



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0116549
(43) 공개일자 2021년09월27일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 417/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/506</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) <i>C07D 403/12</i> (2006.01)
 <i>C07D 403/14</i> (2006.01) <i>C07D 413/12</i> (2006.01)
 <i>C07D 417/14</i> (2006.01) <i>C07D 471/10</i> (2006.01)
 <i>C07D 487/10</i> (2006.01) <i>C07D 491/107</i> (2006.01)
 <i>C07D 498/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 417/12</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/506</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7025811</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년01월16일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년08월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/013882</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/150474
 국제공개일자 2020년07월23일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/794,239 2019년01월18일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제</p> <p>(72) 발명자
 세라노-우, 마이클 에이치.
 미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 엘리자베스 로드 4
 허바드, 브라이언, 케이.
 미국 01921 매사추세츠주 북스포드 다나 로드 4
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장덕순, 류현경</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 81 항

(54) 발명의 명칭 PCSK9 억제제 및 이의 이용 방법

(57) 요약

본 발명은 PCSK9의 신규한 억제제 약물작용발색단 및 PCSK9 단백질과 결합하는 헤테로아릴 화합물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 487/10 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)

(72) 발명자

카우식, 비렌다

미국 01730 매사추세츠주 베드포드 제프리 서클 21

대니얼스, 더그

미국 45419 오키오주 오크우드 이스트 슈안츠 애
비뉴 951

명세서

청구범위

청구항 1

PCSK9를 인간 PCSK9의 아미노산 잔기 Val589 및 Ser636에 의해 정의된 결합 포켓에 결합하는 PCSK9의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는, PCSK9를 억제하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 억제제는 알로스테릭 억제제인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, PCSK9를 분비하는 세포의 표면을 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 세포 내 PCSK9를 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 혈장에서 순환하는 PCSK9를 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 억제제는 인간 PCSK9의 잔기 Val589의 골격 아미드 기능성에게 H 결합을 공여하고 이로부터 H 결합을 수용하며, Ser636의 하이드록시메틸 측쇄로부터 H 결합을 수용하도록 배치된 2개의 H 결합 수용자 모이어티 및 1개의 H 결합 공여자 모이어티를 갖는 H 결합 수용자/공여자 기를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 억제제는 인간 PCSK9의 잔기 Val589의 골격 아미드 기능성에게 H 