. THF(40 ml) 내 **2** 용액(8.5 g, 50 mmol)을 -78℃에서 천천히 첨가하고, 1시간 동안 저어준 뒤, 반응 혼합물을 상온으로 천천히 덥히고 20분간 저

어준 다음 포화된 NH_4Cl로 퀀칭하였다. 혼합물을 EA로 추출하고 합쳐진 추출물을 브린으로 세척 후, Na_2SO_4에서 건조하고 여과 및 농축하여 잔여물을 Combi-Flash로 정제함으로써 황색의 고형물인 **3**(4.2g, 29% 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{13}H_{10}ClN_3OS$의 계산된 질량값 $C_{13}H_{10}ClN_3OS$ 291, m/z 측정값 292$[M+H]^+$.

[0219] **3.** DCE(200 mL) 내 **3**(4.2 g, 14.4 mmol) 및 TFA (16.4 g, 144 mmol)의 혼합물에 TES(7.1 g, 43.3 mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 생성된 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물과 브린으로 세척한 뒤 Na_2SO_4에서 건조시키고 여과 및 농축한 다음 Combi-Flash로 정제하여 황색 오일의 **중간체 2**(2.2g, 55% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{13}H_{10}ClN_3S$의 계산된 질량값 275.0, m/z 측정값 276$[M+H]^+$.

[0220] **중간체 3의 제조**

[0221] 

[0222] 1. 건조 DMF (100 mL) 내 1 용액(10 g, 80.6 mmol)에 피라졸(5.5 g, 80.6 mmol) 및 K_2CO_3(12.2g, 88.7mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물 을 100℃에서 밤새 저어주었다. 상온으로 식히고, 혼합물에 물을 가하고 EA로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고, 무수성 Na_2SO_4에서 건조한 뒤 여과하고 여과물을 농축하여 미가공 오일을 수득하였다. 미가공 생성물을 재결정으로 정제하여 2(4g, 29 %)를 수득하였다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ:6.5-6.6(s, 1H), 7.7-7.8(s, 1H), 7.9-8.0(d, 2H), 8.0-8.1(d, 2H), 8.1-8.2(s, 1H), 10.0-10.1(s, 1H).

[0223] 2. 건조 THF(10 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(1.45g, 12.1mmol)에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(5mL, 12.1mmol)를 적상 첨가하였다. 1시간 뒤 용액 2(1.6 g, 9.3 mmol)를 -78℃에서 적상첨가하였다. 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥혔다. 반응액을 NH_4Cl 용액으로 희석시키고 EA로 추출하였다. 유기 추출물을 농축하여 미가공 오일을 수득하였다. 미가공 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3(1.2 g, 50 %)을 수득하였다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ:6.1-6.2(s, 1H), 6.5-6.6(s, 1H), 7.2-7.3(s, 1H), 7.4-7.5(d, 2H), 7.6-7.7(d, 2H), 7.7-7.8(s, 1H), 7.9-8.0(s, 1H).

[0224] 3. DCE(20 mL) 내 용액 3(1.2 g, 4.1 mmol)에 TES-H(1.4 g, 12.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각하고 TFA(4.7 g, 41 mmol)를 적상첨가한 뒤 생성된 용액을 60 ℃에서 4시간 동안 저어주었다. 잔여물을 농축하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체 3(1g, 91%)을 얻었다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ:4.1-4.2(s, 2H), 6.4-6.5(s, 1H), 7.2-7.4(m, 3H), 7.6-7.8(m, 3H), 7.9-8.0(s, 1H).

[0225]

[0226] **중간체 3의 다른 제조 방법**

[0227] **1.** 건조 THF (80 mL) 내 2-클로로티아졸(3.85 g, 32.3 mmol) 용액에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(14.3mL, 35.5mmol)를 적상첨가하였다. 1시간 뒤 THF(40mL) 내 용액 2(5.0g,29.1mmol)를 -78℃에서 적상첨가하였다. 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥혔다. 반응물을 NH_4Cl 용액으로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 농축하여 미가공 오일을 수득하였다. 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 갈색 오일인 **3**을 얻었다(5.9g,69.7%).

[0228] **2.** DCE(20 mL) 내 용액 **3**(5.9 g, 20.3 mmol)에 TES-H (7.06 g, 60.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각한 다음 TFA (22.8 g, 0.2 mol)를 적상첨가하고. 생성된 용액을 60℃에서 4시간 동안 저어주었다. 잔여물을 농축하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 **중간체3**(4.84g, 86.9%)을 얻었다.

[0229] **중간체 3의 다른 제조 방법**

[0230] 1. DMF(500mL) 내 4-브로모벤즈알데하이드(100.0 g, 540 mmol), 1H-피라졸(37 g, 540 mmol), Cs_2CO_3(194g,

594mmol), CuI(10.3g, 54mmol), 18-Crown-6(11g, 41mmol)의 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 저어주었다. 상온으로 냉각 후, 얼음물을 혼합물에 첨가하고 EA로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 뒤 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 상의 컬럼크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 2(76 g, 81.7 % 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{10}H_8N_2O$의 계산된 질량값 172.18, m/z 측정값 173.0 $[M+H]^+$.

[0231] 2. 건조(550 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(54.2 g, 0.45 mol)에 -78℃에서 n-BuLi(187.5mL, 2.4M, 0.45mol)를 적상첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 저어주고 THF(700 mL) 내 용액 2(65g, 0.38mol)를 -78℃에서 적상첨가한 뒤 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥혔다. 반응 혼합물을 sat.aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EA로 추출하였다. 유기 추출물을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시킨 뒤 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 상의 컬럼크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 3(90 g, 82.6 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{13}H_{10}ClN_3OS$의 계산된 질량값 291.76, m/z 측정값 291.7 $[M+H]^+$.

[0232] 3. TFA (330 mL) 내 용액 3(66 g, 0.23 mol)에 상온에서 TES (148 g, 0.9 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하면서 1시간 동안 저어주었다. 혼합물을 증발시키고 혼합물을 EA로 희석하였다. 생성된 혼합물을 sat. $NaHCO_3$ 및 브린으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조 후 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 상의 컬럼크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 중간체 3(55 g, 88.7 % 수율)을 얻었다. MS (ESI): C13H10ClN3S의 계산된 질량값 275.76, m/z 측정값 275.8 [M+H]+.

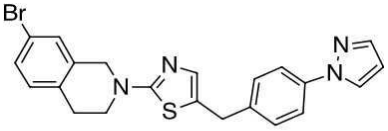
[0233] **중간체 4의 제조**



[0234] 중간체 4

[0235] 1. 7-브로모-1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린하이드로클로라이드(Key Organics, 250 mg, 1 mmol), **중간체 2**(276 mg, 1 mmol) 및 DMSO(5mL) 내 K_2CO_3(414mg, 3mmol)의 혼합물을 140℃에서 2시간 동안 저어주었다. 이후 상온으로 식히고, 물에 부은 뒤, 3NHCl로 중화하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조한 다음, 여과 및 농축하고 생성된 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황백색의 고형물인 중간체 4(200 mg, 44% 수율)를 얻었다. MS (ESI): $C_{22}H_{19}BrN_4S$의 계산된 질량값 451.39, m/z 측정값 450.7452.7$[M+H]^+$.

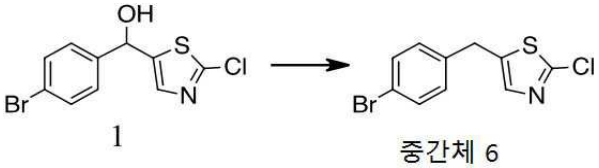
[0236] **중간체 5의 제조**



[0237] 중간체 5

[0238] 1. DMSO(25mL) 내 중간체 3 (1.0 g, 3.6 mmol), Cs_2CO_3(3.5g, 10.8mmol) 및 7-브로모-1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴노인(KeyOrganics, 848mg, 4.0mmol)의 혼합물을 140℃ 질소대기 하에서 2시간 동안 저어주었다. 상온으로 냉각한 뒤, 얼음물을 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 뒤 여과 및 농축하였다생성된 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 중간체 5(1.0g, 61.3% 수율)를 얻었다. MS (ESI): C22H19BrN4S의 계산된 질량값 451.38, m/z 측정값 450.7 $[M+H]^+$.

[0239] **중간체 6의 제조**



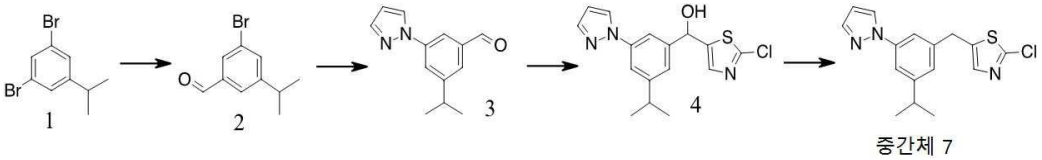
중간체 6

[0240]

[0241] **1.** 건조 THF (40 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(5.76 g, 48 mmol)에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(2.4M, 20.0mL, 48mmol)를 적상첨가하였다. 1시간 뒤, THF(40mL) 내 4-브로모벤즈알데하이드(7.40g, 40mmol) 용액을 적상첨가하고 혼합물을 천천히 상온으로 덥힌 다음 밤새 저어주었다. 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 다음 여과 및 농축하고 생성된 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 **1**(8.00 g, 66 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{10}H_7BrClNOS$의 계산된 질량값 304.59, m/z 측정값305.7$[M+H]^+$.

[0242] **2.** TFA(50mL) 내 **1** (8.00 g, 26.4 mmol) 및 TES (18 mL) 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주고, 농축 후 잔여물을 sat. aq. $NaHCO_3$로 희석하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 합쳐진 유기 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조한 뒤 여과 및 농축하고 잔여물을 purifiedby실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 중간체 6(7.20 g, 94.7 % 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{10}H_7BrClNS$의 계산된 질량값 288.59, m/z 측정값 289.6[M+H]+.

[0243] **중간체 7의 제조**



중간체 7

[0244]

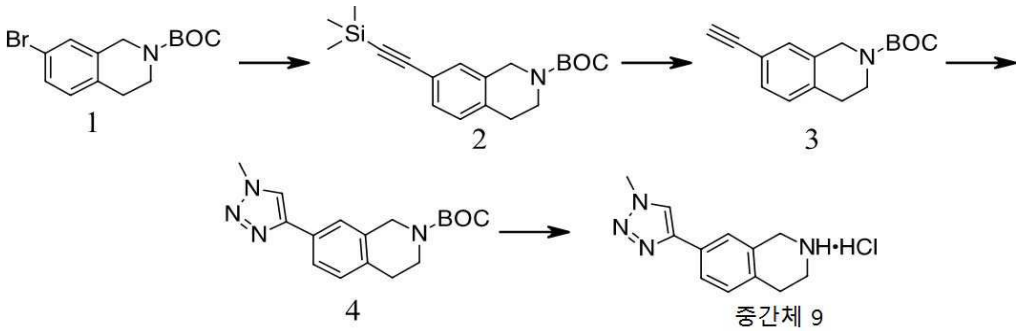
[0245] **1.** 건조 THF (100 mL) 내의 용액 1(20 g, 71.9 mmol)에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(31.7 mL, 79.1 mmol)를 적상첨가하였다. 1시간 뒤 -78℃에서 DMF(1.66g, 79.1mmol)를 적상첨가하고 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥혔다. 반응물을 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EA로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 농축하여 미가공 오일을 수득하고 이를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 **2**(12 g, 73.5 %)를 얻었다.

[0246] **2.** 건조 DMF (200 mL) 내 용액 2(12 g, 52.9 mmol)에 1H-피라졸 (4.0g, 58.1mmol), Cs_2CO_3(19g, 58.1mmol), CuI(1.2g), 18-Crown-6(1.2g)을 첨가하고 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물로 희석 후 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, 무수성 Na_2SO_4에서 건조한 후 여과 및 농축하여 미가공을 얻었다 오일. 미가공 산물을 재결정으로 정제하여 3(7.3 g, 64.5 %)을 얻었다.

[0247] **3.** 건조 THF (100 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(4.47 g, 37.5 mmol)에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(15mL, 37.5mmol)를 적상첨가하였다. 1시간 뒤 3 용액(7.3g, 34.1mmol)을 -78℃에서 적상첨가하고 생성된 혼합물을 천천히 상온으로 덥혔다. 반응물을 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EA로 추출하였다. 유기층을 농축하여 미가공 오일을 수득하고 이를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 4(4.6 g, 40.3 %)를 얻었다.

[0248] **4.** DCE (40 mL) 내 4 용액(4.6 g, 13.8 mmol)에 0℃에서 TFA(10.4 mL, 138 mmol), TES (6.6 mL, 41.3 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 3시간 동안 저어주었다. 반응물을 H_2O로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 농축하여 미가공 오일을 수득하고 이를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체 7(1.8g, 41.1%)을 얻었다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ :1.2-1.3(d,6H), 2.9-3.0 (m, 1 H), 4.1-4.2 (s, 2 H), 6.4-6.5 (s, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 7.3-7.4 (d, 2 H), 7.4-7.5 (s, 1 H), 7.7-7.8 (s, 1 H), 7.9-8.0 (s, 1 H).

[0249] **중간체 9의 제조**



[0250]

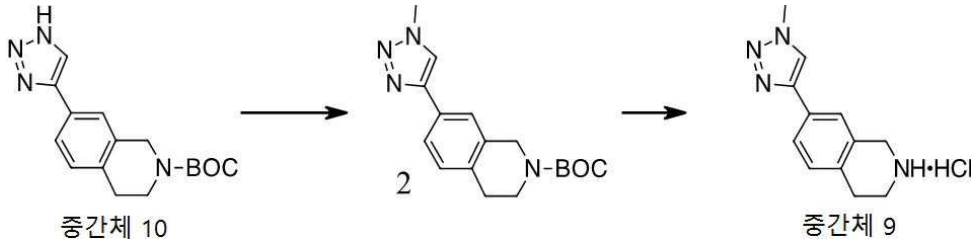
[0251] 1. 건조 DMF(5.00mL) 내 1(Key Organics, 500 mg, 1.60 mmol), 에티닐트리메틸실란(236 mg, 2.40 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(140mg, 0.20mmol), CuI(60.8mg, 0.32mmol) 및 Et_3N(485mg, 4.80mmol) 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 저어주었다. 반응물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 농축하여 미가공 산물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의2(494 mg, 94% 수율)를 얻었다.

[0252] 2. THF 내 용액 2(494 mg, 1.50 mmol)에 TBAF (1 M in THF, 10 mL)를 첨가하고 상온에서 6시간 동안 저어주었다. 혼합물에 물에 부은 뒤 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하고 농축하였다. 잔여물을 실리카겔컬럼크로마토그래피(석유에테르/EtOAc = 20/1)로 정제하여 황색 고형물의 3(280 mg, 73%)을 얻었다.

[0253] 3. 3(280 mg, 1.09 mmol), 아이오도메탄(155 mg, 1.09 mmol), NaN_3(84.5mg, 1.30mmol), CuI(207mg, 1.09mmol), t-BuOH(658mg, 8.89mmol) 및 H_2O(1.96g, 109mmol)의 혼합물을 100℃ 밀봉 튜브에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 냉각하고, 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 농축하여 미가공 산물을 얻었으며 이를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 무색의 고형물인 4(171 mg, 50 % 수율)를 수득하였다.

[0254] 4. A mixture of 4 (171 mg, 0.54 mmol), HCl-디옥산 (4 M, 3.00 mL, 12.0 mmol) 및 DCM(3.00 mL)의 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하여 회백색의 고형물인 중간체 9(100 mg, 74% 수율)를 수득하였다.

[0255] **중간체 9의 다른 제조 방법**

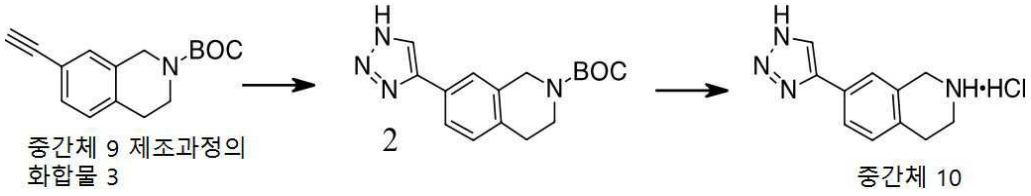


[0256]

[0257] 1. DMF(20 mL) 내 중간체 10 (2.5 g, 8.3 mmol) 용액에 0℃에서 K_2CO_3(2.3g, 16.6mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 저어주고 MeI(2.6mL)를 첨가 후 혼합물을 상온에서 4시간 동안 저어주었다. 혼합물에 물을 가하고 EA로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물과 브린으로 세척하고 무수성 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하여 미가공 오일을 수득하였다. 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2(1.4g, 54%)를 얻었다.

[0258] 2. 건조 DCM(20 mL) 내 2 용액(1.4 g)에 0℃에서 HCl/에테르(5 mL, 3 M)를 첨가하였다. 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥히고 밤새 저어주었다. 반응물을 농축하여 중간체 9(1 g, 78 %)를 얻었다.

[0259] **중간체 10의 제조**



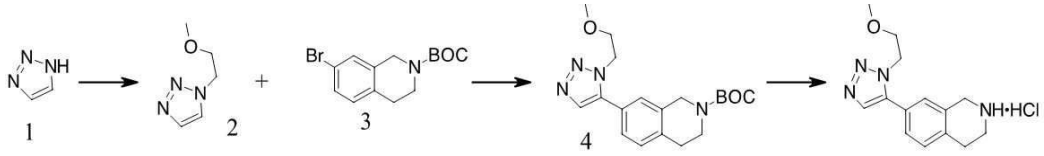
중간체 9 제조과정의 화합물 3 — 2 — 중간체 10

[0260]

[0261] 1. DMSO(40 mL) 내 중간체 9 제작 과정의 화합물 3(4.6 g, 17.9 mmol)에 NaN_3(1.4g, 21.5mmol) 및 NH_4Cl(1.44g, 26.8mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물에 물을 가하고 EA로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물과 브린으로 세척하고, 무수성 Na_2SO_4로 건조한 후, 여과 및 농축하여 미가공 오일을 얻었다. 미가공 생성물을 실리카겔로 정제하여 **2**(3.4 g, 62.2 %)를 수득하였다.

[0262] 2. 건조 DCM(20 mL) 내 용액 **2**(3.4 g)에 0℃에서 HCl/에테르 (10 mL, 3 M)를 첨가하였다. 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥히고 밤새 저어주었다. 반응물을 농축하여 afford 중간체 10을 얻었다(1.76 g, 57.1 %).

[0263] **중간체 11의 제조**



중간체 11

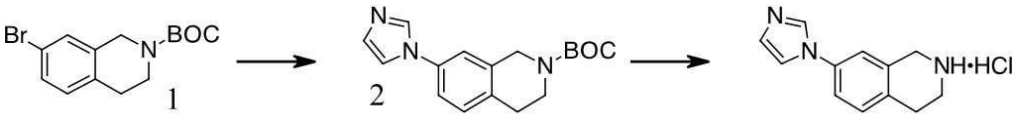
[0264]

[0265] 1. MeCN(10mL) 내 **1**(1 g, 15 mmol) 및 K_2CO_3(3.1g, 22.5mmol)의 슬러리에 MeCN(10mL) 내 1-브로모-2-메톡시에탄(2.5g, 18mmol)을 3분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 **2**(0.66 g, 35%)를 수득하였다.

[0266] 2. DMF (6 mL) 내 **3**(Key Organics, 312 mg, 1 mmol) 용액에 **2** (127 mg, 1 mmol), $Pd(OAc)_2$(11mg, 0.05mmol), XPhos(48mg, 0.1mmol) 및 K_2CO_3(276mg, 2mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 100℃로 가열하고 20시간 동안 저어주었다. 반응물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 농축하고 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 **4**(0.108 g, 30%)를 수득하였다.

[0267] 3. MeOH (10 mL) 내 **4**(108 mg, 0.3 mmol)용액에 HCl/디옥산(4 mL, 16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 3시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하여 **중간체 11** (100 mg, 100%)을 얻었다.

[0268] **중간체 12의 제조**



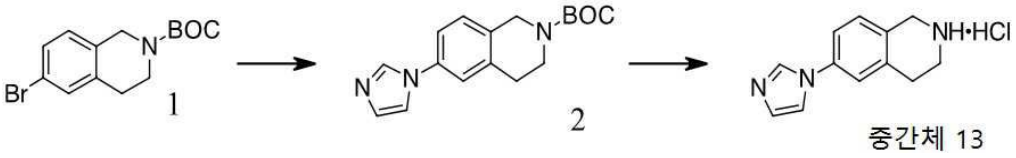
중간체 12

[0269]

[0270] 1. DMF(3 mL) 내 용액 **1**(Key Organics, 160 mg, 0.5 mmol)에 Cs_2CO_3(165mg, 0.5mmol), 이미다졸(68mg, 1mmol), CuI(10mg, 0.05mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 20시간 동안 N_2 하에서 저어주었다. 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 물과 브린으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조하고, 여과 및 농축하여 **2**(168 mg, 90%)를 얻었다.

[0271] 2. **2**(160 mg, 0.53 mmol) 및 HCl/디옥산(3 mL, 12 mmol)의 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하여 **중간체 12**(106 mg, 90%)를 수득하였다.

[0272] **중간체 13의 제조**

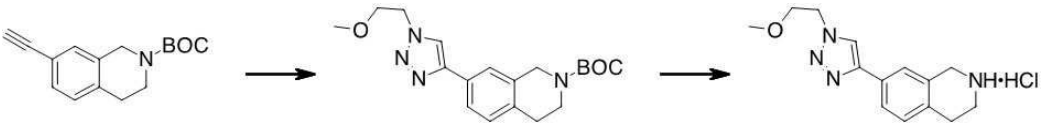


[0273]

[0274] **1. 중간체 13**은 2-N-BOC-7-브로모-1,2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린 대신 2-N-BOC-6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 **1**(Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2018, 28, 3050)이 사용된 점을 제외하고는 **중간체 12**의 제조과정에 따라 제조되었다.

[0275]

[0276] **중간체 14의 제조**

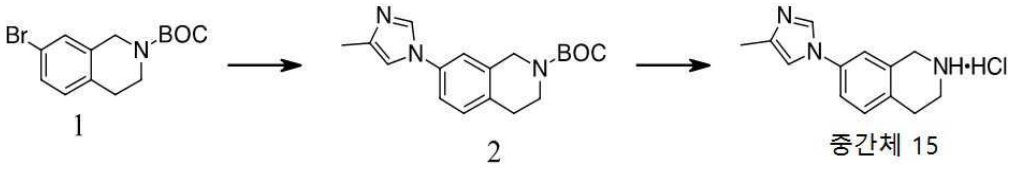


[0277]

[0278] **1.** 중간체 9 제조과정의 화합물 3(650 mg, 2.53 mmol), 1-아이오도-2-메톡시에탄(471 mg, 2.53 mmol), NaN_3(164mg, 2.53mmol), CuI(482mg, 2.53mmol), t-BuOH(748mg, 10.1mmol) 및 H_2O(5.00g, 278mmol)의 혼합물을 100℃에서 밀봉된 튜브에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하고 농축하여 미가공 생성물을 수득한 뒤 이를 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 회백색의 고형물인 **2**(350 mg, 39%)를 얻었다.

[0279] **2.** **2**(350 mg, 0.98 mmol), HCl-디옥산(4 M, 5 mL, 20.0 mmol) 및 CH_2Cl_2(10mL)의 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하여 백색의 고형물인 **중간체 14**(260 mg, 90%)를 수득하였다.

[0280] **중간체 15의 제조**

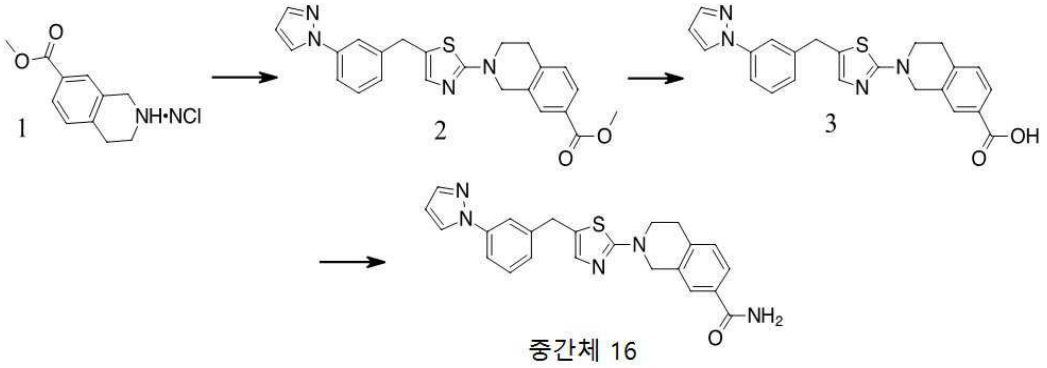


[0281]

[0282] **1.** DMF (5 mL) 내 **1**(Key Organics, 1.00 g, 3.20 mmol), (S, S)-N,N′ -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산(91.0 mg, 0.64 mmol), 4-메틸-1H-이미다졸(525 mg, 6.39 mmol), CuI(304 mg, 1.60 mmol) 및 t-BuOK(1.07 g, 9.60 mmol)의 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 저어주었다. 상온으로 식힌 뒤, 혼합물을 prep-HPLC로 직접 정제하여 회백색의 고형물인 **2**(320 mg, 31% 수율)를 얻었다.

[0283] **2.** **2**(220 mg, 0.70 mmol), HCl-디옥산 (4 M, 3.00 mL, 12.0 mmol) 및 CH_2Cl_2(3mL)의 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하여 회백색의 고형물인 **중간체 15**(150 mg, 86% 수율)를 수득하였다.

[0284] **중간체 16의 제조**



중간체 16

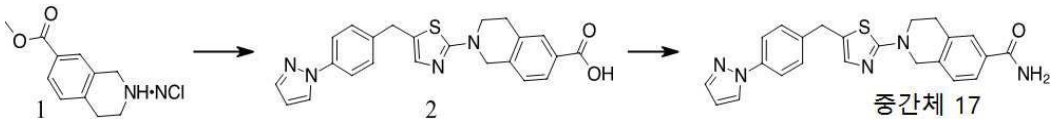
[0285]

[0286] **1.** 1(J. Med. Chem. 42, 1, 118-134, 750 mg), 중간체 2(908 mg, 3.29 mmol), $Pd_2(dba)_3$(290mg, 0.33mmol), SPhos(132mg, 0.33mmol), t-BuOK(750mg,6.70mmol) 및 디옥산(10mL)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 저어주었다. 혼합물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 후 농축한 다음 잔여물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 **2**(550 mg, 2단계 수율 37%)를 수득하였다.

[0287] **2.** 2 (550 mg, 1.28 mmol), LiOH(61.0 mg, 2.56 mmol), MeOH(3 mL) 및 H_2O(3mL)을 상온에서 3시간 동안 저어주었다. 혼합물을 2NHCl로 pH 4-5까지 산성화시킨 후 침전시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척한 뒤 건조시켜 회백색의 고형물인 3(170 mg, 32% 수율)을 수득하였다.

[0288] **3.** 3(170 mg, 0.41 mmol), HATU (250 mg, 0.62 mmol), DIEA (280 mg, 2.17 mmol), NH_4Cl(134mg,2.5mmol) 및 DMF(2mL)의 혼합물을 상온에서 4시간 동안 저어주고 물로 퀀칭한 뒤 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 농축하였다. 잔여물을 prep-TLC로 정제하여 황색 고형물인 **중간체 16** (130 mg, 76% 수율)을 수득하였다.

[0289] **중간체 17의 제조**



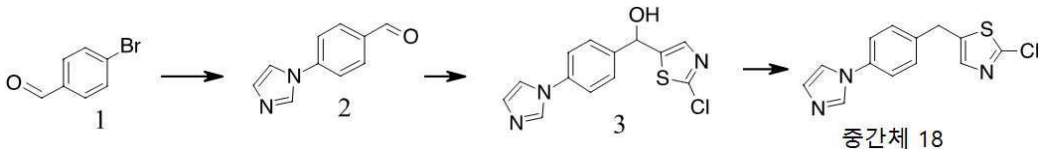
중간체 17

[0290]

[0291] **1.** 디옥산 (20 mL) 내 용액 1(J. Med. Chem. 42, 1, 118-134, 227 mg, 1 mmol)에 중간체 3(300 mg, 1.1 mmol), $Pd_2(dba)_3$(72mg, 0.08mmol), SPhos(65mg, 0.16mmol) 및 t-KOBu(340mg, 3mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 20시간 동안 N_2 하에서 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고 LiOH(0.4g, 10mmol) 및 물(4mL)을 첨가하였따. 생성된 혼합물을 저어주었다at60℃에서 2시간 동안 저어주고, 냉각한 다음, 1NHCl로 pH≒5 까지 산성화하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 유기 추출물을 농축한 뒤 수득한 미가공 오일을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고형물의 **2**(0.31 g, 74 %)를 수득하였다.

[0292] **2.** DMF (2 mL) 내 용액 2(50 mg, 0.12 mmol)에 DIEA(25 mg, 0.18 mmol), HATU (0.69 g, 0.18 mmol) 및 NH_4Cl(7.1mg, 0.13mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1시간 동안 저어주었다. 혼합물에 물을 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고 무수성 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하여 미가공 오일을 수득하였다. 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 **중간체 17**(11.2 mg, 22.4 %)을 수득하였다.

[0293] **중간체 18의 제작**



중간체 18

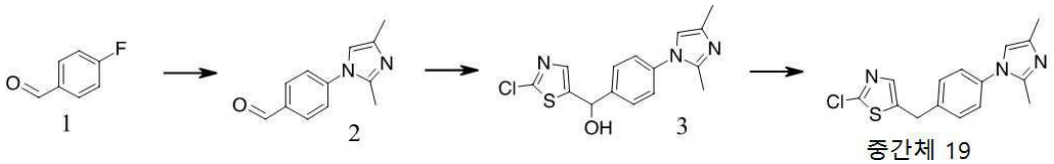
[0294]

[0295] 1. 건조 DMF (200 mL) 내 용액 1(20 g, 108.1 mmol)에 1H-이미다졸 (8.1 g, 118.9 mmol), Cs_2CO_3(38.7g, 118.9mmol), CuI(2g), 18-Crown-6(2g)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 24시간 동안 저어주었다. 혼합물상온으로 냉각하고, 물을 가한 후 EA로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물과 브린으로 세척하고 무수성Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하여 수득한 미가공 오일을 재결정으로 정제하여 2(11 g, 59.2 %)를 수득하였다.

[0296] 2. 건조 THF (50 mL) 내 2-클로로티아졸(3.8 g, 32 mmol) 용액에 n-BuLi(14 mL, 34.9 mmol)을 -78℃ N_2 하에서 적상첨가하였다. 1시간 뒤 용액 2(5 g, 29.1 mmol)를 -78℃에서 적상첨가하였다. 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥히고. 반응물을 NH_4Cl로 퀀칭하고 EA로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 농축하여 미가공 오일을 수득하였다. 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3(3.5 g, 41.4 %)을 수득하였다.

[0297] 3. DCE(60 mL) 내 용액 3(3.5 g, 12.0 mmol)에 TFA (9 mL, 120 mmol) 및 TES(5.8 mL, 36 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 3시간 동안 저어주었다. 반응물을 H_2O로 퀀칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 농축하여 미가공 오일을 수득한 뒤 이를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 **중간체 18** (1.8 g, 54.4 %)을 얻었다.

[0298] **중간체 19의 제조**

[0299] 

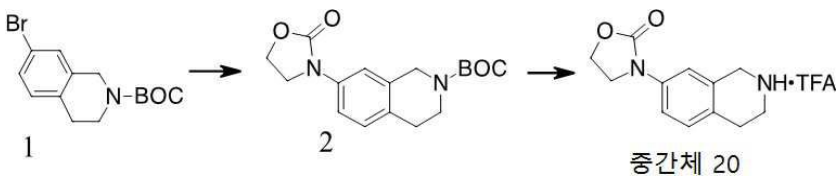
중간체 19

[0300] 1. DMF(100 mL) 내 용액 1(6.20 g, 50 mmol) 및 2, 4-디메틸-1H-이미다졸(7.20 g, 75 mmol)에 Cs_2CO_3(48.70g, 150mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 저어주었다. 상온으로 냉각하고, 여과 후 여과물을 물에 붓고, CH_2Cl_2로 추출한 다음 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 2(1.80 g, 18% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{12}H_{12}N_2O$의 계산된 질량값 200.24, m/z 측정값 200.9$[M+H]^+$.

[0301] 2. THF(20 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(1.20 g, 10 mmol)에 -78℃에서 n-BuLi(2.4M, 5.5mL)를 N_2 하에서 적상첨가하였다. 1시간 뒤, THF(20 mL) 내 용액 2(1.80 g, 9 mmol)를 적상첨가하고 반응물을 천천히 상온으로 덥힌 다음 밤새 저어주었다. 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축한 뒤 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 3(1.83 g, 64 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{15}H_{14}ClN_3OS$의 계산된 질량값 319.81, m/z 측정값 319.8$[M+H]^+$.

[0302] 3. TFA(18 mL) 내 3 (1.83 g, 5.7 mmol), TES (9 mL)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 저어주고 농축하였다. 이후 잔여물을sat. aq. $NaHCO_3$로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출한 뒤 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하고 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 **중간체 19**(1.20g, 69.0% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{15}H_{14}ClN_3S$의 계산된 질량값 303.81, m/z 측정값 303.8$[M+H]^+$.

[0303] **중간체 20의 제조**

[0304] 

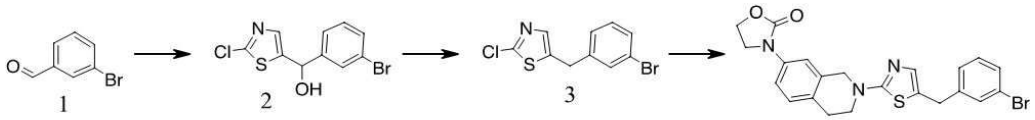
중간체 20

[0305] 1. 건조 1, 4-디옥산(150mL) 내 1(Key Organics, 5.68 g, 0.018 mol), 옥사졸리딘-2-온(4.7 g, 0.054 mol), $Pd_2(dba)_3$(8.23g, 0.009mol), S-phos(3.69g, 0.009mol) 및 t-BuOK(6.0g, 0.054mol)의 혼합물을 밤새 100℃에서 저어주었다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과 및 농축하여 수득한 미가공 산물의 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물인 2 (5.02 g, 88 % 수율)를 얻었다. MS(ESI): $C_{17}H_{22}N_2O_4$의 계산된 질량값

318.37, m/z 측정값 340.8[M+H]$^+$.

[0306] **2.** DCM (100 mL) 내 용액 **2**(5.02 g, 16 mmol)에 TFA(25 mL)를 첨가하고 반응물을 상온에서 6시간 동안 저어주었다. 이후 반응물을 농축하여 미가공 산물을 얻었다. 이를 DCM에 용해시키고 석유 에테르에 희석하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 석유 에테르로 세척 후 건조시켜**중간체 20** (3.50 g, 70%)을 얻었다. MS (ESI): $C_{14}H_{15}F_3N_2O_3$의 계산된 질량값 316.28, m/z 측정값 218.9[M+H]$^+$.

[0307] **중간체 21의 제조**

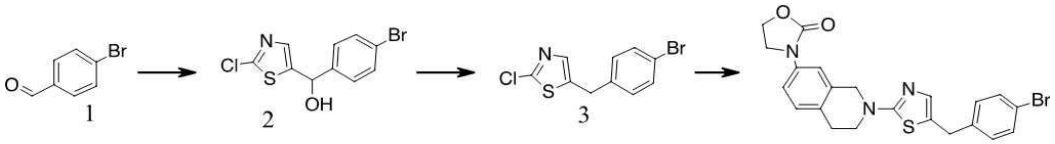
[0308] 

[0309] **1.** 건조 THF (200 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(5.76 g, 48 mmol)에 -78℃에서 n-BuLi(2.4M, 25.0mL,60mmol)를 N_2하에서 적상첨가하였다. 0.5시간 뒤에, THF(50mL) 내 용액 1(8.00g, 43mmol)을 적상첨가하고, 반응물을 천천히 상온으로 덥혔다. 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출한 뒤 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하여 수득한 미가공 산물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 **2**(8.50 g, 64 % 수율)를 얻었다. MS(ESI): $C_{10}H_7BrClNOS$의 계산된 질량값 304.59, m/z 측정값 305.7[M+H]$^+$.

[0310] **2.** TES(20 mL) 내 **2** (8.50 g, 27.9 mmol) 및 TFA(60 mL)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 sat. aq. $NaHCO_3$로 희석한 뒤 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 브린으로 세척 후 Na_2SO_4로 건조하고 여과 및 농축하여 수득한 미가공 산물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 **3**(7.00g, 86.9% 수율)을 얻었다. MS(ESI): $C_{10}H_7BrClNS$의 계산된 질량값 288.59, m/z 측정값 289.6[M+H]+.

[0311] **3.** DMSO (30 mL) 내 용액 **3**(3.00 g, 10.4 mmol)에 중간체 20 (3.45 g, 10.4 mmol) 및 K_2CO_3(4.31g, 31.2mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 저어주었다. 반응물을 상온으로 냉각하고, 얼음물에 부은 뒤 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축한 다음 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 **중간체 21**(2.10 g, 42.9 % 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{22}H_{20}BrN_3O_2S$의 계산된 질량값 470.39, m/z 측정값 470.5[M+H]$^+$.

[0312] **중간체 22의 제조**

[0313] 

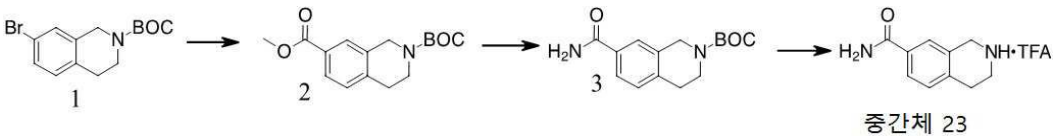
[0314] **1.** 건조 THF (40 mL) 내 2-클로로티아졸 (5.76 g, 48 mmol) 용액에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(2.4M, 20.0 mL, 48 mmol)를 적상첨가하였다. 1시간 뒤, THF(40 mL) 내 용액 **1**(7.40 g, 40 mmol)을 적상첨가하고, 반응 혼합물을 천천히 상온으로 덥힌 뒤 밤새 저어주었다. 이후 sat. aq. NH_4Cl로 퀀칭한 뒤 EtOAc로 추출하고 합쳐진 유기상을 브린으로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조한 뒤 농축 후 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 **2** (8.00 g, 66 % 수율)를 얻었다. MS (ESI): $C_{10}H_7BrClNO$의 계산된 질량값 304.59, m/z 측정값 305.7[M+H]+.

[0315] **2.** TFA (50mL) 내 (4-브로모페닐)(2-클로로티아졸-5-일)메탄올 (8.00 g, 26.4 mmol) 및 TES (18 mL)의 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주었다. 이후 이를 농축하고 잔여물을 sat. aq. $NaHCO_3$로 희석 후 DCM으로 추출한 뒤 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 농축하고 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 **3**(7.20 g, 94.7 % 수율)을 수득하였다. MS(ESI): C10H7BrClNS의 계산된 질량값 288.59, m/z 측정

값 289.6 [M+H]+.

[0316] **3.** DMSO(30 mL) 내 용액 3(3.10 g, 11 mmol)에 중간체 20(3.5 g, 11 mmol) 및 K_2CO_3(4.56g, 33mmol)를 첨가하였다. 반응물을 140℃에서 3시간 동안 저어주었다. 반응물을 상온으로 냉각하고 얼음물에 부은 뒤 CH_2Cl_2로 추출하고 Na_2SO_4로 건조하였다. 합쳐진 유기층을 농축하여 얻은 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 **중간체 22**(4.78g, 92% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{22}H_{20}BrN_3O_2S$의 계산된 질량값 470.39, m/z 측정값 470.7$[M+H]^+$.

[0317] **중간체 23의 제조**

[0318] 

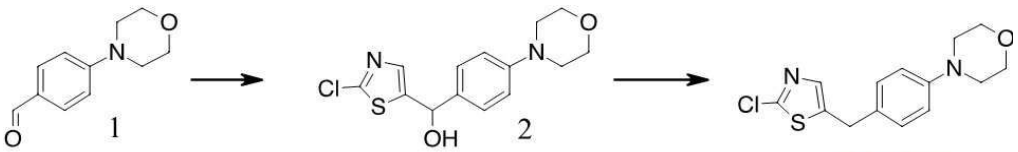
중간체 23

[0319] **1.** MeOH(200ml) 내 **1** (Key Organics, 15 g, 48 mmol), TEA (9.7 g, 96 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(2.8g, 3.84mmol)의 혼합물을 CO로 3회 정화하고, 100℃에서 24시간 동안 CO의 120atm 압력 하에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 셀라이트로 여과 후 필터 케이크를 EA로 세척하고 여과물을 농축하여 미가공 산물을 수득한 뒤 이를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 오일의 2(11.5g, 82.1 % 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{16}H_{21}NO_4$의 계산된 질량값 291.15, m/z 측정값 313.9$[M+Na]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84(d, J=8.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.22(d, J=7.9Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.68(t, J=5.4Hz, 2H), 2.90(t, J=5.5Hz, 2H), 1.51(s, 9H).

[0320] **2.** MeOH(20ml) 내 용액 **2**(10.8 g, 37 mmol)에 NH_3(250ml)로 포화된 MeOH를 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 60시간 동안 밤(bomb) 내에서 저어주고, 상온으로 식힌 뒤 농축하여 수득한 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 **3**(8.4 g, 81.9 % 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{15}H_{20}N_2O_3$의 계산된 질량값 276.34, m/z 측정값 298.9$[M+Na]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ ppm7.89(s, 1H), 7.69-7.67(M, 2H), 7.30(s, 1H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.56(t, J=5.8Hz, 2H), 2.81(t, J=5.8Hz, 2H), 1.44(s, 9H).

[0321] **3.** DCM(20ml) 내 용액 3(8.4 g, 30.3 mmol)에 TFA(12ml)을 첨가하고 반응물을 상온에서 6시간 동안 저어준 뒤 농축하여 미가공 산물을 얻었다. 이를 DCM에 용해시키고 PE로 희석하여 생성된 침전물을 여과하였다. 필터 케이크를 EA로 세척하고 진공 건조하여 **중간체 23**(6.3 g, 71.4%)을 얻었다. MS(ESI): $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3$의 계산된 질량값 290.24, m/z 측정값 177.0$[M+H]^+$.

[0322] **중간체 24의 제조**

[0323] 

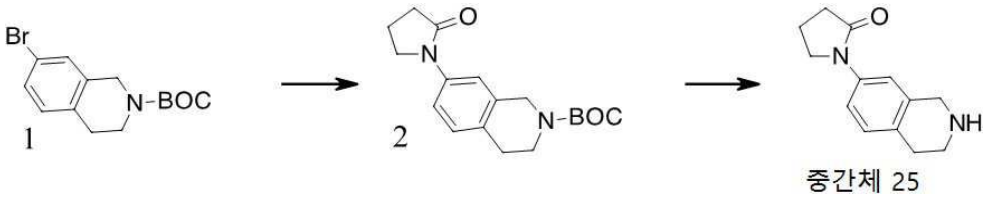
중간체 24

[0324] **1.** 건조 THF (50 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(1.24 g, 10.35 mmol) 에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(2.4M, 4.8mL)를 적상첨가하였다. 0.5시간 뒤, 건조 THF (10 mL) 내 용액 **1**(Sigma-Aldrich, 1.80 g, 9.41 mmol)을 적상첨가하고, 반응물을 천천히 상온으로 덥혔다. 혼합물을 aq. NH4Cl로 퀀칭하고 DCM으로 추출한 뒤 Na_2SO_4에서 건조하였다. 합쳐진 유기층을 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 **2**(2.00 g, 68.36 % 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{14}H_{15}ClN_2O_2S$의 계산된 질량값 310.80, m/z 측정값 311.4[M+H]+.

[0325] **2.** **2**(2.0 g, 6.44 mmol), TES (10 mL) 및 TFA (30 mL)의 혼합물을 80 ℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 aq. $NaHCO_3$로 세척한 뒤 DCM으로 추출하고(30mL x 3) Na_2SO_4에서 건조하여 합쳐진 추출물

을 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물의 중간체 **24**(1.1g, 57.94% 수율)를 얻었다. MS(ESI): $C_{14}H_{15}ClN_2OS$의 계산된 질량값 294.8, m/z 측정값 295.4$[M+H]^+$.

[0326] **중간체 25의 제조**



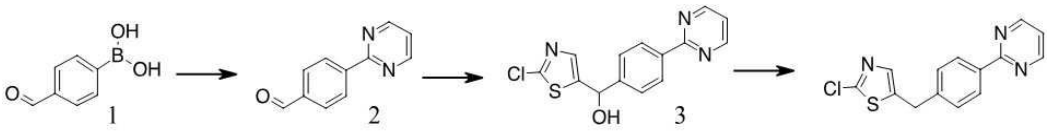
중간체 25

[0327]

[0328] **1.** 건조 1, 4-디옥산(200mL) 내 1(Key Organics, 5.0 g, 16.01 mmol), 피롤리딘-2-온(4.09 g, 48.03mmol), $Pd_2(dba)_3$(1.17g, 1.6mmol), S-Phos(1.31g, 3.2mmol) 및 t-BuOK(5.38g, 48.03mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 물에 붓고 DCM으로 추출한 뒤 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 2(3.2 g, 63.17 %)를 수득하였다. $C_{18}H_{24}N_2O_3$의 계산된 질량값 316.40, m/z 측정값 316.8$[M+H]^+$.

[0329] **2.** 2(3.2g, 10.11 mmol), DCM(40 mL) 및 TFA(20 mL)의 혼합물을 상온에서 5시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 aq. $NaHCO_3$로 세척한 뒤 DCM으로 추출하였다. Na_2SO_4로 건조한 후 합쳐진 추출물을 농축하여 수득한 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 **중간체 25**(1.05 g, 48.02 % 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{13}H_{16}N_2O$의 계산된 질량값 216.28, m/z 측정값 216.8$[M+H]^+$.

[0330] **중간체 26의 제조**



중간체 26

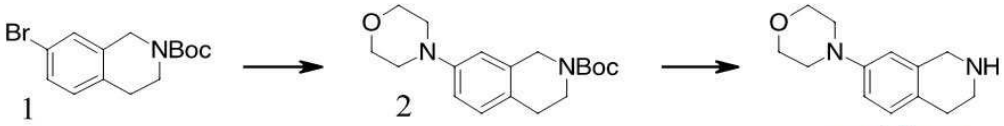
[0331]

[0332] **1.** DME/H_2O(100mL/50mL) 내 1(Sigma-Aldrich, 4 g, 26.7 mmol), 2-브로모피리미딘(3.51g, 22.1 mmol), $NaHCO_3$(6.73g, 80.1mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (766mg, 0.663mmol)의 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 N_2 대기 하에서 저어주었다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고 필터 케이크를 EA로 세척 후 여과물을 농축하였다. 생성된 혼합물을 EA로 추출하고 합쳐진 추출물을 브린과 물로 세척한 다음 Na_2SO_4로 건조시켰다. 혼합물을 여과 후 여과물을 농축하여 생성된 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 2 (3.84g, 78.1% 수율)를 얻었다. MS(ESI): $C_{11}H_8N_2O$의 계산된 질량값 184.20, m/z 측정값 185.0$[M+H]^+$.

[0333] **2.** 건조 THF(80 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(2.69 g, 22.7 mmol)에-78℃ N_2 하에서 n-BuLi(2.4M, 9.9mL, 23.75mmol)를 적상첨가하였다. 1시간 뒤 용액 2(3.8 g, 20.6 mmol, 106 mL THF)를 혼합물에 적상첨가하고 반응물을 천천히 상온으로 덥힌 뒤 18시간 동안 저어주었다. 생성된 혼합물을 aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출한 뒤 합쳐진 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기 용액을 농축하여 수득한 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 3(4.65 g, 74.2 % 수율)을 얻었다. MS (ESI): $C_{14}H_{10}ClN_3OS$의 계산된 질량값 303.76, m/z 측정값 303.8$[M+H]^+$.

[0334] **3.** 건조 DCE 내 용액 3(3g, 9.87 mmol) 및 TFA(11.3 g, 98.7 mmol) 에 TES(3.42g, 29.6mmol)를 0℃에서 적상첨가하고 반응물을 8시간 동안 60℃에서 저어주었다. 혼합물을 냉각 및 농축하고 생성된 잔여물에 포화된 $NaHCO_3$를 가하고 EA로 추출하여 합쳐진 추출물을 브린과 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하여 수득한 미가공 산물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 **중간체 26**(1.2 g, 42.2 % 수율)을 얻었다. MS(ESI): $C_{14}H_{10}ClN_3S$의 계산된 질량값 287.77, m/z 측정값287.8$[M+H]^+$.

[0335] **중간체 27의 제조**

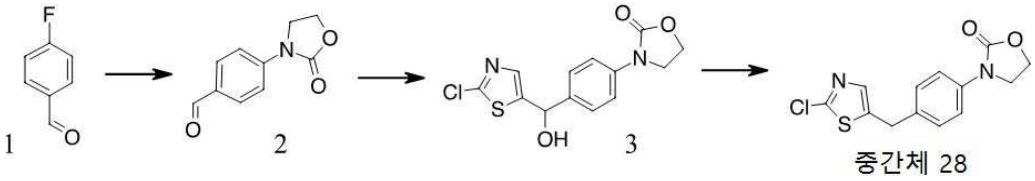


[0336]

[0337] **1.** 건조 1,4-디옥산(80mL) 내 1(2.00 g, 6.4 mmol), 모르폴린(1.80 g, 20.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$(2.0g, 2.2mmol), S-Phos(1.20g, 3.0mmol) 및 K_2CO_3(2.80g, 20mmol) 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과 후 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔여물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 2(1.30 g, 64%)를 수득하였다. $C_{18}H_{26}N_2O_3$의 계산된 질량값 318.19, m/z 측정값 319.0[M+H]$^+$.

[0338] **2.** TFA (10 mL) 내 2(1.30 g, 5 mmol) 및 TES(5 mL) 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 냉각하고, 농축한 뒤 잔여물에 sat. aq. $NaHCO_3$를 처리하여 CH_2Cl_2로 추출 후 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하고 여과 후 여과물을 농축시켜 갈색 오일의 **중간체 27**(1.4 g, 미가공 산물)을 얻었다. MS(ESI): $C_{13}H_{18}N_2O$의 계산된 질량값 218.14, m/z 측정값 219.0[M+H]+.

[0339] **중간체 28의 제조**



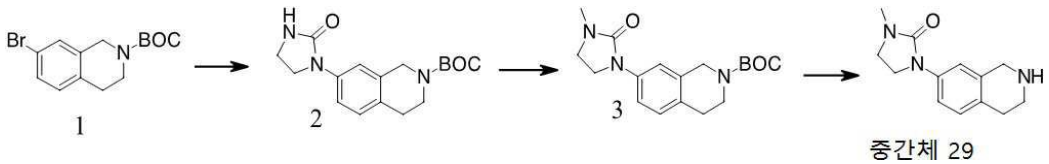
[0340]

[0341] **1.** DMF (100 mL) 내 용액 1(4.46 g, 36 mmol)에 옥사졸리딘-2-온 (2.61g, 30 mmol) 및 Cs_2CO_3(11.74g, 36mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과 후 여과물을 물어 부은 뒤 혼합물을 EA로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음 농축 후 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 **2**(4.17 g, 70 % 수율)를 얻었다. MS (ESI):$C_{10}H_9NO_3$의 계산된 질량값 191.19, m/z 측정값 192.0[M+H]$^+$.

[0342] **2.** THF(25 mL) 내 2-클로로티아졸(0.86g, 7.2 mmol)에 n-BuLi(3mL, 7.2mmol)를 -78℃에서 적상첨가하고 1시간 뒤 THF(15 mL) 내 용액 **2**(1.06 g, 5.5 mmol)를 적상첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 저어주었다. sat. aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하여 합쳐진 추출물을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하여 황색 오일의 **3**(미가공, 1.8g)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{14}H_{12}ClN_3O_2S$의 계산된 질량값 310.75, m/z 측정값 311.21[M+H]$^+$.

[0343] **3.** TFA(1 mL) 내 3(0.1g, 0.32 mmol) 및 TES(0.5 mL)의 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 **중간체 28**(78mg, 82% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{13}H_{11}ClN_2O_2S$의 계산된 질량값 294.75, m/z 측정값 295.19[M+H]$^+$.

[0344] **중간체 29의 제조**



[0345]

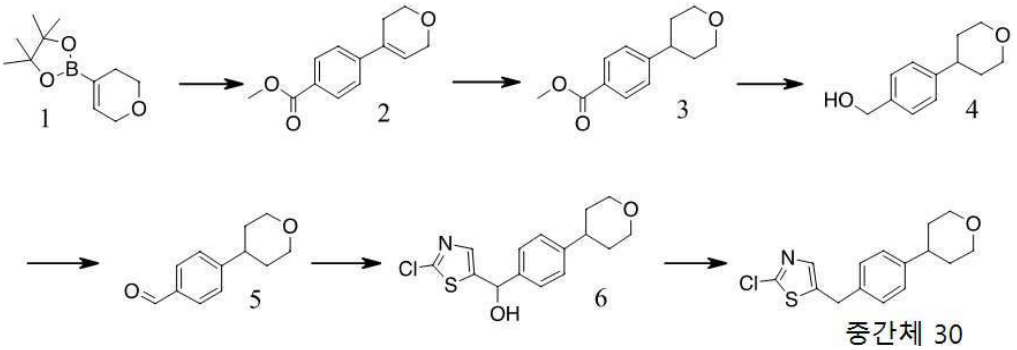
[0346] **1.** DMF (200 mL) 내 화합물 1(Key Organics, 5.40 g, 17.4 mmol), 이미다졸리딘-2-온(4.50 g, 52.3 mmol), t-BuOK (5.75 g, 51.3 mmol), CuI (2.52 g, 13.2 mmol) 및 (S, S)-N,N′ -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산 (0.83 g, 6.5 mmol)의 혼합물을 120℃에서 밤새 저어주었다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고 여과 및 농축하여 황

색 오일의 2(5.1 g, 92%)를 수득하였다. $C_{17}H_{23}N_3O_3$의 계산된 질량값 317.39, m/z 측정값 317.9[M+H]$^+$.

[0347] **2.** THF(40mL) 내 용액 2(1.50 g, 4.7 mmol)에 NaH(200mg, 13.8mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0.5시간 뒤에, THF(10mL) 내 아이오도메탄 용액(1.41g, 9.9mmol)을 적상첨가하고, 반응 혼합물을 천천히 상온으로 덥힌 뒤 60℃에서 4시간 동안 저어주었다. 반응물을 물로 퀀칭하고 EA로 추출한 뒤, 합쳐진 추출물을 브린으로 세척하고, 무수성 Na_2SO_4로 건조한 후 농축하여 3(1g, 64%)을 얻었다. $C_{18}H_{25}N_3O_3$의 계산된 질량값 331.42. m/z 측정값 332.0[M+H]$^+$.

[0348] **3.** DCM(40 mL) 내 3(2 g, 6 mmol) 및 TFA(9 mL) 혼합물을 상온에서 2시간 동안 저어주었다. 이후 농축하여 잔여물을 sat. aq. $NaHCO_3$로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출 후 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하여 갈색 오일의 **중간체 29**(1.1g)를 수득하였다. MS(ESI):$C_{13}H_{17}N_3O$의 계산된 질량값 231.3, m/z 측정값 231.9[M+H]$^+$.

[0349] **중간체 30의 제조**

[0350] 

중간체 30

[0351] **1.** 1,4-디옥산(15mL) 및 H_2O(1mL) 내 메틸 4-브로모벤조에이트(1.1 g, 5.12 mmol), 1(Sigma-Aldrich, 1.1 g, 5.24 mmol), Pd(dppf)Cl_2(299mg, 0.41mmol) 및 K_2CO_3(1.412g, 10mmol)의 도관 포함 혼합물을 N_2로 3회 정화하고 생성된 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 이후 상온으로 냉각하고, 농축 후 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인 2(940 mg, 93% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{13}H_{14}O_3$의 계산된 질량값 218.25, m/z 측정값 219.0[M+H]$^+$.

[0352] **2.** EtOAc (40 mL) 내 2(940 mg, 4.31 mmol) 및 Pd/C(250 mg)를 상온에서 16시간 동안 H_2하에서 저어주었다. 혼합물을 여과 및 농축하여 무색의 오일인 3(948 mg, 100% 수율)을 얻었다. MS(ESI): $C_{13}H_{16}O_3$의 계산된 질량값 220.27, m/z 측정값 221.0[M+H]$^+$.

[0353] **3.** $LiAlH_4$(160mg, 4.09mmol)를 건조 THF(15 mL) 내의 용액 3(900 mg, 4.09 mmol)에 0℃에서 첨가하고 혼합물을 상온으로 덥힌 다음 2시간 동안 저어준 뒤 0℃로 냉각 후 sat. aq. NH_4Cl로 퀀칭하여 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하여 황색 오일의 4(765 mg, 97% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{12}H_{16}O_2$의 계산된 질량값 192.26, m/z 측정값 175.0[M-OH]$^+$.

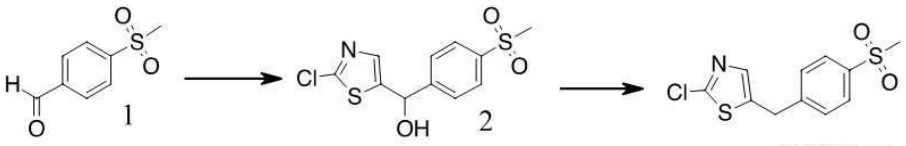
[0354] **4.** DCM (8 mL) 내 용액 4에 Dess-Martin 시약(70 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 1시간 동안 저어주고, 농축 후 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 5(15.5 mg, 78% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{12}H_{14}O_2$의 계산된 질량값 190.24, m/z 측정값 191.0[M+H]$^+$.

[0355] **5.** THF(3 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(416 mg, 3.47 mmol)에 n-BuLi (1.45 mL, 3.47 mmol, 2.4 M)를 -78℃에서 적상첨가하였다. 30분 뒤 THF (6 mL) 내 용액 5(600 mg, 3.16 mmol)를 적상첨가하고 생성된 혼합물을 상온으로 덥힌 뒤 밤새 저어주었다. 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축한 다음 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물인

6(860 mg, 88% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{15}H_{16}ClNO_2S$의 계산된 질량값 309.81, m/z 측정값 309.8[M+H]$^+$.

[0356] 6. 상온에서 2시간 동안 N_2 하에서 6(690 mg, 2.23 mmol), TES(2 mL) 및 TFA(2 mL)의 혼합물을 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 sat. aq. $NaHCO_3$로 희석한 뒤 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축하고 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 **중간체 30** (566.6 mg, 87% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{15}H_{16}ClNOS$의 계산된 질량값 293.81, m/z 측정값 294.1[M+H]$^+$.

[0357] **중간체 31의 제조**

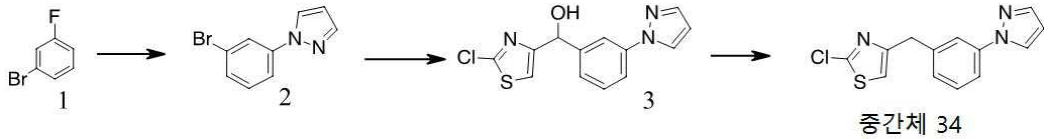


[0358] 중간체 31

[0359] 1. 건조 THF(94 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(3.59 g, 29.9 mmol)에 n-BuLi(2.4MinHex, 13.0mL, 31.2mmol)를 -78℃ N_2 하에서 적상첨가하였다. 1시간 뒤, 건조 THF(200 mL) 내 용액 1(엔아민, 5 g, 27.2 mmol)을 적상첨가하고 반응물을 상온으로 덥힌 뒤 18시간 동안 저어주었다. 혼합물을 포화된 aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 Na_2SO_4에서 건조하고 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 2(1.6 g, 19.4 % 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{11}H_{10}ClNO_3S_2$의 계산된 질량값 303.78, m/z 측정값 303.7[M+H]$^+$.

[0360] 2. TFA (12 mL) 내 용액 2(1.6 g, 5.26 mmol)에 TES(3 g, 26.3 mmol)를 15분 동안 적상첨가하였다. 반응물을 70℃에서 2시간 동안 저어주고 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭한 뒤 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물로 세척하고 Na_2SO에서 건조한 뒤 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 **중간체 31**(1.3 g, 85.8 % 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{11}H_{10}ClNO_2S_2$의 계산된 질량값 287.78, m/z 측정값 287.7[M+H]$^+$.

[0361] **중간체 34의 제조**



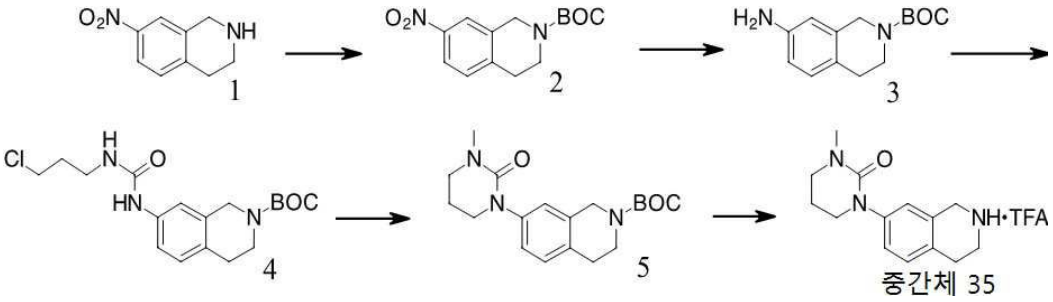
[0362] 중간체 34

[0363] 1. 무수성 DMF (50.0 mL) 내 1H-피라졸 (5.86 g, 86.2 mmol)에 NaH (60%, 10.3 g, 258.6 mmol)를 N_2 하에서 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 저어주었다. 이후 1(15.1 g, 86.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 저어주었다. 반응물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하고 농축하여 수득한 미가공 산물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일인 2(4.0 g, 21% 수율)를 수득하였다.

[0364] 2. 건조 THF(50 mL) 내 용액 2(2.66 g, 18.0 mmol)에 n-BuLi (2.5 M in 헥산, 7.2 mL, 18.0 mmol)를 -78℃ N_2 하에서 적상첨가하였다. 1시간 뒤, THF(10mL) 내 2-클로로-4-티아졸카복사알데하이드 용액(Sigma-Aldrich, 4.00g, 18.02mmol)을 적상첨가하고 생성된 혼합물을 상온으로 덥힌 다음 반응물을 포화된 NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 농축하여 수득한 미가공 오일을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 3(420 mg, 8% 수율)을 수득하였다.

[0365] 3. TFA(10 mL) 내 용액 3(400 mg, 1.44 mmol)에 TES(3 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 저어주었다. 반응물을 농축하고 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 **중간체 34** (250 mg, 63% 수율)를 얻었다.

[0366] **중간체 35의 제조**



[0367]

[0368] **1.** sat. aq. $NaHCO_3$(50mL) 내의 1(4 g, 22.5 mmol) 및 THF(50mL)의 혼합물에 BOC_2O(5.63g, 25.8mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 상온에서 16시간 동안 저어주었다. 이후 혼합물을 농축하고 잔여물을 EtOAc로 추출한 뒤 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과 및 농축 후 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 갈색의 고형물인 2(5.8g, 93.5% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{14}H_{18}N_2O_4$의 계산된 질량값 278.31, m/z 측정값 301.0$[M+Na]^+$.

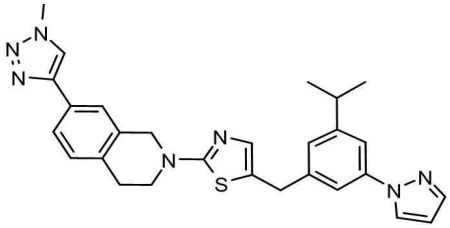
[0369] **2.** EtOAc (60 mL) 내 2(5.8 g, 20.9 mmol) 및 Pd/C(1.2 g)의 혼합물을 상온에서 16시간 동안 H_2 하에서 저어주었다. 혼합물을 여과 및 농축하여 갈색 오일의 3(5g, 96.7% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{14}H_{20}N_2O_2$의 계산된 질량값 248.33, m/z 측정값 271.0$[M+Na]^+$.

[0370] **3.** 건조 DCM (20 mL) 내 3(2g, 8.06 mmol) 및 3-클로로프로필 이소시아네이트(1.16 g, 9.68 mmol) 혼합물을 상온에서 16시간 동안 저어주고 농축 후 잔여물을 EA/PE(1/50) 혼합물로 세척한 뒤 여과하여 수득한 고형물을 진공 건조하여 갈색의 고형물인 4(2.8 g, 95% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{18}H_{26}ClN_3O_3$의 계산된 질량값 367.87, m/z 측정값 368.0$[M+H]^+$.

[0371] **4.** THF (270 mL) 내 용액 4(2.7 g, 7.4 mmol)에 NaH(888mg, 22.2mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 이후 상온으로 덥히고 16시간 동안 저어주었다. 용적을 약40mL까지 감소시키고 0℃로 냉각 후 MeI(1.58g, 11.1mmol)를 첨가한 다음 생성된 혼합물을 상온으로 덥힌 뒤 16시간 동안 저어주었다. 혼합물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출한 뒤, 합쳐진 유기 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후, 여과 및 농축하여 생성된 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 5(2.4 g, 96% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{19}H_{27}N_3O_3$의 계산된 질량값 345.44, m/z 측정값 346.0$[M+H]^+$.

[0372] **5.** DCM (15 mL) 내 용액 5(2.4 g, 6.96 mmol)에 TFA(15 mL)를 첨가하였다. 16시간 동안 저어준 뒤, 농축 후 잔여물을 EtOAc로 세척하고, 여과 및 진공 건조하여 백색 고형물인 **중간체 35**(2.2 g, 88% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$의 계산된 질량값 359.35, m/z 측정값 246.0$[M-TFA+H]^+$.

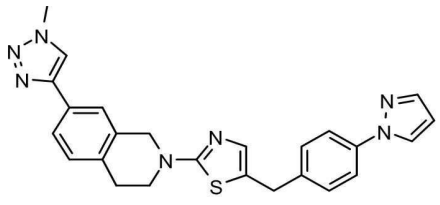
[0373] **실시예**



[0374] **실시예 1**

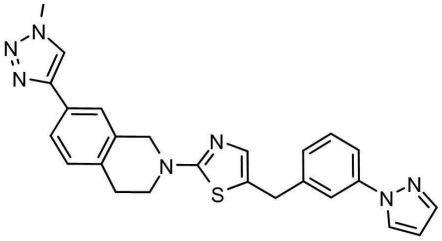
[0375] **1.** DMSO (10 mL) 내 중간체 7 용액(346 mg, 1.09 mmol)에 중간체 9(329 mg, 1.31 mmol) 및 K_2CO_3(300mg,2.18mmol)를 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 밤새 저어준 뒤 상온으로 식혔다. 혼합물에 물을 가하고 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고, 무수성 Na_2SO_4에서 건조하고 여과 및 농축하여 미가공 오일을 수득하였다. 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 90.36mg의 **실시예 1** 화

합물을 얻었다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ : δ :1.3-1.4(d,6H), 3.0-3.1(m, 2H), 3.6-3.8(m, 2H), 4.1(s, 2H), 4.2-4.3(s, 2H), 4.8-4.9(s, 2H), 6.5(s, 1H), 7.0-7.1(s, 1H), 7.1-7.2(s, 1H), 7.4-7.5(s, 1H), 7.5-7.6(s, 1H), 7.7.6-7.7(d,1H), 7.7-7.8(s, 1H), 7.8-7.9(s, 1H), 7.9-8.0(s, 1H). LC-MS: m/z=496.5(M+1)$^{+}$.



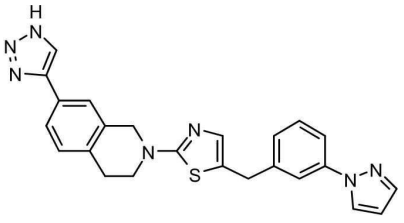
[0376] **실시예 2**

[0377] 1. 디옥산(2.00mL) 내 중간체 9(100 mg, 0.40 mmol), 중간체 3 (121 mg, 0.44 mmol), $Pd_2(dba)_3$(36.6mg, 0.04mmol), SPhos(16.4mg, 0.04mmol) 및 t-BuOK(123mg, 1.10mmol)의 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 저어주었다. 반응물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척 후, Na_2SO_4에서 건조하고 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 황색의 고형물인 **실시예 2** 화합물(45.9 mg, 25% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.91 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.04 (2H, s), 4.08 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63-7.73 (3H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (2H, d, J = 2.0 Hz). MS 계산값.: 453.2; MS 측정값: 454.2 [M + H]$^{+}$.



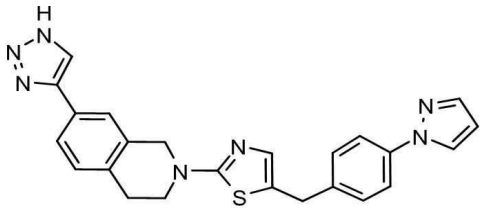
[0378] **실시예 3**

[0379] 1. 실시예 1의 과정에 따라, 중간체 9 및 중간체 2를 반응시켜 11.03 mg의 **실시예 3** 화합물(9.58 mg)을 수득하였다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ :3.0-3.1(m, 2H), 3.7-3.8(m, 2H), 4.1(s, 2H), 4.4.3(s, 2H), 4.6(s, 2H), 6.5(s, 1H), 7.0-7.1(s, 1H), 7.1-7.3(m, 2H), 7.3(s, 1H), 7.4(m,1H), 7.5-7.7(m, 4H), 7.7-7.8(s, 1H), 7.8-7.9(s, 1H), 7.9-8.0(s, 1H). LC-MS: m/z = 454.4(M+1)$^{+}$.



[0380] **실시예 4**

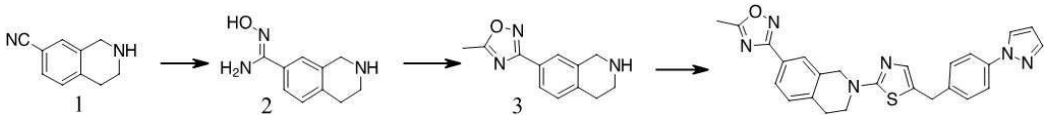
[0381] 1. 실시예 1의 과정에 따라, 중간체 10 및 중간체 2를 반응시켜 11.03 mg의 **실시예 4** 화합물을 수득하였다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ :3.0-3.1(m, 2H), 3.6-3.8(m, 2H), 4.1(s, 2H), 4.8(s, 2H), 6.5(s, 1H), 7.1-7.3(m,5H), 7.4-7.5(m,1H), 7.6-7.7(m, 3H), 7.7-7.8(s, 1H), 7.8-7.9(s, 1H), 7.9-8.0(s, 1H). LC-MS: m/z = 440.4(M+1)$^{+}$.



[0382] **실시예 5**

[0383] **1.** 실시예 1의 과정에 따라, 중간체 10 및 중간체 3을 반응시켜 30.02 mg의 **실시예 5** 화합물을 수득하였다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ:3.0-3.1 (m, 4 H), 3.6-3.8 (m, 2 H), 4.1 (s, 2 H), 4.8-4.9 (s, 2 H), 6.4-6.5 (s, 1 H), 7.1-7.3 (m, 5 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5-7.6 (m, 3 H), 7.7 (s, 1 H), 7.7.8 (s, 1 H), 7.9-8.0 (s, 1 H). LC-MS: m/z=440.4 $(M+1)^+$.

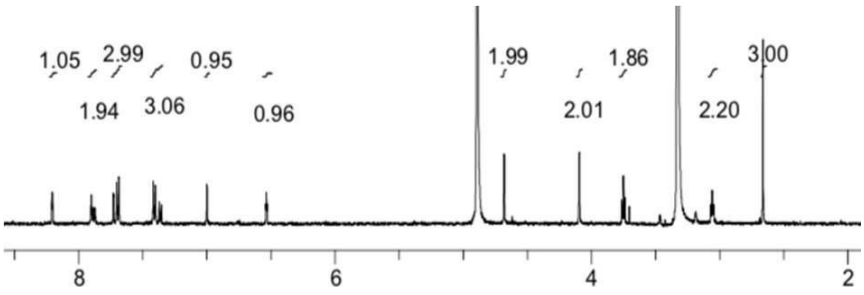
[0384] **실시예 6**

[0385] 

[0386] **1.** EtOH(20 mL) 내 용액 1(Sigma-Aldrich, 158mg, 1 mmol)에 NH_2OH (1.5mL)를 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 20시간 동안 환류하였다. 혼합물을 냉각하고 농축하여 백색의 고형물인 2(0.19 g, 100%)를 얻었다.

[0387] **2.** Ac_2O(10mL) 내 2(0.19g, 1mmol)의 혼합물을 가열하여 2시간 동안 환류하였다. 혼합물을 냉각하고 농축 후 잔여물을 농축 HCl(10mL)에 용해시키고 혼합물을 가열하여 밤새 환류하였다. 혼합물을 농축하여 백색의 고형물의 3을 수득하였다(0.4 g, 100%).

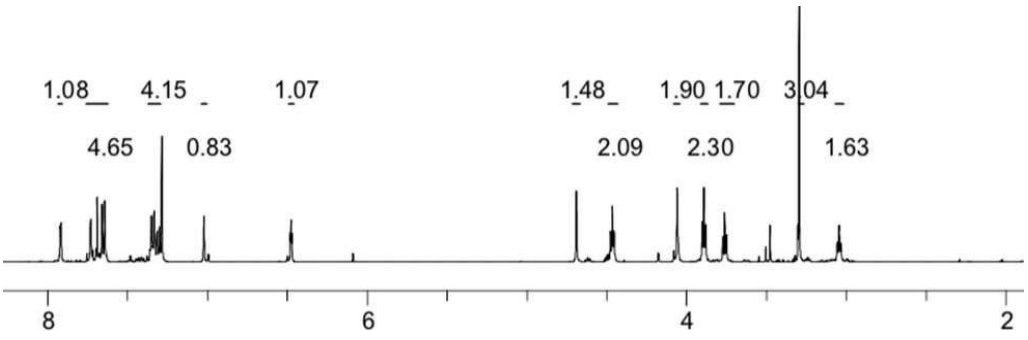
[0388] **3.** 디옥산 (10 mL) 내 용액 3(20 mg, 0.5 mmol)에 중간체 3(250 mg, 0.9 mmol), $Pd_2(dba)_3$(32mg, 0.04mmol), SPhos(30mg, 0.07mmol) 및 t-BuOK(165mg, 0.75mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20시간 동안 N_2 하에서 100℃로 가열하였다. 혼합물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 농축하여 수득한 미가공 오일을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 황색의 고형물의 **실시예 6** 화합물(40 mg, 20%)을 얻었다. LC-MS: m/z = 455.1 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR(CD_3OD, 500MHz):

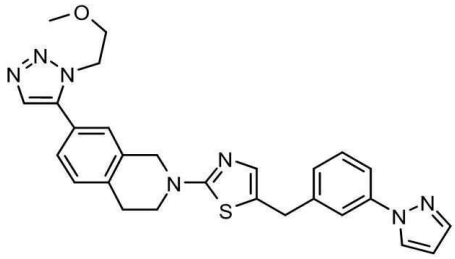
[0389] 

[0390] **실시예 7**

[0391] **1.** 디옥산 (20 mL) 내 중간체 11(82 mg, 0.3 mmol, 1 eq.) 용액에 중간체 3(137 mg, 0.5 mmol, 1.6 eq.), $Pd_2(dba)_3$(18mg, 0.027mmol, 0.09eq), SPhos(18mg, 0.04mmol, 0.13eq) 및 t-BuOK(330mg, 3mmol, 10eq)를 첨가하고, 혼합물 100℃로 가열한 뒤 20시간 동안 N_2 하에서 저어주었다. 혼합물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 농축하여 수득한 미가공 오일을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 황색의 고형물의

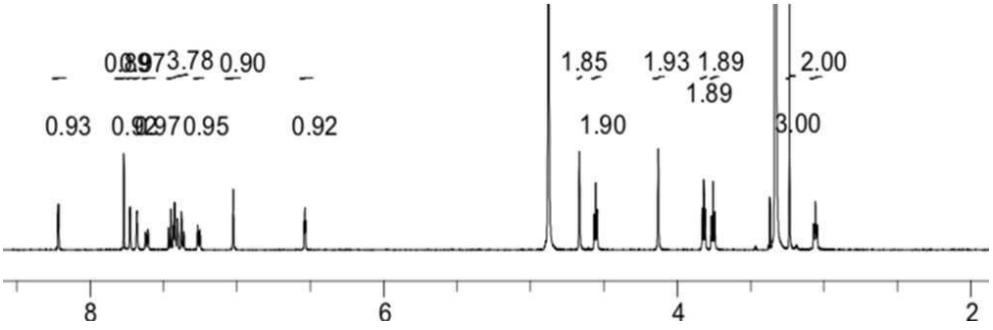
실시예 7 화합물(40mg, 27%)을 수득하였다. LC-MS: m/z = 498.2 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR(CD_3OD, 500MHz):

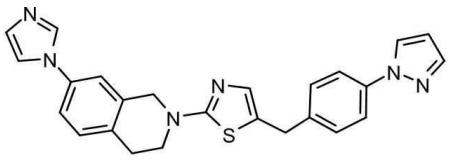
[0392] 



[0393] **실시예 8**

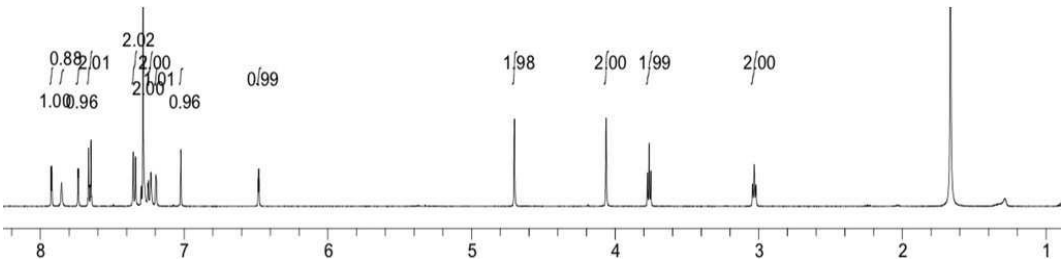
[0394] 1. 본 화합물은 실시예 7의 과정에 따라 중간체 3 대신 중간체 2 및 t-BuOK 5 eq.를 이용하여 황색의 고형물인 **실시예 8** 화합물(90 mg, 27 %)을 수득하였다. LC-MS: m/z = 498.2 $(M+1)^+$.^{1}HNMR(CD_3OD,500MHz):

[0395] 

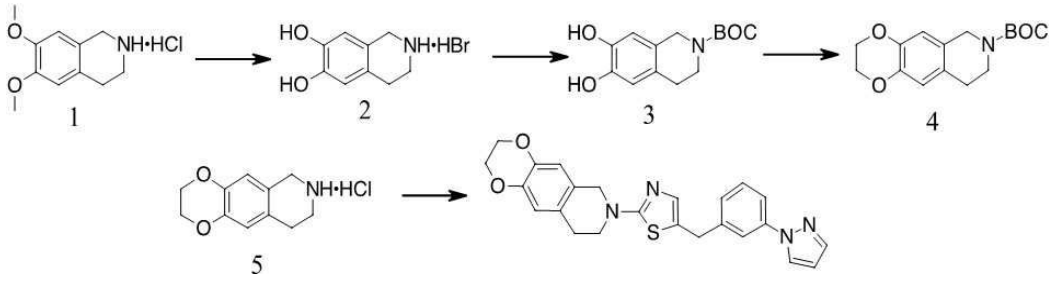


[0396] **실시예 9**

[0397] 1. 본 화합물은 실시예 7의 과정에 따라 중간체 11 대신 중간체 12, 1 eq.의 중간체 3, 0.06 eq.의 $Pd_2(dba)_3$, 0.07eq.의 SPhos 및 2.4eq.의 t-BuOK를 이용하여 황색의 고형물인 **실시예 9** 화합물(100mg, 45.6 %)을 수득하였다. LC-MS: m/z = 439.2 $(M+1)^+$.^{1}HNMR($CDCl_3$,500MHz):

[0398] 

[0399] **실시예 10**



[0400]

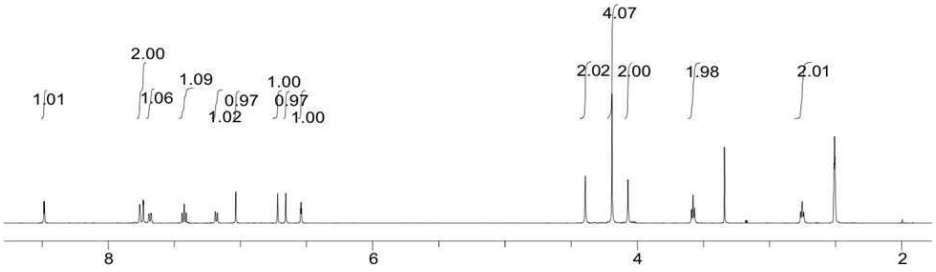
[0401] 1. HOAC(15 mL)에 용해된 45% HBr 내의 1(Sigma-Aldrich, 2.03 g, 8.86 mmol) 혼합물을 110℃로 가열하고 5시간 동안 저어주었다. 상온으로 식힌 뒤 침전물을 여과하여 백색의 고형물인 2(1.92 g, 88%)를 얻었다.

[0402] 2. THF (20 mL) 내 BOC_2O(1.88 g, 8.61 mmol) 및 TEA(2.8 mL, 16.45 mmol)를 2의 물(6 mL) 현탁액(1.92 g, 7.83 mmol)에 적상첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 저어주었다. 농축 후, 잔여물을 EtOAc에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기 혼합물을 Na_2SO_4에서 건조하고 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3(1.8 g, 86.9%)을 수득하였다.

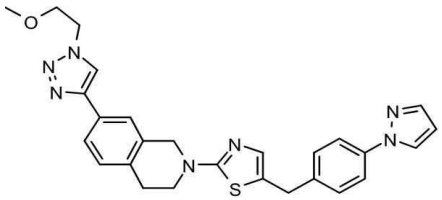
[0403] 3. 디옥산 (20 mL) 내 용액 3(0.4 g, 1.5 mmol)에 1,2-디브로모에탄 (0.31 g, 1.66 mmol), 2 N aq. NaOH(5 mL, 10 mmol) 및 TBAB(20 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열 후 밤새 저어주었다. 반응물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4에서 건조하고 여과 및 농축하여 4(210 mg, 47.8%)를 수득하였다.

[0404] 4. DCM(20 mL) 내 용액 4(210 mg, 0.72 mmol)에 4M HCl/디옥산(3 mL, 12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 저어주고 농축하여 5(150 mg, 92%)를 수득하였다.

[0405] 5. DCM(10 mL) 내 용액 5(137 mg, 0.6 mmol)에 중간체 2(170 mg, 0.62 mmol), $Pd_2(dba)_3$(55 mg, 0.06 mmol), SPhos (50 mg, 0.12 mmol) 및 t-KOBu(135 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 N_2 하에서 20시간 동안 저어주었다. 혼합물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 농축하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물의 **실시예 10** 화합물(80 mg, 30%)을 수득하였다. m/z = 431.1 $(M+H)^+$. ^{1}HNMR(CD_3OD, 500MHz):



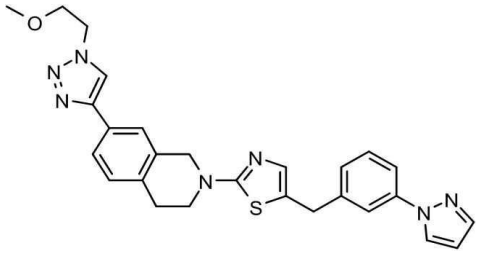
[0406]



[0407] **실시예 11**

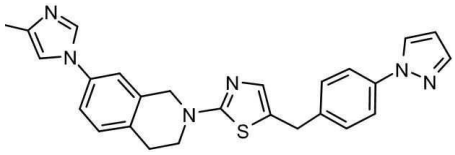
[0408] 1. 본 화합물은 실시예 7의 과정에 따라 중간체 11 대신 중간체 14, 1 eq.의 중간체 3, 0.09 eq.의 $Pd_2(dba)_3$, 0.16eq.의 SPhos 및 3eq.의 t-BuOK를 이용하여 백색의 고형물인 **실시예 11** 화합물(75.9 mg, 35%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.92 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.26 (3H, s), 3.67 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.77 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.04 (2H, s), 4.56 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.60 (2H, s), 6.52-6.53 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65-7.67 (1H, m), 7.70-7.72

(2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.48 (1H, s). MS 계산값.: 497.2; MS 측정값: 498.2 $[M + H]^+$.



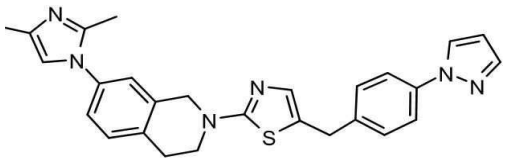
[0409] **실시예 12**

[0410] 1. 본 화합물은 실시예 7의 과정에 따라 중간체 11 대신 중간체 14, 중간체 3 대신 1 eq.의 중간체 2, 0.09 eq.의 $Pd_2(dba)_3$, 0.18 eq.의 SPhos 및 3eq.의 t-BuOK를 이용하여 백색의 고형물인 **실시예 12** 화합물(51.5 mg, 23%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ2.91(2H, t, J = 6.0 Hz), 3.26 (3H, s), 3.67(2H, t, J = 6.0 Hz), 3.77(2H, t, J = 5.2 Hz), 4.08(2H, s), 4.56(2H, t, J = 5.2 Hz), 4.59(2H, s), 6.54(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, S), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.65-7.77 (5H,m), 8.48-8.49 (2H, m). MS 계산값.: 497.2; MS 측정값: 498.2 $[M + H]^+$.



[0411] **실시예 13**

[0412] 1. 본 화합물은 실시예 7의 과정에 따라 중간체 11 대신 중간체 15, 1 eq.의 중간체 3, 0.09 eq.의 $Pd_2(dba)_3$, 0.2 eq.의 SPhos 및 2.8 eq.의 t-BuOK를 이용하여 백색의 고형물인 **실시예 13** 화합물(33.4 mg, 15% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ2.15 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.04 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35-7.43 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS 계산값.:452.2; MS 측정값: 453.2 $[M + H]^+$.



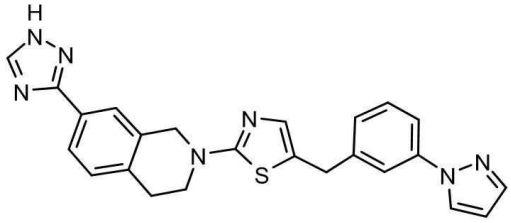
[0413] **실시예 14**

[0414] 1. 건조 디옥산(4.00 mL) 내 중간체 1(100 mg, 0.38 mmol), 중간체 3(115 mg, 0.42 mmol), $Pd_2(dba)_3$(36.6mg, 0.04mmol), SPhos(32.9mg, 0.08mmol) 및 t-BuOK(128mg, 1.14mmol)의 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 저어주었다. 반응 종료시 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하고 농축하여 수득한 미가공 생성물을 prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 14** 화합물(33.5 mg, 19% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ2.08 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.67 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.04 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8.0, 2.0 Hz), 7.30-7.32 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS 계산값.: 466.2; MS 측정값: 467.2 $[M + H]^+$.

[0415] **실시예 14의 다른 제조방법**

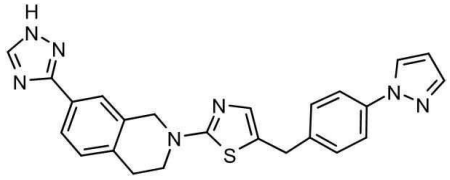
[0416] 1. DMSO (500 mL) 내 중간체 1 용액(25 g, 110 mmol)에 중간체 3(40 g, 145 mmol) 및 K_2CO_3(45.54g, 330mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 N_2로 3회 정화하고 140℃에서 2시간 동안 저어준 뒤 상온으로 식히고, EA로 희석

후, 여과 및 농축하고 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 수득한 생성물을 EtOAc로 재결정화시켜 회백색의의 고형물인 **실시예 14** 화합물(21.8 g, 42.5% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{27}H_{26}N_6S$의 계산된 질량값 466.61, m/z 측정값 466.8[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.95 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.09 (s, 3H).



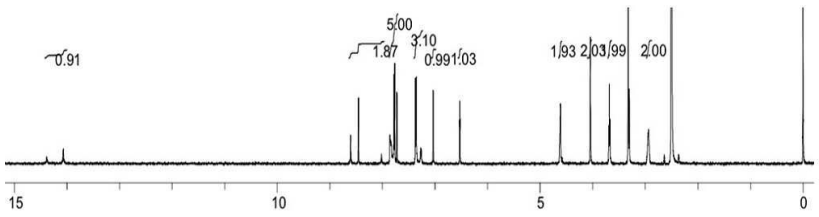
[0417] **실시예 15**

[0418] **1.** 중간체 16(130 mg, 0.31 mmol) 및 DMF-DMA(10 mL)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 EtOH(10 mL) 및 N_2H_4*H_2O(2mL)의 혼합물에 용해시키고, 생성된 혼합물을 상온에서 0.5시간 동안 저어주었다. 혼합물을 물로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조 후 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 15** 화합물(11.0 mg, 8% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.92-2.94 (2H, m), 3.68 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.08 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.54 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.67-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.77 (1H, s), 7.81-7.84(2H, m), 8.49(1H, d, J=2.8 Hz), 8.58-8.62 (1H, m), 14.09-14.40 (1H, m). MS 계산값.: 439.2; MS 측정값: 440.1 [M + H]$^+$.

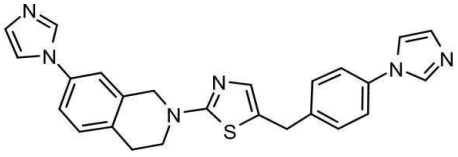


[0419] **실시예 16**

[0420] **1.** 실시예 15의 과정에 따라, 중간체 17(0.18 g, 0.43 mmol)을 백색의 고형물인 **실시예 16** 화합물로(60 mg, 31%) 전환하였다. LC-MS: m/z = 440.2 (M+1)$^+$. ^{1}HNMR(DMSO-d_6, 500 MHz):

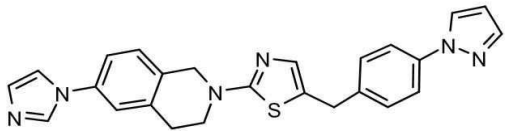


[0421]



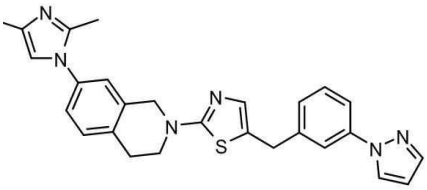
[0422] **실시예 17**

[0423] **1.** 실시예 1의 과정에 따라, 중간체 18 및 중간체 12을 반응시켜 19.6 mg의 **실시예 17** 화합물을 수득하였다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ: 3.0-3.1(m, 2H), 3.7-3.8(m, 2H), 4.1(m, 2H), 4.7-4.8(s, 2H), 7.0-7.1 (s, 1H), 7.2-7.5(m, 14H), 7.8-7.9(s, 2H). LC-MS: m/z = 439.4(M+1)$^+$.

[0424] 

실시예 18

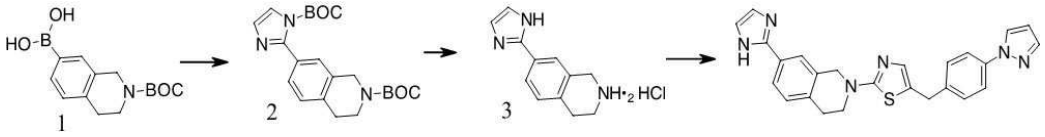
[0425] **1.** 실시예 1의 과정에 따라, 300 mg의 중간체 3 및 350 mg의 중간체 13을 **실시예 18** 화합물(24.62 mg)로 전환하였다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ:3.0-3.1(m, 2H), 3.7-3.8(m, 2H), 4.0-4.1(m, 2H), 4.6-4.7(s, 2H), 6.4-6.5(s, 1H), 6.9-7.0(s, 1H), 7.2(s, 1H), 7.3-7.4(d, 2H), 7.6-7.7(d, 1H), 7.7-7.8(s, 1H), 7.8-7.9(s, 1H), 7.9-8.0(s, 1H). LC-MS: m/z = 439.3(M+1)$^+$.

[0426] 

실시예 19

[0427] **1.** 실시예 7의 과정에 따라 중간체 11 대신 중간체 1, 중간체 3 대신 1.2 eq.의 중간체 2, 0.11 eq.의 $Pd_2(dba)_3$, 0.22 eq.의 SPhos 및 3eq.의 t-BuOK를 사용하여 백색의 고형물인 **실시예 19** 화합물(33.5 mg, 20% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.08 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.67 (2H, t, J = 2.0 Hz), 4.09 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.59 (2H, s), 6.54 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.91 (1H, s), 7.06-7.07 (1H, m), 7.20 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.29-7.35 (2H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.76 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 2.8 Hz). MS 계산값.: 466.2; MS 측정값: 467.3 [M + H]$^+$.

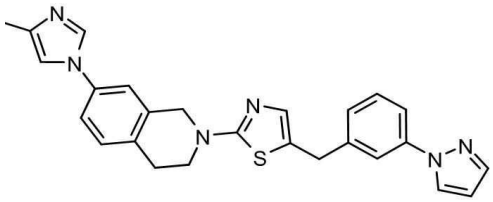
[0428] **실시예 20**

[0429] 

[0430] **1.** **1**(PCT Int. Appl.(2008), WO2008079277A, 4g, 14 mmol), tert-부틸 2-브로모-1H-이미다졸-1-카복실레이트(FCH기, 1.8g, 7 mmol), 톨루엔 (20 mL) 내 NaOH(3 mL, 1.5 M) 및 에탄올(2 mL)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(0.084g, 0.14mmol)를 N_2 하에서 첨가하고 생성된 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물을 처리한 뒤 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고, 무수성 Na_2SO_4에서 건조하고 여과 및 농축하여 미가공 오일을 수득하였다. 미가공 산물을 재결정으로 정제하여 2(1.1 g, 38 %)를 얻었다.

[0431] **2.** HCl/Et_2O(3M, 20ml) 내 2(1.1 g, 2.76 mmol)의 혼합물을 상온에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 Et_2O로 세척하여 3(0.4 g , 80 %)을 얻었다.

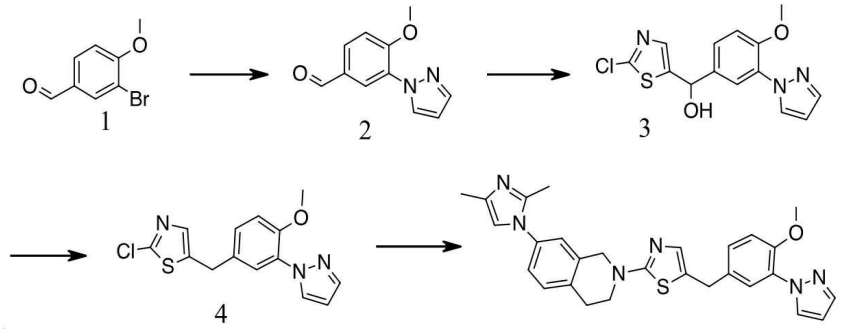
[0432] **3.** DMSO (5 mL) 내 3(0.3 g, 1.6 mmol)의 혼합물에 중간체 3(0.3 g, 1.1 mmol) 및 K_2CO_3(0.3g, 2.2mmol)를 첨가하고 혼합물을 140℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물을 처리한 뒤 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고, 무수성 Na_2SO_4에서 건조하고 여과 및 농축하여 수득한 미가공 오일을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 **실시예 20** 화합물(15 mg)을 수득하였다. ^{1}HNMR($CDCl_3$, 300MHz) δ: 2.9-3.1(m, 2H), 3.7-3.8(m, 2H), 4.0-4.1(m, 2H), 4.6-4.7(s, 2H), 6.4-6.5(s, 1H), 6.9-7.0(s, 1H), 7.1-7.2(m, 3H), 7.6-7.8(m, 4H), 7.9-8.0(s, 1H). LC-MS: m/z = 439.4(M+23)$^+$



[0433] **실시예 21**

[0434] **1.** NMP(5mL) 내 중간체 4(190 mg, 0.42 mmol), 4-메틸-1H-이미다졸 (104 mg, 1.26 mmol), (S,S)-N,N′ -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산 (12 mg, 0.08 mmol), t-BuOK(141mg, 1.26mmol) 및 CuI(40mg, 0.21mmol)의 혼합물을 140℃에서 밤새 N_2 하에서 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, MeOH로 희석한 뒤 여과하고 여과물을 농축한 다음 Prep-HPLC으로 정제하여 황백색의 고형물인 **실시예 21** 화합물(20 mg, 10.5% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_6S$의 계산된 질량값 452.58, m/z 측정값 452.8$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 2H).

[0435] **실시예 22**



[0436]

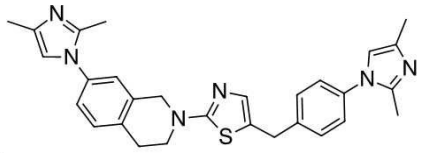
[0437] **1.** DMF (30 mL) 내 용액 1(4.50 g, 20.93 mmol)에 (R,R)-N,N′ -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산(0.30 g, 2.09 mmol), 1H-피라졸(1.42 g, 20.93 mmol), CuI(0.40 g, 2.09 mmol) 및 K_2CO_3(5.75g, 41.7mmol)를 첨가하고 150℃에서 18시간 동안 반응 혼합물을 저어주었다. 반응물을 상온으로 식히고, 얼음물에 부은 뒤, CH_2Cl_2로 추출하고 Na_2SO_4에서 건조하였다. 합쳐진 유기 추출물을 감압 하에서 농축하고 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색의 고형물인 2(1.80 g, 42.6 % 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{20}H_{18}BrN_3OS$의 계산된 질량값 202.21, m/z 측정값 202.7$[M+H]^+$.

[0438] **2.** 건조 THF (40 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(1.07 g, 8.9 mmol)에 -78℃에서 n-BuLi(2.4M, 4.0mL, 9.6mmol)를 적상첨가하였다. 1시간 뒤, THF (40 mL) 내 2 용액(1.80 g, 8.9mmol)을 적상첨가하고 반응물을 천천히 상온으로 덥혔다. 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출한 뒤 합쳐진 유기 추출물 을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조한 후 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 3(1.4 g, 48.9% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{10}H_7BrClNOS$의 계산된 질량값 321.78, m/z 측정값 322.4$[M+H]^+$.

[0439] **3.** TES (5 mL) 내 3(1.40 g, 4.35 mmol) 및 TFA(15mL)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 sat. aq. $NaHCO_3$로 세척한 뒤 CH_2Cl_2로 추출하고 Na_2SO_4에서 건조시켰다. 유기 추출물 을 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 4(1.2 g, 90.2 % 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{10}H_7BrClNS$의 계산된 질량값 305.78, m/z 측정값 306.2$[M+H]^+$.

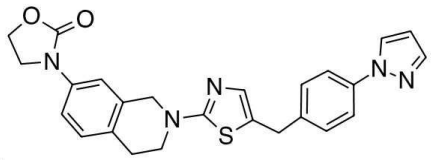
[0440] **4.** 1,4-디옥산 (30 mL) 내 4 용액(0.2 g, 0.65 mmol)에 중간체 1(0.148 g, 0.65 mmol) 및 K_2CO_3(0.27g, 1.95mmol)를 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 5시간 동안 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 얼음물에

부은 뒤, CH_2Cl_2로 추출한 다음 합쳐진 유기 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조 후 여과 및 감압 농축하였다. 생성된 잔여물을 Prep-HPLC로 정제하여 황색의 고형물인 **실시예 22** 화합물(18.5 mg, 5.7 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{28}N_6OS$의 계산된 질량값 496.63, m/z 측정값 496.7[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).



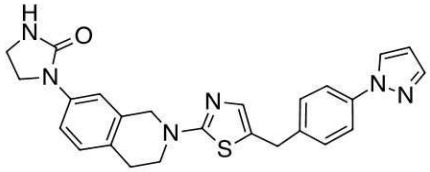
[0441] **실시예 23**

[0442] 1. 실시예 1의 과정에 따라, 중간체 19(225 mg) 및 중간체 1(202 mg)을 백색의 고형물인 **실시예 23** 화합물로 전환하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{30}N_6S$의 계산된 질량값 494.66, m/z 측정값 494.8[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.44 (s, 4H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 2.19 (s, 6H).



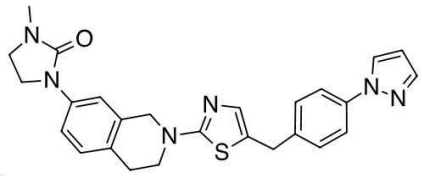
[0443] **실시예 24**

[0444] 1. 본 화합물은 실시예 21의 과정에 따라 중간체 4 대신 중간체 5(100 mg), 4-메틸-1H-이미다졸 대신 옥사졸리딘-2-온(1.15 eq.), t-BuOK (3 eq.), CuI(0.6 eq), (S,S)-N,N′ -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산(0.2 eq)을 이용하여 황색의 고형물인 **실시예 24** 화합물(40 mg, 14.8 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{23}N_5O_2S$의 계산된 질량값 457.55, m/z 측정값 457.7[M+H]$^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H).



[0445] **실시예 25**

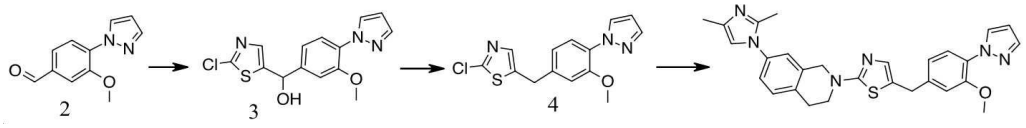
[0446] 1. 본 화합물은 실시예 21의 과정에 따라 중간체 4 대신 중간체 5(200 mg), 4-메틸-1H-이미다졸 대신 이미다졸리딘-2-온(1 eq.), t-BuOK (3 eq.), CuI (0.5 eq), (S,S)-N,N′ -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산(0.2 eq)을 이용하여 황색의 고형물인 **실시예 25** 화합물(30 mg, 14.8 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{24}N_6OS$의 계산된 질량값 456.56, m/z 측정값 456.8[M+H]$^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.0 Hz, 2H).



[0447] **실시예 26**

[0448] **1.** 디옥산(10mL) 내 중간체 5(100 mg, 0.22 mmol), 1-메틸이미다졸리딘-2-온(66 mg, 0.66 mmol), $(Pd_2(dba)_3)$(100mg, 0.11mmol), t-BuOK(74mg, 0.66mmol) 및 SPhos(44mg, 0.11mmol)의 혼합물을 질소대기 하에서 16시간 동안 100℃에서 저어주었다. 감압 하에서 용매를 제거하고 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 황색의 고형물인 **실시예 26** 화합물(50 mg, 48.1 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{26}N_6OS$의 계산된 질량값 470.59, m/z 측정값 470.8$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm8.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H).

[0449] **실시예 27**

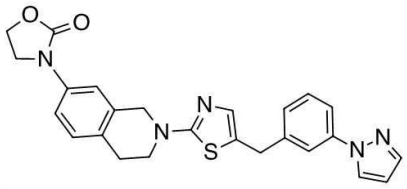
[0450] 

[0451] **1.** DMF(30mL) 내 4-플루오로-3-메톡시-벤즈알데히드(5.0 g, 32.4 mmol), 1H-피라졸(3.3 g, 48.6 mmol), K_2CO_3(6.8g, 48.6mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 20시간 동안 120℃에서 저어주었다. 이후 상온으로 식히고, 얼음물을 첨가한 뒤 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조한 뒤 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 컬럼실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색의 고형물인 2(3.0 g, 53.4 % 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{11}H_{10}N_2O_2$의 계산된 질량값 202.21, m/z 측정값 202.9$[M+H]^+$.

[0452] **2.** 건조 THF(100 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(3.0 g, 25.1 mmol)에 -78℃에서 n-BuLi(11.3mL, 2.4M, 27.2mmol)를 적상첨가하고 같은 온도에서 1시간 동안 저어주었다. 용액 2(4.2 g, 20.9 mmol)를 -78℃에서 적상첨가하고 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥혔다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하고 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 브린으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조 후 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 컬럼실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색의 고형물인 3(5.6 g, 83.8 % 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{14}H_{12}ClN_3O_2S$의 계산된 질량값 321.78, m/z 측정값 321.8$[M+H]^+$.

[0453] **3.** TFA (20 mL) 내 3의 RT 용액 (5.6 g, 17.4 mmol)에 TES(11.4 g, 69.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하면서 1시간 동안 저어주었다. 혼합물을 증발시키고, 얼음물을 첨가한 후 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조 후 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 컬럼실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 투명한 액상의 4(4.8 g, 90.2 % 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{14}H_{12}ClN_3OS$의 계산된 질량값 305.78, m/z 측정값 305.8$[M+H]^+$.

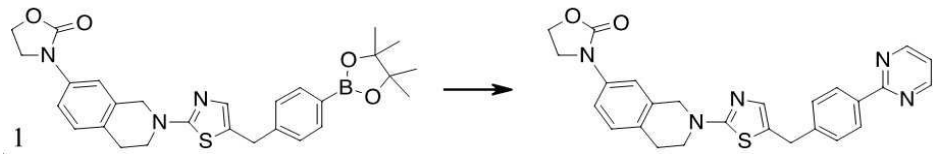
[0454] **4.** 실시예 1의 과정에 따라, 4(200 mg) 및 중간체 1(148 mg)을 백색의 고형물인 **실시예 27** 화합물(10 mg, 57.3 % 수율)로 전환하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{28}N_6OS$의 계산된 질량값 496.63, m/z 측정값 496.8$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).



[0455] **실시예 28**

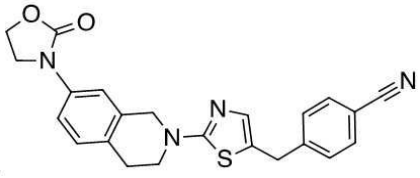
[0456] **1.** 실시예 1의 과정에 따라, 중간체 20 및 중간체 2를 반응시켜 백색의 고형물인 **실시예 28** 화합물(43.2 mg, 26.2 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{23}N_5O_2S$의 계산된 질량값 457.55, m/z 측정값 457.8[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J=5.6 Hz, 2H).

[0457] **실시예 29**

[0458] 

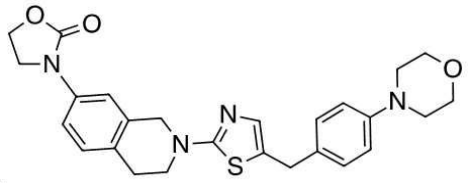
[0459] **1.** 건조 1,4-디옥산(20mL) 내 중간체 22(329 mg, 0.48 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-bi(1,3,2-디옥사보롤란)(203 mg, 0.8 mmol), Pd(dppf)Cl_2(102mg, 0.14mmol) 및 AcOK(206mg, 2.1mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 농축 후 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1(250 mg, 69.0%)을 수득하였다. $C_{28}H_{32}BN_3O4S$의 계산된 질량값 517.45, m/z 측정값 517.6[M+H]$^+$.

[0460] **2.** 1,4-디옥산(8 mL) 및 H_2O(2mL) 내 1(100 mg, 0.19 mmol) 및 2-클로로피리미딘(23 mg, 0.20 mmol) 혼합물에 K_2CO_3(80mg, 0.57mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(14mg, 0.02mmol)르 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 얼음물에 부은 뒤, EA로 추출하고, 합쳐진 유기상을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조한 다음 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 29** 화합물(9 mg, 10%)을 수득하였다. $C_{26}H_{23}N_5O_2S$의 계산된 질량값 469.16. m/z 측정값 469.7[M+H]$^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ ppm8.90(d, J= 4.8 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 - 7.32 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H).



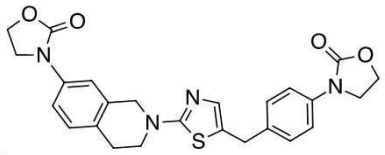
[0461] **실시예 30**

[0462] **1.** DMI (6 mL) 내 중간체 22 용액(180 mg, 0.38 mmol)에 CuCN(70 mg, 0.78 mmol) 및 CuI(90 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 190℃로 1시간 동안 초단파로 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물에 부은 뒤 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 Na_2SO_4에서 건조하고 여과 후 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔여물을 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물의 **실시예 30** 화합물(11 mg, 7%)을 수득하였다. $C_{23}H_{20}N_4O_2S$의 계산된 질량값 416.5, m/z 측정값 416.8[M+H]$^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm7.78(d, J=8.1Hz, 2H), 7.46(d, J=8.1Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.20(d, J=8.5Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 4.55(s, 2H), 4.46-4.41(m, 2H), 4.11(s, 2H), 4.06-4.01(m, 2H), 3.65(t, J=5.9Hz, 2H), 2.86(t, J=5.8Hz, 2H).



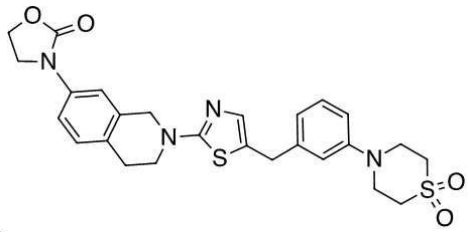
[0463] **실시예 31**

[0464] 1. 1,4-디옥산(15mL) 내 중간체 22(240 mg, 0.5 mmol), 모르폴린 (131 mg, 1.5 mmol), $Pd_2(dba)_3$(229mg, 0.25mmol), SPhos(103mg, 0.25mmol) 및 K_2CO_3(207mg, 1.5mmol) 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물에 부은 뒤 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 Na_2SO_4에서 건조하고 여과 후 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔여물을 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 실시예 31 화합물(10 mg, 4.2%)을 수득하였다. $C_{26}H_{28}N_4O_3S$의 계산된 질량값 476.6, m/z 측정값 476.8$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm7.45(d, J=9.9Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.19(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4Hz, 2H), 6.95(s, 1H), 6.87(d, J=8.5Hz, 2H), 4.53(s, 2H), 4.48-4.34(m, 2H), 4.12-3.95(m, 2H), 3.88(s, 2H), 3.75-3.67(m, 4H), 3.64(t, J=5.8Hz, 2H), 3.08-3.01(m, 4H), 2.87(d, J=5.9Hz, 2H).



[0465] **실시예 32**

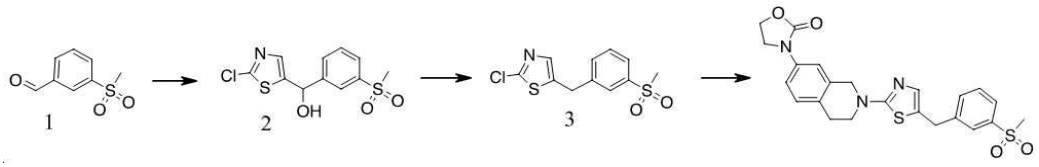
[0466] 1. 실시예 31의 과정에 따라 K_2CO_3 대신 t-BuOK (170 mg)를 사용하여 중간체 22(240 mg) 및 옥사졸리딘-2-온(170 mg)을 백색의 고형물의 **실시예 32** 화합물(10 mg, 4%)로 전환하였다. $C_{25}H_{24}N_4O_4S$의 계산된 질량값 476.55, m/z 측정값 476.7$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ ppm 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 4.04 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H).



[0467] **실시예 33**

[0468] 1. 실시예 31의 과정에 따라 K_2CO_3 대신 Cs_2CO_3(488mg)를 사용하여 중간체 21(220 mg) 및 티오모르폴린 1,1-디옥사이드(270 mg)를 백색의 고형물인 **실시예 33** 화합물(7.8 mg, 2.9%)로 전환하였다. $C_{26}H_{28}N_4O_4S_2$의 계산된 질량값 524.65, m/z 측정값 524.7 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm7.38(d, J=8.8Hz, 2H), 7.25(d, J=7.8Hz, 1H), 7.19(d, J=8.4Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.87-6.77(m, 3H), 4.64(s, 2H), 4.51(dd, J=8.8, 7.0Hz, 2H), 4.16(t, J=8.0Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 3.85(t, J=5.2Hz, 4H), 3.76(t, J=5.8Hz, 2H), 3.11(t, J=5.0Hz, 4H), 2.96(t, J=5.8Hz, 2H).

[0469] **실시예 34**



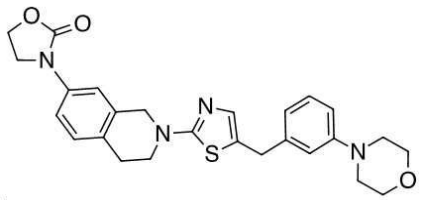
[0470]

[0471] 1. 건조 THF (50 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(0.72 g, 6.00 mmol)에 -78℃ N_2 하에서 n-BuLi(2.4M,

2.5mL, 6mmol)를 적상첨가하였다. 0.5시간 뒤 건조 THF(5 mL) 내 용액 1(1.00 g, 5.43 mmol)을 적상첨가하고, 반응물을 천천히 상온으로 덥혔다. 반응물을 포화된 NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하고 여과 후 여과물을 농축시켜 수득한 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 2(0.60 g, 36% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{11}H_{10}ClNO_3S_2$의 계산된 질량값 303.78, m/z 측정값 304.1$[M+H]^+$.

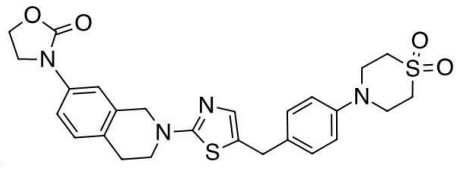
[0472] **2.** TES(3 mL) 내 2(600 mg, 1.97 mmol) 및 TFA(10mL)를 60℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 포화된 $NaHCO_3$, DCM으로 추출하고 합쳐진 유기 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조한 뒤 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일의 3(400 mg, 70.5 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{11}H_{10}ClNO_2S_2$의 계산된 질량값 287.78, m/z 측정값 288.0$[M+H]^+$.

[0473] **3.** 실시예 1의 과정에 따라, 중간체 20 (229 mg) 및 3(200 mg)을 황색의 고형물인 **실시예 34** 화합물(30 mg, 9.26% 수율)로 전환하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$의 계산된 질량값 469.57, m/z 측정값 469.7$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (301 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4..02 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (t, J = 5.1 Hz, 2H).



[0474] **실시예 35**

[0475] **1.** 실시예 31의 과정에 따라 K_2CO_3 대신 Cs_2CO_3(488mg)을 사용하여 중간체 21(235 mg) 및 모르폴린(130 mg)을 백색의 고형물인 **실시예 35** 화합물(10.6 mg, 4.4%)을 수득하였다. $C_{26}H_{28}N_4O_3S$의 계산된 질량값 476.60, m/z 측정값 476.8$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.45(d, J=6.0Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.23-7.12(m, 2H), 6.98(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.79(d, J=7.6Hz, 1H), 6.68(d, J=7.6Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 4.43(t, J=7.8Hz, 2H), 4.03(t, J=7.8Hz, 2H), 3.92(s, 2H), 3.72(t, J=4.6Hz, 4H), 3.64(t, J=6.0Hz, 2H), 3.08(t, J=4.6Hz, 4H), 2.86(t, J=5.8Hz, 2H).



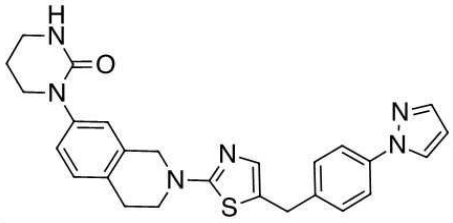
[0476] **실시예 36**

[0477] **1.** 실시예 31의 과정에 따라 K_2CO_3 대신 Cs_2CO_3(371mg)를 사용하여 중간체 22(180 mg) 및 티오모르폴린 1,1-디옥사이드(154 mg)를 백색의 고형물인 **실시예 36** 화합물(9 mg, 4%)로 전환하였다. $C_{26}H_{28}N_4O_4S_2$의 계산된 질량값 524.65, m/z 측정값 524.7$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(300MHz, DMSO-d6) δ ppm7.40(d, J=8.7Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.14(d, J=8.4Hz, 1H), 7.07(d, J=8.3Hz, 2H), 6.92(d, J=4.6Hz, 3H), 4.50(s, 2H), 4.39(t, J=7.8Hz, 2H), 3.99(t, J=7.8Hz, 2H), 3.85(s, 2H), 3.69(s, 4H), 3.60(t, J=5.7Hz, 2H), 3.07(s, 4H), 2.83(s, 2H).

[0478] **실시예 36의 다른 제조 방법**

[0479] **1.** 건조 1,4-디옥산(2.8L) 내 **중간체 22**(50 g, 0.106 mol), 티오모르폴린 1,1-디옥사이드(71.8 g, 0.531 mol), $Pd(OAc)_2$(12g, 0.053mol), SPhos(23.4g, 0.053mol) 및 Cs_2CO_3(43.3g, 0.133mol)의 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 N_2 하에서 저어주었다. 혼합물을 DCM:MeOH = 10:1(1L)로 희석하고 생성된 현탄액을 여과한 뒤 필터 케이크를 DCM:MeOH=10:1로 2회 세척 후 합쳐진 여과물을 농축하였다. 생성된 잔여물을 DCM:MeOH10:1(200mL)에 용해시키고, 혼합물을 환류하면서 30분 간 가열한 뒤 MeOH(300mL)를 첨가 후 혼합물을 환류하면서 20분 간 가열하였다.

현탄액을 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 농축하고 잔여물을 상술한 방법으로 4회 처리하였다. 4번째 여과 후, 합쳐진 여과물을 농축하여 수득한 오렌지색 고형물인 미가공 생성물을 MeCN(300mL)로 2회 슬러리화하여 백색의 고형물인 **실시예 36** 화합물(25.9 g, 46.4%)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{26}H_{28}N_4O_4S_2$의 계산된 질량값 524.65, m/z 측정값 524.8$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm7.45(dd, J=8.4,2.4,1H), 7.37(d, J=2.1,1H), 7.19(d, J=8.4,1H), 7.12(d, J=8.7,2H), 6.99-6.94(m, 3H), 4.54(s, 2H), 4.43(dd, J=8.9,7.1,2H), 4.03(dd, J=8.9,7.2,2H), 3.89(s, 2H), 3.76-3.70(m, 4H), 3.64(t, J=6.0,2H), 3.16-3.07(m, 4H), 2.86(t, J=5.9, 2H).



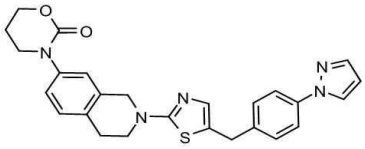
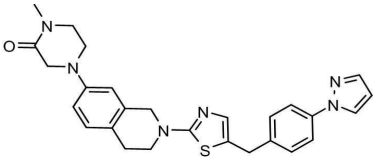
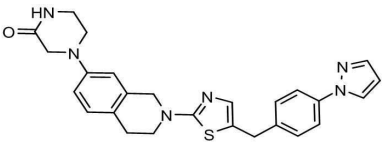
[0480] **실시예 37**

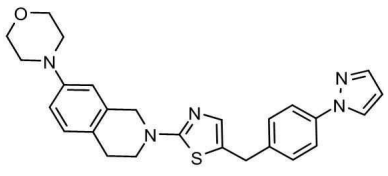
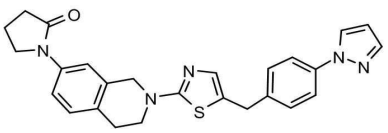
[0481] **1.** 1,4-디옥산(20mL) 내 **중간체 5**(225 mg, 0.50 mmol), 테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(150 mg, 1.50 mmol), $Pd_2(dba)_3$(92mg, 0.1mmol), SPhos(82mg, 0.2mmol) 및 t-BuOK(168mg, 1.5mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 냉각하고 물에 부은 뒤 DCM으로 추출하고, Na_2SO_4에서 건조한 뒤 여과하여 여과물을 농축하였다. 생성된 잔여물을 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 37** 화합물(3.4 mg, 1.4%)을 수득하였다. $C_{26}H_{26}N_6OS$의 계산된 질량값 470.60, m/z 측정값 470.8$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm8.20(d, J=2.8Hz, 1H), 7.72(d, J=1.6Hz, 2H), 7.70(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20(d, J=9.2Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 4.58(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.70(m, 1H), 3.40(t, J=5.8Hz, 4H), 2.97(t, J=5.8Hz, 2H), 2.1(t, J=6.0Hz, 2H).

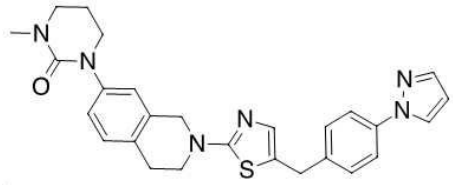
[0482] 하기 표 1에 나열된 화합물은 **실시예 37**에서 기술한 방법과 유사하게 제조되었다.

표 1

[0483]

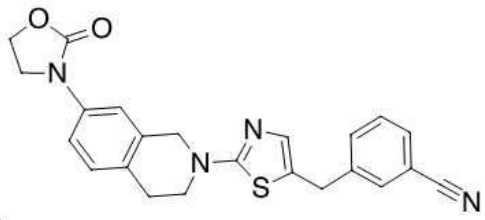
실시예	최종 산물	$[M+H]^+$	^{1}H NMR	수율
실시예 69		471.8	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.72 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.87 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.15-1.99(m, 2H).	3.9%
실시예 70		484.8	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.61 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.11 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (t, J=5.1 Hz, 2H).	9.6%
실시예 71		470.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.53 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.62 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.35-3.34 (m, 2H), 3.29 (d, J=2.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.0 Hz, 2H).	3.4%

실시예 72		457.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 6.53 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.72(t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.62(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.05(t, J= 4.8 Hz, 4H), 2.79(t, J=5.8 Hz, 2H).	4.7%
실시예 73		455.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H)), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.04(m, 2H).	39.6%



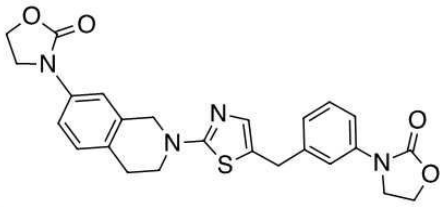
[0484] **실시예 38**

[0485] **1.** 건조 DMF(3 mL) 내 **실시예 37** 화합물(30 mg, 0.064 mmol)을 0℃로 냉각하고 NaH(24mg, 1mmol)를 첨가한 뒤 0.5시간 뒤 CH_3I를 첨가하였다. 반응물을 상온으로 덥히고 밤새 저어주었다. 혼합물을 물에 부은 뒤 DCM으로 추출하고 합쳐진 추출물을 Na_2SO_4에서 건조한 뒤 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 38** 화합물(10.06 mg, 34.22 %)을 수득하였다. $C_{27}H_{28}N_6OS$의 계산된 질량값 484.62, m/z 측정값 484.8$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ=7.92(d, J=2.1Hz, 1H), 7.74(d, J=1.5Hz, 1H), 7.66(d, J=8.5Hz, 2H), 7.34(d, J=8.5Hz, 2H), 7.13(s, 2H), 7.08(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.54-6.45(m, 1H), 4.61(s, 2H), 4.05(s, 2H), 3.75(d, J=5.8Hz, 2H), 3.71-3.64(m, 2H), 3.40(t, J=6.1Hz, 2H), 2.95(t, J=5.8Hz, 2H), 2.13(dt, J=11.9Hz, 6.0Hz, 2H).



[0486] **실시예 39**

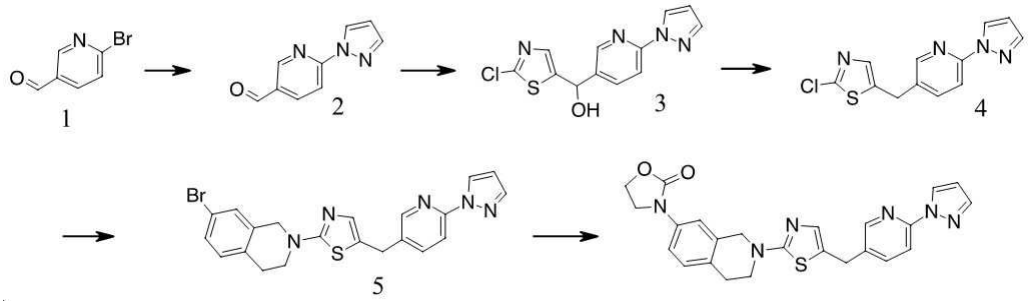
[0487] **1.** DMI (2 mL) 내 **중간체 21**(170 mg, 0.36 mmol), CuCN (39 mg, 0.72 mmol) 및 CuI(168 mg, 1.44 mmol)의 혼합물을 초단파에서 50분 동안 190℃로 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 여과한 뒤 고형물을 DCM/MeOH(10:1) 및 물로 세척한 뒤 수층을 DCM/MeOH(10:1)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조한 다음, 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 39** 화합물(8.5 mg, 5.7 % 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{23}H_{20}N_4O_2S$의 계산된 질량값 416.50, m/z 측정값 416.8$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm7.59-7.53(m, 2H), 7.50(d, J=7.9Hz, 1H), 7.45(d, J=7.8Hz, 1H), 7.42-7.37(m, 2H), 7.20(d, J=9.0Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 4.64(s, 2H), 4.51(dd, J=8.8Hz, 7.0Hz, 2H), 4.06(t, J=8.0Hz, 4H), 3.75(t, J=5.9Hz, 2H), 2.97(t, J=5.8Hz, 2H).



[0488] **실시예 40**

[0489] **1.** 실시예 31의 과정에 따라 K_2CO_3 대신 Cs_2CO_3(488mg)를 사용하여 중간체 21(235 mg) 및 옥사졸리딘-2-온(200 mg)을 백색의 고형물인 **실시예 40** 화합물(5 mg, 2%)로 전환하였다. $C_{25}H_{24}N_4O_4S$의 계산된 질량값 476.55, m/z 측정값 476.8[M+H]$^+$. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm7.47-7.39(m, 3H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.19(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(d, J=7.6Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 4.64(s, 2H), 4.53-4.48(m, 4H), 4.10-4.03(m, 6H), 3.75(t, J=5.6Hz, 2H), 2.96(t, J=5.8Hz, 2H).

[0490] **실시예 41**



[0491]

[0492] **1.** DMF (30 mL) 내 용액 1(2.00 g, 10.75 mmol)에 1H-피라졸 (1.10 g, 16.13 mmol) 및 K_2CO_3(4.46g, 32.25mmol)를 첨가하고 반응물을 100℃에서 18시간 동안 저어주었다. 반응물을 상온으로 식히고 얼음물에 부은 뒤, CH_2Cl_2로 추출하고 추출물을 Na_2SO_4에서 건조시켰다. 유기 추출물을 농축하여 잔기를 수득한 뒤 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색의 고형물인 2(1.00 g, 53.7 % 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_9H_7N_3O$의 계산된 질량값 173.18, m/z 측정값 173.8 [M+H]$^+$.

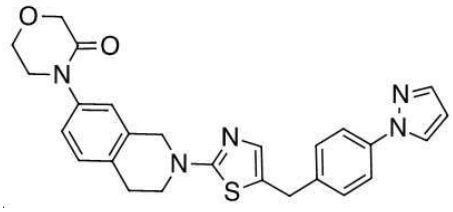
[0493] **2.** 건조 THF (50 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(762 mg, 6.35 mmol)에 n-BuLi(2.4M, 2.89mL)를 -78℃ N_2 하에서 적상 첨가하였다. 0.5시간 뒤, 건조 THF(10 mL) 내 용액 2(1.00 g, 5.77 mmol)를 적상첨가하고 반응물을 천천히 상온으로 덥혔다. 혼합물을 aq. NH_4Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출한 뒤 Na_2SO_4에서 추출물을 건조하였다. 유기 추출물을 농축하여 생성된 잔기를 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물의 3(800 mg, 47.36 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{12}H_9ClN_4OS$의 계산된 질량값 292.74, m/z 측정값 292.8[M+H]$^+$

[0494] **3.** 3(800 mg, 2.73 mmol), TES(5 mL) 및 TFA(15 mL)의 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 aq. $NaHCO_3$로 희석한 뒤 DCM으로 추출하고 추출물을 Na_2SO_4에서 건조하였다. 추출물을 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 4(400 mg, 52.9 % 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_{12}H_9ClN_4S$의 계산된 질량값 276.74, m/z 측정값 276.8[M+H]$^+$.

[0495] **4.** DMSO(10 mL) 내 용액 4(400 mg, 1.46 mmol)에 7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(Key Organics, 335 mg, 1.58 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.54g, 4.74mmol)를 첨가하였다. 반응물을 140℃에서 5시간 동안 저어주고 상온으로 냉각시킨 뒤 얼음물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 Na_2SO_4에서 건조하고 추출물을 감압 하에서 농축하여 생성된 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 5(300 mg, 45.42 % 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{21}H_{18}BrN_5S$의 계산된 질량값 452.37, m/z 측정값 452.8[M+H]$^+$.

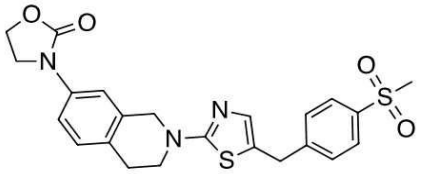
[0496] **5.** 건조 1,4-디옥산 내 5(300 mg, 0.45 mmol), 옥사졸리딘-2-온(136mg, 1.36 mmol), $Pd_2(dba)_3$(66mg, 0.09mmol), SPhos(92mg, 0.225mmol) 및 t-BuOK(162mg, 1.35mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 혼

합물을 냉각하고, 물에 부은 뒤 CH_2Cl_2로 추출하고 Na_2SO_4에서 건조한 다음 여과 및 농축하여 생성된 잔여물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 실시예 41 화합물(39.6 mg, 19.19%)을 수득하였다. $C_{24}H_{22}N_6O_2S$의 계산된 질량값 458.54, m/z 측정값 458.8$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.59(dd, J=2.8, 0.6Hz, 1H), 8.39(d, J=1.6Hz, 1H), 7.90-7.84(m, 2H), 7.82-7.79(m,1H), 7.45(dd, J=8.4Hz, 2.4,1H), 7.37(d, J=2.2Hz, 1H), 7.20(d, J=8.4Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.57(dd, J=2.5Hz, 1.7Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 4.43(dd, J=9.6Hz, 6.4Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 4.03(dd, J=8.4Hz, 7.0Hz, 2H), 3.65(t, J=6.0Hz, 2H), 2.87(t, J=6.0Hz, 2H).



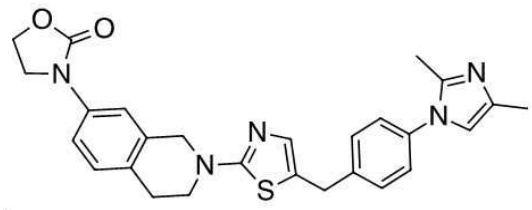
[0497] **실시예 42**

[0498] **1.** 건조 1,4-디옥산 (15 mL) 내 중간체 5 용액(225 mg, 0.50 mmol), 모르폴린-3-온(171 mg, 1.50 mmol) 용액에 K_2CO_3(209mg, 1.51mmol), CuI(10mg, 0.05mmol) 및 (S,S)-N,N′ -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산(8 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 150℃ 초단파에서 1.5시간 동안 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과 후 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔여물을 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 42** 화합물(20.8 mg, 5.6%)을 수득하였다. $C_{26}H_{25}N_5O_2S$의 계산된 질량값 471.58, m/z 측정값 471.8$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm8.45(d, J=2.4Hz, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H), 7.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.25(s, 1H), 7.21(s, 2H), 7.02(s, 1H), 6.53(t, J=2.2Hz, 1H), 4.55(s, 2H), 4.19(s, 2H), 4.04(s, 2H), 3.96(t, J=5.0Hz, 2H), 3.70(t, J=5.0Hz, 2H), 3.66(t, J=6.0Hz, 2H), 2.90(t, J=6.0Hz, 2H).



[0499] **실시예 43**

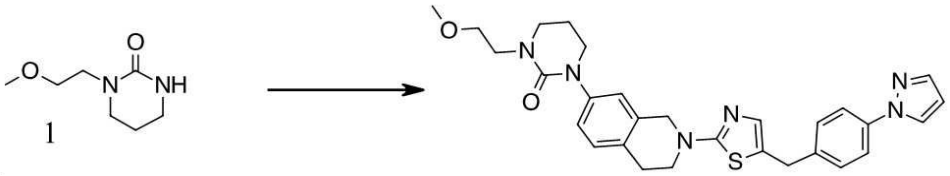
[0500] **1.** 실시예 1의 과정에 따라, 중간체 20 (357 mg) 및 중간체 31(270 mg)을 백색의 고형물인 **실시예 43** 화합물(55 mg, 13% 수율)로 전환하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$의 계산된 질량값 469.11, m/z 측정값 69.7$[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H).



[0501] **실시예 44**

[0502] **1.** 실시예의 과정에 따라 1, 중간체 20(227 mg) 및 중간체 19(200 mg)를 미가공 생성물로 전환 후 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 44** 화합물(12 mg, 4% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{27}H_{27}N_5O_2S$의 계산된 질량값 485.19. m/z 측정값 486.9$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 5H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.66(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0503] **실시예 45**

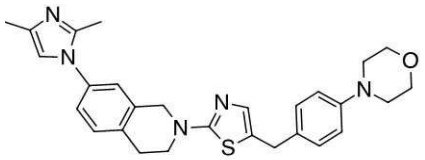


[0504]

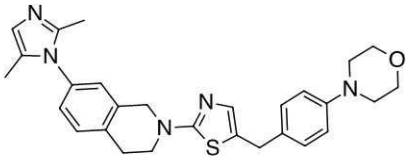
[0505] **1.** DMF(100 mL) 내 2-메톡시에탄-1-아민(1 g, 13.3 mmol) 혼합물에 3-클로로프로필 이소시아네이트(1.9g, 16 mmol)를 첨가하고, 이후 t-BuOK (2.23g, 20mmol)를 첨가 후 생성된 혼합물을 상온에서 16시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 1(630 mg, 30% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_7H_{14}N_2O_2S$의 계산된 질량값 158.20, m/z 측정값 159.0$[M+H]^+$.

[0506] **2.** 1,4-디옥산(8mL) 내 1(245 mg, 1.55 mmol), 중간체 5(140 mg, 0.31 mmol), t-BuONa(104mg, 1.1 mmol), $Pd(OAc)_2$(43mg, 0.19mmol) 및 SPhos(78mg, 0.19mmol)의 혼합물을 N_2로 3회 정화하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 저어준 뒤 상온으로 식히고, DCM/MeOH(10/1, 20mL)로 희석한 다음, 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물의 **실시예 45** 화합물(13 mg, 8% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{32}N_6O_2S$의 계산된 질량값 528.68, m/z 측정값 528.8$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 - 7.06 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 6H), 3.26 (s, 3H), 2.85 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 2H)

[0507] **실시예 46**



실시예 46

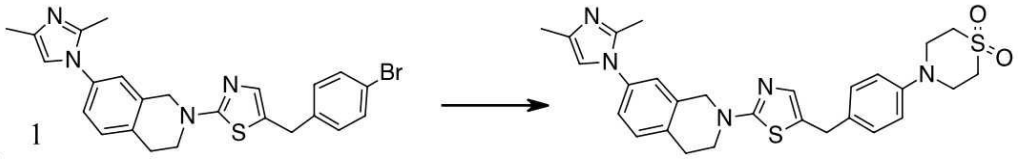


실시예 47

[0508]

[0509] **1.** DMSO(6mL) 내 중간체 1 (150 mg, 0.66 mmol), 중간체 24 (233 mg, 0.79 mmol) 및 K_2CO_3(273mg, 1.98mmol)의 혼합물을 비우고 N_2로 3회 채워준 뒤 130℃에서 3시간 동안 저어주었다. 혼합물을 상온으로 식히고 DCM/MeOH20/1(20mL)로 희석한 다음 여과 및 농축하고 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 수득한 미가공 산물을 SFC(chiralpak-IB, CO_2-EtOH(DEA))로 정제하여 백색의 고형물인 실시예 46 화합물(56.38 mg, 17.6% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5OS$의 계산된 질량값 485.65, m/z 측정값 485.9$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ ppm 7.32 -7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 4H), 3.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 4H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). 또한 황백색 고형의 **실시예 47** 화합물(15 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5OS$의 계산된 질량값 485.65, m/z 측정값 485.9$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ ppm 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 6H), 3.07 - 3.05 (m, 4H), 2.98 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

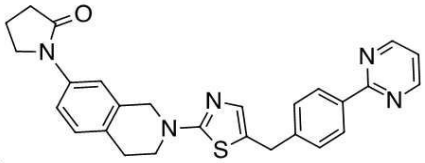
[0510] **실시예 48**

[0511] 

[0512] **1.** 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 중간체 1(280 mg) 및 중간체 6(403 mg)에서 전환된 미가공 생성물을 Combi-Flash로 정제하여 백색의 고형물인 1(380 mg, 66 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{24}H_{23}BrN_4S$의 계산된 질량값 479.4, m/z 측정값 479$[M+H]^+$.

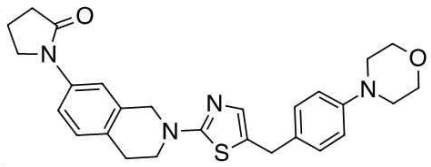
[0513] **2.** 톨루엔(10mL) 내 1(240 mg, 0.5 mmol), 티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (135 mg, 1 mmol), $Pd_2(dba)_3$(41mg, 0.05mmol), SPhos(20mg, 0.05mmol), t-BuOK(122mg, 1mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 냉각시키고 EA로 희석 후 물과 브린으로 세척하여 Na_2SO_4에서 건조한 뒤 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 48** 화합물(50 mg, 22 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{31}N_5O_2S_2$의 계산된 질량값 533.7, m/z 측정값 534$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.16(s, 1H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 2H), 6.97(d, J=7.4Hz, 3H), 6.92(s, 1H), 4.59(s, 2H), 3.90(s, 2H), 3.73(s,5H), 3.67(t, J=5.7Hz, 2H), 3.11(s, 4H), 2.94(t, J=5.5Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.08(s, 3H).

[0514] **실시예 49**



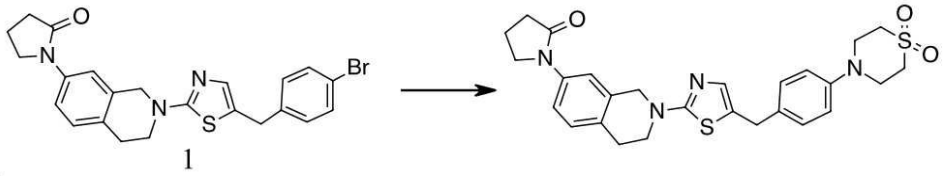
[0515] **1.** 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 중간체 25(200 mg) 및 중간체 26(266 mg)을 미가공 생성물로 전환하고 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 49** 화합물(82.6 mg, 19.20 %)을 수득하였다. $C_{27}H_{25}N_5OS$의 계산된 질량값 467.59, m/z 측정값 467.8$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm8.90(d, J=4.8Hz, 2H), 8.34(d, J=8.0Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.42(m, 4H), 7.17(d, J=8.4Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 4.54(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.80(t, J=7.0Hz, 2H), 3.65(t, J=5.8Hz, 2H), 2.86(t, J=5.4Hz, 2H), 2.47(d, J=7.8Hz, 2H), 2.05(dt, J=14.7Hz, 7.3Hz, 1H).

[0516] **실시예 50**



[0517] **1.** 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하고 K_2CO_3 대신 Cs_2CO_3(663mg)를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 중간체 25 (235 mg) 및 중간체 24(200 mg)를 미가공 생성물로 전환하고 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 50** 화합물(66.2 mg, 20.51 %)을 수득하였다. $C_{27}H_{30}N_4O_2S$의 계산된 질량값 474.62, m/z 측정값 474.8 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.17(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4Hz, 2H), 6.95(s, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 2H), 4.52(s, 2H), 3.88(s, 2H), 3.80(t, J=7.0Hz, 2H), 3.73(t, J=7.0Hz, 4H), 3.63(t, J=5.8Hz, 2H), 3.01(t, J=4.6Hz, 4H), 2.86(t, J=5.8Hz, 2H), 2.47(t, J=4.0Hz, 2H), 2.09-1.99(m, 2H).

[0518] **실시예 51**

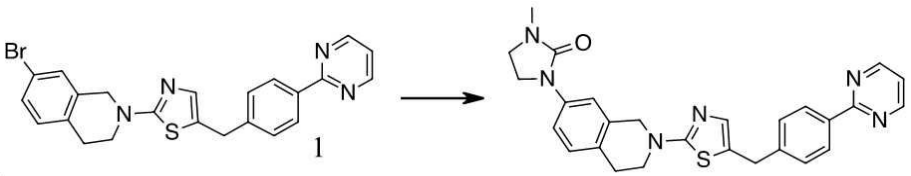


[0519] 1

[0520] **1.** 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 중간체 25(380 mg) 및 중간체 6(366 mg)를 미가공 생성물로 전환 후 combi-flash로 정제하여 백색의 고형물인 1(280 mg, 52 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{22}BrN_3OS$의 계산된 질량값 468.4, m/z 측정값 468$[M+H]^+$.

[0521] **2.** 톨루엔(10mL) 내 1(235 mg, 0.5 mmol), 티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (135 mg, 1 mmol), $Pd_2(dba)_3$(41mg, 0.05mmol), SPhos(20mg, 0.05mmol), t-BuOK(122mg, 1mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 냉각하고 EA로 희석한 다음, 물과 브린으로 세척 후 Na_2SO_4에서 건조하고 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 51** 화합물(110 mg, 42 % 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{27}H_{30}N_4O_3S_2$의 계산된 질량값 522.7, m/z 측정값 523$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm7.51(d, J=8.2Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.16(d, J=8.3Hz, 1H), 7.11(d, J=8.2Hz, 2H), 6.99-6.93(m, J=4.9Hz, 3H), 4.52(s, 2H), 3.89(s, 2H), 3.80(t, J=6.9Hz, 2H), 3.72(s , 4H), 3.66-3.59(m, 2H), 3.10(s, 4H), 2.85(t, J=5.6Hz, 2H), 2.47(d, J=8.0Hz, 2H), 2.07-1.99(m, 2H).

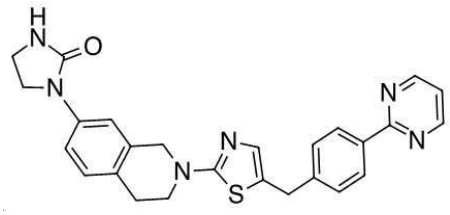
[0522] **실시예 52**



[0523] 1

[0524] **1.** 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 중간체 26(300 mg) 및 7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 하이드로클로라이드(Key Organics, 270 mg)로부터 전환된 미가공 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 1(380 mg 78.7% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{23}H_{19}BrN_4S$의 계산된 질량값 463.40, m/z 측정값 462.8$[M+H]^+$.

[0525] **2.** 건조 1,4-디옥산(21mL) 내 1(150 mg, 0.324 mmol), 1-메틸이미다졸리딘-2-온(162mg, 1.62 mmol), $Pd_2(dba)_3$(148mg, 0.162mmol), SPhos(67mg, 0.162mmol) 및 t-BuOK(109mg, 0.972mol)를 100℃에서 6시간 동안 저어주었다. 혼합물을 DCM:MeOH=10:1로 희석하고 여과 후 필터 케이크를 DCM:MeOH=10:1로 2회 세척하였다. 합쳐진 여과물을 농축하고 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제한 뒤 수득물을 다시 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 52** 화합물(69 mg, 44.2%, 99.1% purity 214 nm)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{27}H_{26}N_6OS$의 계산된 질량값 482.61, m/z 측정값 482.8$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm8.90(d, J=4.6,2H), 8.34(d, J=7.6, 2H), 7.48(d, J=8.2, 1H), 7.42(dd, J=14.3, 6.4, 3H), 7.33(s, 1H), 7.11(d, J=8.4, 1H), 7.04(s, 1H), 4.52(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.74(t, J=7.9, 2H), 3.64(t, J=5.8, 2H), 3.42(t, J=7.7, 2H), 2.83(t, J=5.5, 2H), 2.75(s, 3H).

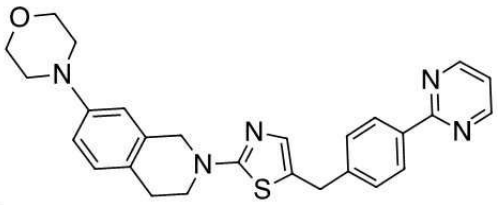


[0526] **실시예 53**

[0527] **1.** 실시예 52의 단계 1의 생성물(150 mg, 0.324 mmol) 및 이미다졸리딘-2-온(139 mg, 1.62 mmol)의 혼합물에

실시예 52의 단계 2와 동일한 처리를 하여 생성된 미가공 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 결과물을 PE:헥산=1:1을 이용하여 슬러리화함으로써 백색의 고형물인 **실시예 53** 화합물(54.3 mg, 35.8 %, 99.8% 순도 214 nm)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{26}H_{24}N_6OS$의 계산된 질량값 468.58, m/z 측정값 468.8[M+H]$^+$.

^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm8.90(d, J=4.8, 2H), 8.34(d, J=8.0, 2H), 7.43(dd, J=16.4, 8.5, 4H), 7.34(s, 1H), 7.10(d, J=8.4, 1H), 7.05(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.52(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.82(t, J=5.8 ,2H), 3.64(t, J=5.8, 2H), 3.43-3.36(m, 4H), 2.84(t, J=5.7, 2H).

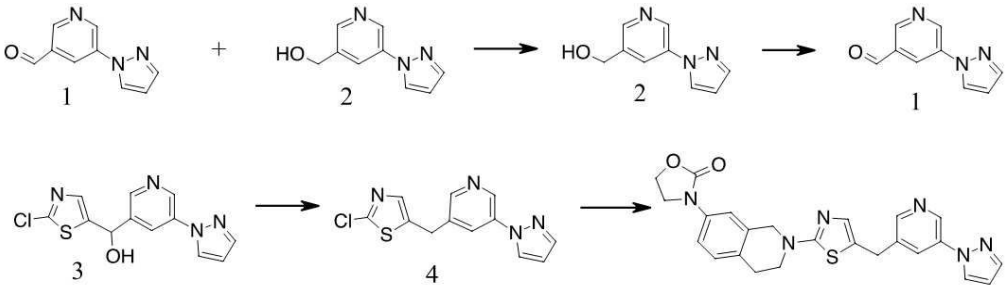


[0528] **실시예 54**

[0529] 1. 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 중간체 26(170 mg) 및 중간체 27(224 mg)을 미가공 생성물로 전환 후 이를 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 54** 화합물(64.7 mg, 23.35 %)을 수득하였다. $C_{27}H_{27}N_5OS$의 계산된 질량값 469.61, m/z 측정값 469.8[M+H]$^+$,

^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm8.90(d, J=4.8Hz, 2H), 8.34(d, J=7.6Hz, 2H), 7.51-7.36(m, 3H), 7.10-6.98(m, 2H), 6.86-6.75(m, 2H), 4.49(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.72(t, J=4.4Hz, 2H), 3.61(t, J=5.6Hz, 2H), 3.05(t, J=4.8Hz, 4H), 2.79(t, J=5.8Hz, 2H).

[0530] **실시예 55**



[0531]

[0532] 1. DMF(40mL) 내 5-브로모니코틴알데히드(2g, 10.8 mmol), 1H-피라졸(1.46g, 21.5 mmol), CuI(1.03g, 5.4 mmol), (S,S)-N,N′ -디메틸-1,2-디아미노사이클로헥산(307mg, 2.16mmol) 및 Cs_2CO_3(10.6g, 32.4mmol)의 혼합물을 N_2로 3회 정화 후 혼합물을 120℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, EtOAc로 희석한 뒤, 여과 후 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 갈색의 고형의 1 및 2의 혼합물(1g, 저순도)을 수득하였다. MS (ESI): $C_9H_7N_3O$의 계산된 질량값 173.18, m/z 측정값 174.0[M+H]$^+$.

[0533] 2. MeOH(10 mL) 내 1 및 2의 혼합물(1g, 5.78 mmol)에 $NaBH_4$(330mg, 8.67mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 상온으로 덥힌 뒤 2시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 2(470 mg, 25% 수율)를 수득하였다. MS (ESI): $C_9H_9N_3O$의 계산된 질량값 175.19, m/z 측정값 176.1[M+H]$^+$.

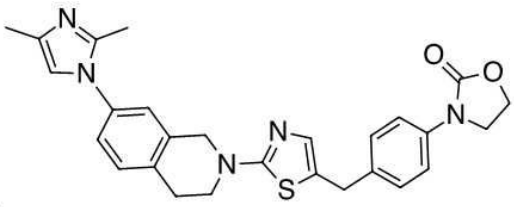
[0534] 3. DCM(15 mL) 내 2(470 mg, 2.69 mmol)에 Dess-Martin 시약(1.48 g, 3.49 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 상온에서 30분 동안 저어준 뒤 농축하고 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 1(420 mg, 90% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_9H_7N_3O$의 계산된 질량값 173.18, m/z 측정값 174.0[M+H]$^+$.

[0535] 4. n-BuLi(1.32 mL, 3.16 mmol, 2.4 M)을 THF(2 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(378 mg, 3.16 mmol)에 N_2 하의 -70℃에서 적상첨가하였다. 30분간 저어준 뒤에 THF(15 mL) 내 용액 1(420 mg, 2.43 mmol)을 적상첨가하고 생성된 혼합물을 상온으로 덥힌 뒤 밤새 저어주었다. 혼합물을 sat. aq. NH_4Cl(20mL)로 퀀칭하고, EtOAc로 추출

한 다음 합쳐진 유기 추출물을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하여 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황백색의 고형물인 3(490 mg, 69% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{12}H_9ClN_4OS$의 계산된 질량값 292.74, m/z 측정값 292.8$[M+H]^+$.

[0536] **5.** DCM(8 mL) 내 용액 3(490 mg, 1.68 mmol)에 $SOCl_2$(240mg, 2.01mmol)를 적상 첨가하였다. 2시간 동안 저어준 뒤, 혼합물을 농축하여 황백색의 고형물을 수득하였다. 고형물을 AcOH(10mL)에 용해시키고 Zn 분말(546mg, 8.4mmol)을 첨가한 뒤 생성된 혼합물을 상온에서 1시간 동안 저어준 후 sat. aq. $NaHCO_3$로 중화하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상 을 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조한 뒤, 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 오일의 4(350 mg, 75% 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{12}H_9ClN_4S$의 계산된 질량값 276.74, m/z 측정값 277.0$[M+H]^+$.

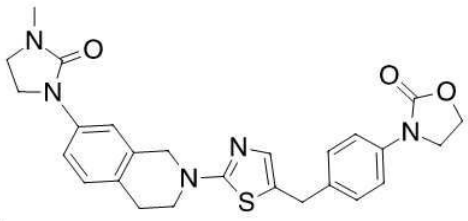
[0537] **6.** DMSO(10mL) 내 4(100 mg, 0.36 mmol), 중간체 20(140 mg, 0.44 mmol) 및 K_2CO_3(150mg, 1.08mmol)의 혼합물을 120℃ 질소대기 하에서 2시간 동안 저어주었다. 이후 상온으로 식히고 얼음물을 첨가한 뒤 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조한 다음 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 prep-TLC로 정제하여 황색의 고형물인 **실시예 55** 화합물(75 mg, 45.5 % 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{24}H_{22}N_6O_2S$의 계산된 질량값 458.54, m/z 측정값 458. 9$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H).



[0538] **실시예 56**

[0539] **1.** 혼합물을 120℃로 3시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 **중간체 1**(100 mg) 및 **중간체 28**(156 mg)을 미가공 생성물로 전환 후 prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 56** 화합물(60 mg, 0.124 mmol, yield 28%)을 수득하였다. MS (ESI): $C_9H_9BrO_2$의 계산된 질량값 485.19, m/z 측정값 485.9$[M+H]^+$.

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.51ppm(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36(d, J=8.0Hz, 1H), 7.27(d, J=8.7Hz, 3H), 7.22(d, J=8.1Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.63(s, 2H), 4.47(t, J=8.2Hz, 2H), 4.09(t, J=8.0Hz, 2H), 4.00(s, 2H), 3.72(t, J=5.9Hz, 2H), 3.03(t, J=5.8Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.22(s, 3H).

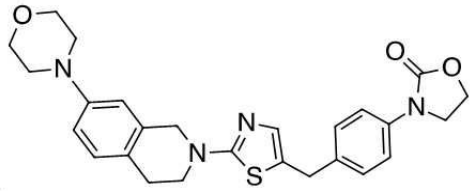


[0540] **실시예 57**

[0541] **1.** 혼합물을 120℃로 2시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 **중간체 29**(135 mg) 및 **중간체 28**(100 mg)를 미가공 생성물로 전환 후 prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 57** 화합물(35 mg, 35.3 % 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{26}H_{27}N_5O_3S$의 계산된 질량값 489.59, m/z 측정값 489.9$[M+H]^+$.

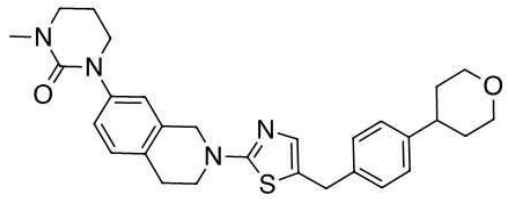
^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.50-7.45 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J =

5.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H).



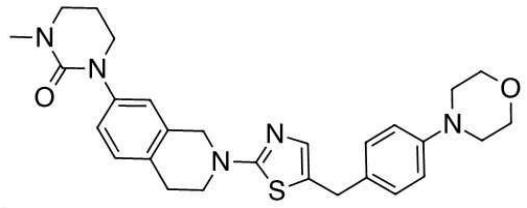
[0542] **실시예 58**

[0543] 1. 혼합물을 120℃로 3시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 **중간체 27**(300 mg) 및 **중간체 28**(307 mg)을 미가공 생성물로 전환 후 prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 58** 화합물(38 mg, 8% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{26}H_{28}N_4O_3S$의 계산된 질량값 476.19. m/z 측정값 476.9$[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6)δppm7.49(d, J=8.3Hz, 2H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(d, J=8.1Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.80(d, J=10.1Hz, 2H), 4.44(dd, J=17.0,9.1Hz, 4H), 4.04(t, J=7.9Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.78-3.64(m, 4H), 3.60(t, J=5.7Hz, 2H), 3.06(d, J=5.1Hz, 4H), 2.78(t, J=5.7Hz, 2H).



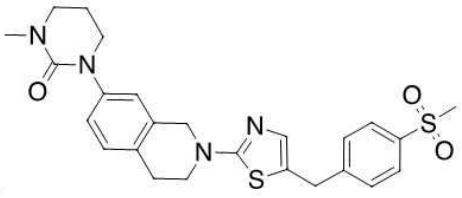
[0544] **실시예 59**

[0545] 1. 실시예 1의 과정에 따라, **중간체 35**(351 mg) 및 **중간체 30**(250 mg)을 130℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, DCM/MeOH = 20/1(20 mL) 혼합물로 희석한 뒤, 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황백색의 고형물인 **실시예 59** 화합물(37.5 mg, 9% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{29}H_{34}N_4O_2S$의 계산된 질량값 502.68, m/z 측정값 502.9$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.20 - 7.16 (m, 4H), 7.10 - 7.04 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 2H), 2.84 (s, 5H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 4H).



[0546] **실시예 60**

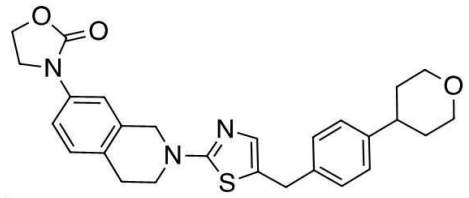
[0547] 1. 실시예 1의 과정에 따르면서 K_2CO_3 대신 Cs_2CO_3(313mg)를 사용하여 혼합물을 130℃에서 4시간 동안 가열하고, **중간체 35**(100 mg) 및 **중간체 24**(106 mg)를 미가공 생성물로 전환 후 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 60** 화합물(20 mg, 13% 수율)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{28}H_{33}N_5O_2S$의 계산된 질량값 503.24. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δppm 7.21 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 5H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 4H), 3.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 4H), 2.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.18 - 1.93 (m, 2H).



[0548] **실시예 61**

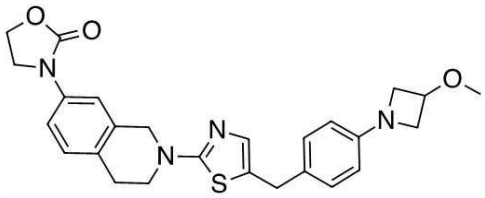
[0549] 1. 혼합물을 100℃로 3시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 **중간체 35**(170 mg) 및

중간체 31(200 mg)을 미가공 생성물로 전환하고 이를 prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 61** 화합물(27 mg, 8% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{25}H_{28}N_4O_3S_2$의 계산된 질량값 496.16. m/z 측정값 497.0 $[M+H]^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.08(dd, J=15.4, 7.2 Hz, 4H), 4.51(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.62(dt, J=15.4, 5.6 Hz, 4H), 3.32(d, J=9.1 Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 2.92-2.77(m, 5H), 2.08-1.95(m, 2H).



[0550] **실시예 62**

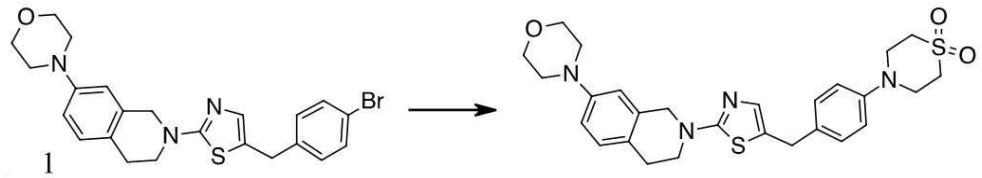
[0551] 1. 혼합물을 130℃로 4.5시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 **중간체 20**(204 mg) 및 **중간체 30**(150 mg)을 황백색의 고형물인 **실시예 62**(56 mg, 23% 수율)로 전환하였다. MS(ESI): $C_{27}H_{29}N_3O_3S$의 계산된 질량값 475.61, m/z 측정값 475.8$[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ ppm 7.45(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.20-7.17(m, 5H), 6.99 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45-4.41(m, 2H), 4.05-4.01(m, 2H), 3.95-3.92(m, 4H), 3.64(t, J=5.7 실시예 61 Hz, 2H), 3.45-3.39(m, 2H), 2.86(t, J=5.7 Hz, 2H), 2.75-2.71(m, 1H), 1.67-1.61(m, 4H).



[0552] **실시예 63**

[0553] 1. K_2CO_3 대신 Cs_2CO_3(833mg)를 사용하며 실시예 31의 과정을 따르면서 관을 N_2로 3회 정화하고 **중간체 22**(200 mg) 및 3-메톡시아제티딘 하이드로클로라이드(159 mg)를 100℃에서 5시간 동안 가열한 뒤 혼합물을 상온으로 냉각하고, DCM/MeOH(10/1, 20mL) 혼합물로 희석한 뒤 여과 및 농축하였다. 생성된 잔여물을 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제하여 황백색의 고형물인 **실시예 63** 화합물(35.7 mg, 17.7% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{26}H_{28}N_4O_3S$의 계산된 질량값 476.60, m/z 측정값 476.8$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

[0554] **실시예 64**



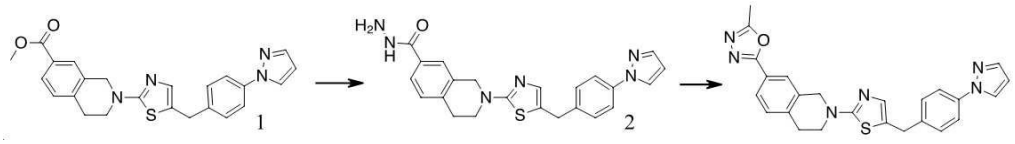
[0555] 1

[0556] 1. 혼합물을 130℃로 3시간 동안 가열하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정과 동일하게 **중간체 27**(900 mg) 및 **중간체 6**(1.1 g)를 황색의 고형물인 1(400 mg, 23 % 수율)로 전환하였다. MS (ESI): $C_{23}H_{24}BrN_3OS$의 계산된 질량값 469.08, m/z 측정값 469.7$[M+H]^+$.

[0557] 2. 건조 1,4-디옥산(25mL) 내 1(150 mg, 0.32 mmol), 티오모르폴린 1,1-디옥사이드(180 mg, 1.3 mmol), $Pd_2(dba)_3$(90mg, 0.1mmol), SPhos(80mg, 0.2mmol) 및 t-BuONa(170mg, 1.8mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과 및 농축하여 잔여물을 수득한 뒤 이를 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 64** 화합물(35 mg, 21%)을 수득하였다. $C_{27}H_{32}N_4O_3S_2$의 계산된 질량값 524.19, m/z 측정

값 524.8[M+H]$^+$, ^{1}HNMR(400MHz, DMSO) δ ppm7.08(d, J=8.4Hz, 2H), 7.00(d, J=8.2Hz, 1H), 6.94(d, J=5.5Hz, 3H), 6.77(d, J=9.1Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.69(m, 8H), 3.58(t, J=5.7Hz, 2H), 3.04(m, 8H), 2.76(t, J=5.6Hz, 1H).

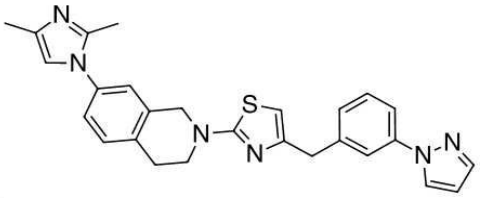
[0558] **실시예 65**

[0559] 

[0560] 1. MeOH(2mL) 내 **중간체 5**(200 mg, 0.44 mmol), TEA(134 mg, 1.33 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(32.4mg, 0.044mmol) 및 CO 대기 하의 밤(bomb) 내의 MeCN(1mL)를 100℃로 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 필터 케이크를 EA로 세척 후 합쳐진 여과물을 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 1(140 mg, 73.4% 수율)을 수득하였다. MS(ESI): $C_{24}H_{22}N_4O_2S$의 계산된 질량값 430.53, m/z 측정값 430.8[M+H]$^+$.

[0561] 2. EtOH(1mL) 및 THF(1mL) 내 1(140 mg, 0.33 mmol), N_2H_4*H_2O(130mg, 2.60mmol)의 혼합물을 밤(bomb)에 넣고 80℃에서 5일간 가열하였다. 혼합물을 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물인 2(125 mg, 89.3 % 수율)를 수득하였다. MS(ESI): $C_{23}H_{22}N_6OS$의 계산된 질량값 430.53, m/z 측정값 430.8[M+H]$^+$.

[0562] 3. EtOH(1mL) 및 THF(1mL) 내 2(120 mg, 0.28 mmol), 트리메틸 오쏘아세테이트 (132 mg, 0.70 mmol), NH_4Cl(4.5mg, 0.08mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에 넣고 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 트리메틸 오쏘아세테이트(132 mg, 0.70 mmol) 및 NH_4Cl(4.5mg, 0.08mmol)를 첨가한 뒤 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 농축한 뒤 생성된 잔여물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 65** 화합물(30 mg, 23.7% 수율, 96.2% 순도 214 nm)을 수득하였다. MS (ESI): $C_{25}H_{22}N_6OS$의 계산된 질량값 454.55m/z 측정값 454.8[M+H]$^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.46(d, J=2.2, 1H), 7.85(s, 1H), 7.80-7.76(m, 3H), 7.73(d, J=1.5, 1H), 7.40(d, J=8.0, 1H), 7.36(d, J=8.6, 2H), 7.04(s, 1H), 6.53(dd, J=2.4, 1.8, 1H), 4.65(s, 2H), 4.05(s, 2H), 3.70(t, J=5.9, 2H), 2.98(t, J=5.8, 2H), 2.58(s, 3H).

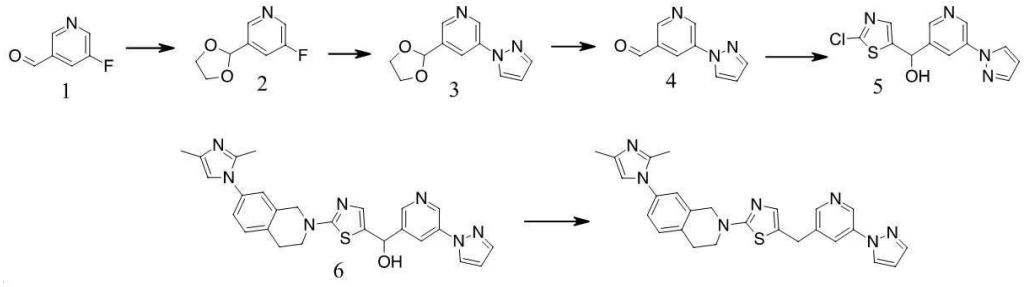


[0563] **실시예 66**

[0564] 1. 건조 디옥산(4 mL) 내 **중간체 1의 염산염**(55 mg, 0.21 mmol), **중간체 34**(57.7 mg, 0.21 mmol), $Pd_2(dba)_3$(27.5mg, 0.03mmol), SPhos(24.7mg, 0.06mmol) 및 t-BuOK(84mg, 0.75mmol)의 혼합물을 90℃ N_2 하에서 4시간 동안 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물에 부은 뒤 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하고 농축하여 수득한 미가공 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 66** 화합물(1.9 mg, 2% 수율)을 수득하였다. MS 계산값.: 467.2; MS 측정값: 468.3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.08 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 6.4 Hz),, 3.68 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.95 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.38 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.31-7.34 (2H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.50-7.60 (5H, m).

[0565]

[0566] **실시예 67**



[0567]

[0568] 1. 벤젠(10 mL) 내 1(2.00 g, 16.0 mmol), 에탄디올(1.12 g, 18.0 mmol) 및 TsOH(100 mg, 0.53 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 환류하고 농축하였다. 잔여물을 Et_2O에 용해시키고 용액을 10% $NaHCO_3$로 세척하였다. 유기 혼합물을 Na_2SO_4에서 건조하고 여과 후 여과물을 증발시켜 무색의 오일인 2(1.45 g, 54%)를 수득하였다.

[0569] 2. 무수성 DMF(10.0 mL) 내 1H-피라졸 용액(1.16 g, 17.0 mmol)에 NaH (60% 미네랄 오일에 분산, 3.50g, 87.0 mmol)를 N_2 하에서 첨가하고 생성된 혼합물 60℃에서 2시간 동안 저어주었다. 이후 DMF(3.0 mL) 내 용액 2(1.45 g, 8.57 mmol)를 적상첨가하고 생성된 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물에 부은 뒤 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조하고 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일인 3(862 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

[0570] 3. 3(862 mg, 3.97 mmol), $CuSO_4$(64.0mg, 0.40mmol), H_2O(5.00mL) 및 HCO_2H(20.0mL)의 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 저어주었다. 혼합물을 냉각하고, 물에 부은 뒤 수성 K_2CO_3로 pH 8까지 염기화하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조한 뒤 농축하여 수득한 미가공 생성물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일인 4(320 mg, 46% 수율)를 수득하였다.

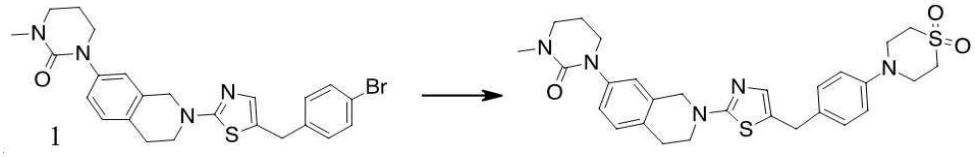
[0571] 4. 건조 THF (10 mL) 내 2-클로로티아졸 용액(221 mg, 1.85 mmol)에 n-BuLi(2.5M, 0.8mL, 2.00mmol)을 -78℃ N_2 하에서 적상첨가하였다. 1시간 뒤, 건조 THF(3 mL) 내 용액 4(320 mg, 1.85 mmol)를 적상첨가하고, 생성된 용액을 천천히 상온으로 덥혔다. 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 농축하여 수득한 잔여물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 5(173 mg, 32% 수율)를 수득하였다.

[0572] 5. 건조 디옥산(6 mL) 내 5(388 mg, 1.33 mmol), 중간체 1 염산염(350 mg, 1.33 mmol), $Pd_2(dba)_3$(91.5mg, 0.1mmol), SPhos(82.3mg, 0.2mmol) 및 t-BuOK(446mg, 3.99mmol)의 혼합물을 N_2 하 90℃에서 4시간 동안 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 물에 부은 뒤 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물과 브린으로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조한 뒤 농축하여 수득한 미가공 생성물을 prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 6(170 mg, 26% 수율)을 수득하였다.

[0573] 6. TFA(10 mL) 내 용액 6(170 mg, 0.35 mmol)에 TES (3 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 저어주었다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 67** 화합물(5.20 mg, 3% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.08 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 5.6 Hz),, 3.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.15 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.60 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.91 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.13 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0574]

[0575] **실시예 68**

[0576] 

[0577] **1.** K_2CO_3 대신 Cs_2CO_3(1.37mg)를 사용하는 점을 제외하고 실시예 1의 과정과 동일하게 진행하였으며, 혼합물을 110℃로 2시간 동안 가열하여, 중간체 6(400 mg) 및 중간체 35(580 mg)를 갈색의 오일인 1(600 mg, 85%)로 전환하였다. MS(ESI): $C_{24}H_{25}BrN_4OS$의 계산된 질량값 496.09, m/z 측정값 496.8$[M+H]^+$.

[0578] **2.** 1,4-디옥산(30mL) 내 1(500 mg, 1 mmol), 티오모르폴린 1,1-디옥사이드(405mg, 3 mmol), $Pd(dba)_2$(288mg, 0.5mmol), SPhos(205mg, 0.5mmol) 및 t-BuONa(290mg, 3.0mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 저어주었다. 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과 및 농축한 뒤 생성된 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 결과물을 다시 Prep-TLC로 정제하여 백색의 고형물인 **실시예 68** 화합물(50 mg, 9%)을 수득하였다. $C_{28}H_{33}N_5O_3S_2$의 계산된 질량값 551.2, m/z 측정값 551.72$[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.17-7.03(m, 5H), 7.00-6.92(m, 3H), 4.49(s, 2H), 3.90(s, 2H), 3.77-3.69(m, 4H), 3.62(m, 4H), 3.19-3.03(m, 4H), 2.86(m, 5H), 2.07-1.94(m, 2H), 1.24(s, 2H).

[0579] 인간 사이토메갈로바이러스 (HCMV)에 대한 항바이러스 활성 평가

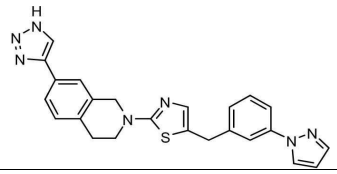
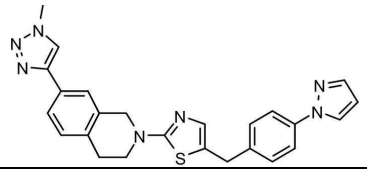
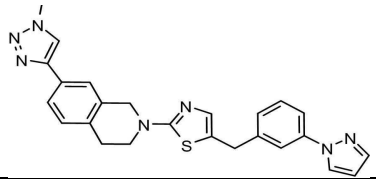
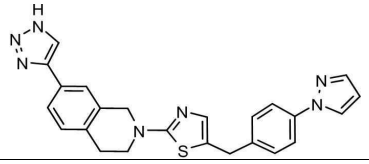
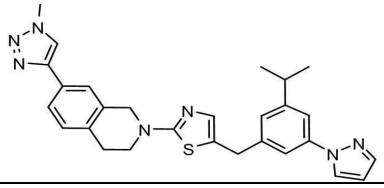
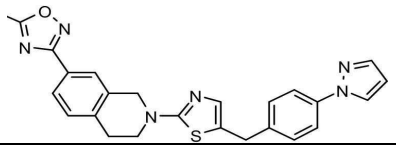
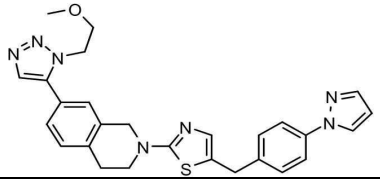
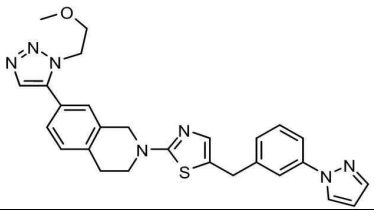
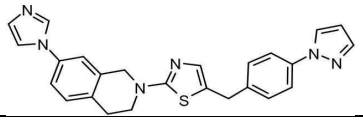
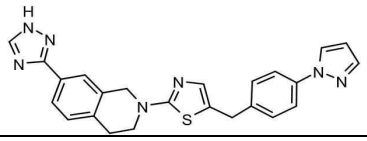
[0580] 항바이러스 활성 평가를 위해 몇몇 화합물을 *인 비트로*에서 인간 사이토메갈로바이러스(HCMV)에 대해 시험하였다. 인간 MRC5 세포를 10 % 우태아혈청(FBS), 2 mM L-글루타민, 0.1 mM 비-필수 아미노산, 10 mM HEPES 및 100 U/ml 씩의 페니실린과 스트렙토마이신이 보충된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)를 이용하여 96-웰 플레이트 포맷에서 컨플루언시(~1.0 x 10^4 세포/웰)까지 배양한 뒤 mCherry 태깅된 pUL99(후기 바이러스 UL99 유전자의 산물)를 발현하는 HCMV 변이체에 세포 당 0.01 감염유발단위(IU)의 다중도로 감염시켰다. 어세이는 세 번 수행되었다. 한시간 뒤, 세포 배양액을 지정된 화합물 또는 이들 화합물이 용해된 담체(DMSO) 각 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39 μM를 함유하는 새로운 배지로 교체하였다. DMSO의 최종 농도는 각 처리 당 0.5% 이다. 배양액 내 바이러스 수율은 감염 후 7일째에 형광 현미경으로 각 웰 내에 형광 세포(mCherry 양성)를 정량하여 측정하였다. 결과 값은 CDD Vault (CDD Vault는 Collaborative Drug Discovery, Inc., 1633 Bayshore Hwy, Suite 342, Burlingame, CA 94010에 의해 개발됨)를 이용하여 모사함으로써 IC_{50}을 계산하였다. 시험된 화합물들에 대한 어세이 결과는 표 2에 정리하였다.

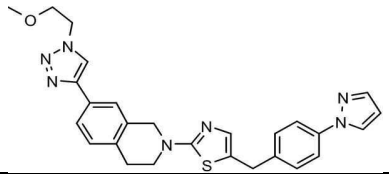
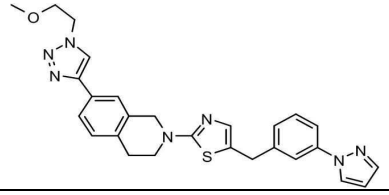
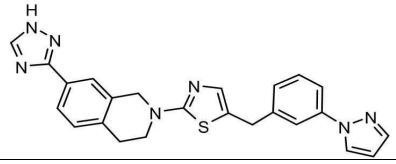
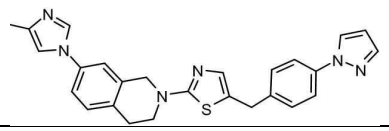
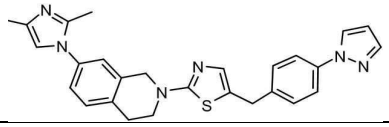
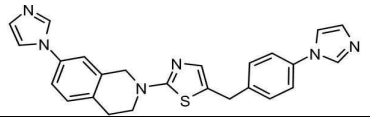
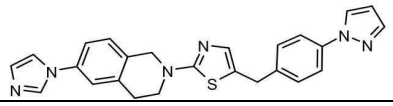
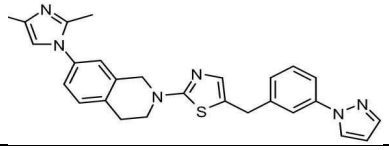
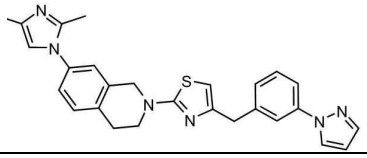
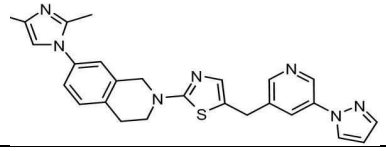
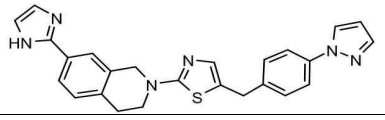
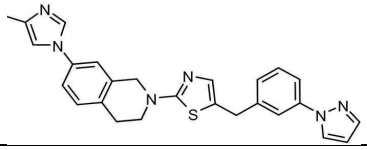
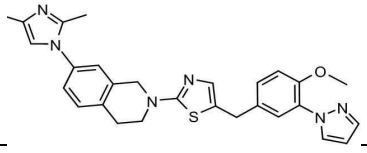
[0581] 인플루엔자에 대한 항바이러스 활성 평가

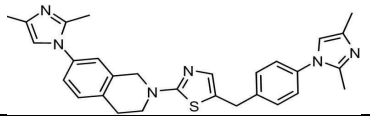
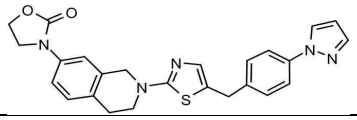
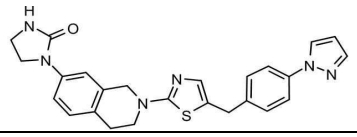
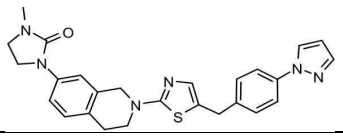
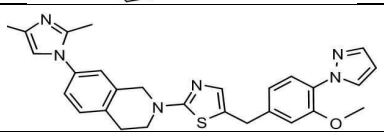
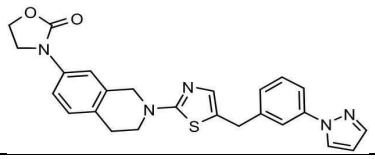
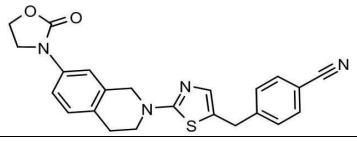
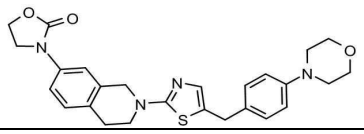
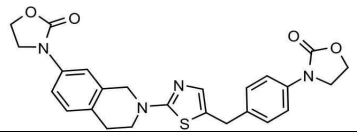
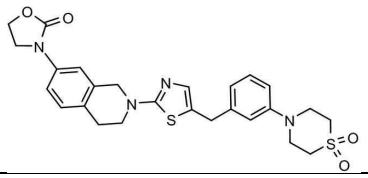
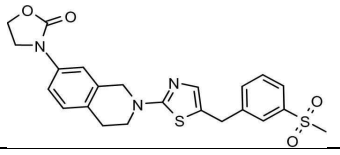
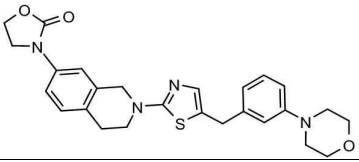
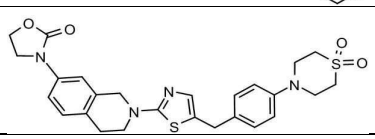
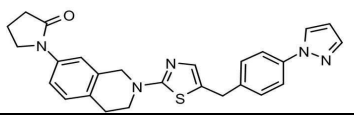
[0582] 항바이러스 활성 평가를 위해 몇몇 화합물을 *인 비트로*에서 뮤린 적응된 인간 인플루엔자(PR8)에 대해 시험하였다. 개 인간 MDCK 세포를 10 % 우태아혈청(FBS) 및 100 U/ml 씩의 페니실린과 스트렙토마이신이 보충된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)를 이용하여 96-웰 플레이트 포맷에서 컨플루언시(~1.0 x 10^4 세포/웰)까지 배양하였다. 웰을 1 x PBS로 세척한 뒤 mCherry 다운스트림을 발현하고 2A 자가절단 부위에서 NS-1 단백질로부터 분리되는 PR8 변이체에 세포 당 0.01 감염유발단위(IU)의 다중도로 무혈청 EMEM에서 감염시켰다. 어세이는 세 번 수행되었다. 한 시간 뒤 바이러스 함유 배지를 지정된 화합물 또는 이들 화합물이 용해된 담체(DMSO)를 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39 μM 포함하면서 2.5μg/ml TPCK 트립신이 보충된 새로운 배지로 교체하였다. DMSO의 최종 농도는 각 처리 당 0.5% 이다. 배양액 내 바이러스 수율은 감염 후 3일째에 형광 현미경으로 각 웰 내에 형광 세포(mCherry 양성)를 정량하여 측정하였다. 결과 값은 CDD Vault (CDD Vault는 Collaborative Drug Discovery, Inc., 1633 Bayshore Hwy, Suite 342, Burlingame, CA 94010에 의해 개발됨)를 이용하여 모사함으로써 IC_{50}을 계산하였다. 시험된 화합물들에 대한 어세이 결과는 표 2에 정리하였다.

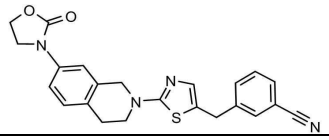
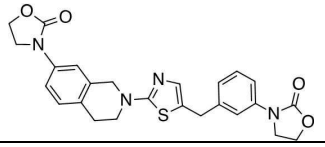
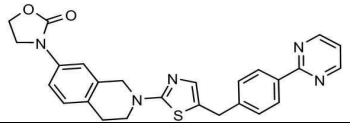
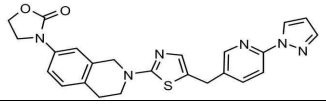
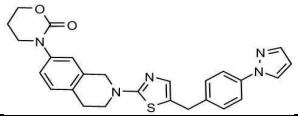
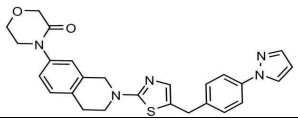
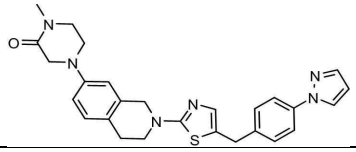
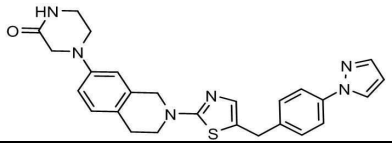
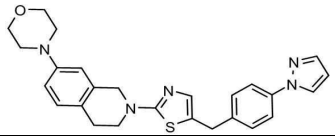
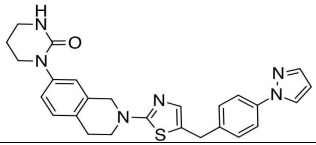
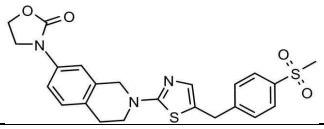
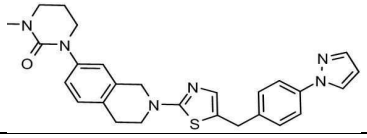
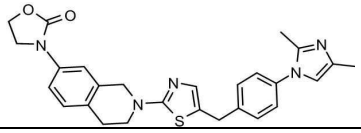
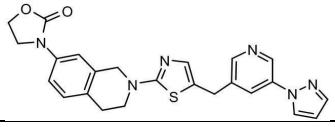
표 2

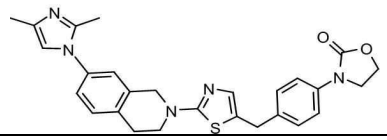
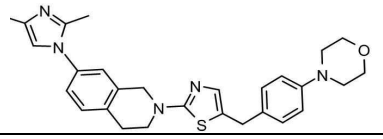
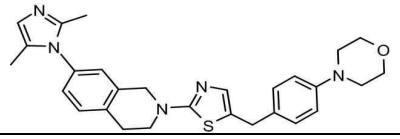
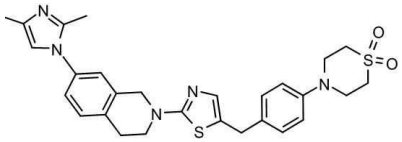
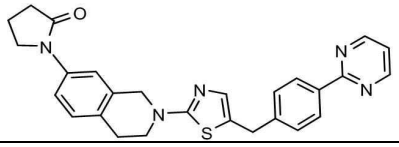
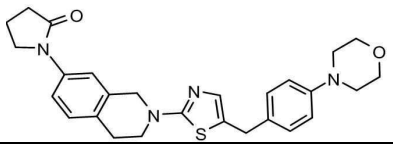
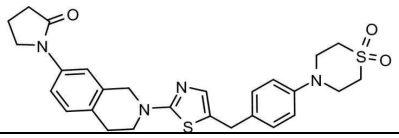
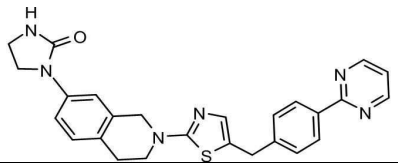
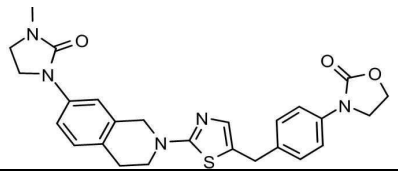
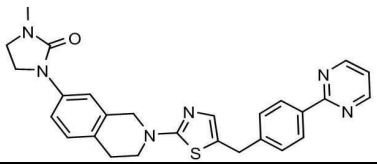
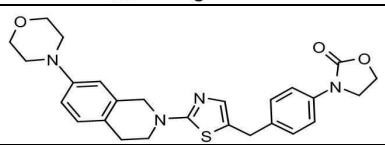
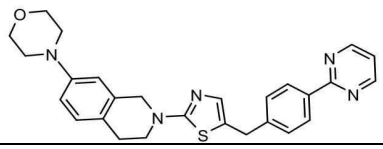
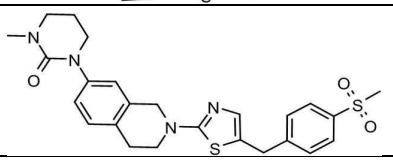
[0583]

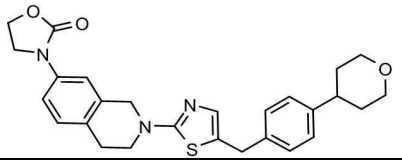
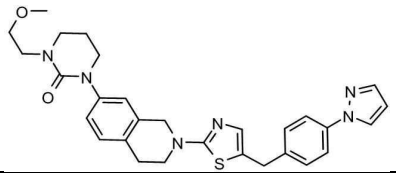
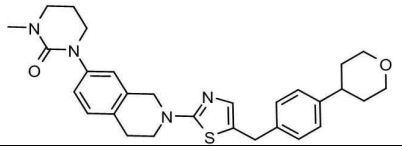
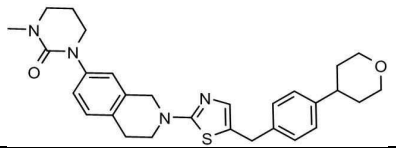
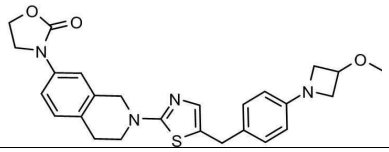
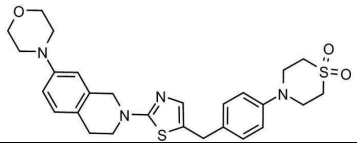
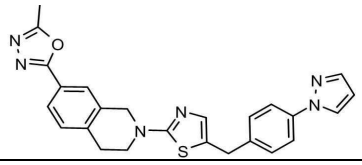
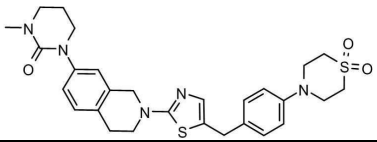
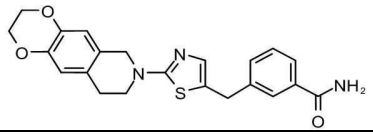
실시예	구조	HCMV IC50 (μM)	Flu IC50 (μM)
4		0.758	>25
2		1.17	6.017
3		1.91	>25
5		0.807	>25
1		11.7	ND
6		3.367	ND
7		1.695	>25
8		2.008	>25
9		0.479	1.25
16		0.2	>25

11		1.695	>25
12		5.977	>25
15		1.847	>25
13		1.056	22.9
14		0.453	2.11
17		0.748	0.672
18		1.078	>25
19		1.302	6.917
66		4.482	ND
67		1.189	12.467
20		5.271	ND
21		2.625	ND
22		0.306	1.602

23		0.707	2.961
24		0.353	0.663
25		0.911	>25
26		0.637	>25
27		0.345	2.229
28		1.888	1.324
30		4.425	ND
31		0.803	2
32		0.979	0.716
33		0.903	4.151
34		0.633	3.474
35		0.891	3.492
36		0.666	1.094
73		0.423	10.3

39		2.745	12.386
40		0.956	2.483
29		0.858	0.289
41		0.553	0.982
69		4.899	>25
42		2.468	>25
70		2.139	10.539
71		10	>25
72		0.537	>25
37		9.96	>25
43		0.617	1.163
38		3.489	3.681
44		0.552	1.58
55		3.826	2.393

56		0.317	2.254
46		0.605	3.324
47		0.796	4.01
48		0.195	1.517
49		0.516	ND
50		0.613	4.719
51		0.737	2.41
53		>4.167	11.241
57		0.742	10.443
52		1.357	>25
58		1.128	3.543
54		1.095	ND
61		4.708	>25

62		0.362	1.412
45		1.777	ND
60		9.842	>25
59		0.73	1.29
63		ND	7.451
64		ND	0.639
65		ND	1.787
68		ND	ND
10		8.63	ND

[0584] ND = 미수행

[0585] 표 2의 몇몇 화합물은 시험을 통해 세포 배양액에서 RSV, 지카 바이러스주인 MR776 및 BK 바이러스의 복제를 억제함을 확인하였다.

[0586] **그 밖의 구현예**

[0587] 본 발명이 발명의 상세한 설명을 통해 기술되었으나, 전술한 발명의 상세한 설명은 발명의 구성을 예시적으로 설명하기 위한 것일 뿐 청구항에 의해 정의된 발명의 범위를 제한하는 것이 아님은 자명하다. 발명의 다른 양태, 이점 및 변형은 다음의 특허청구범위의 범위 내에 포함된다.

[0588]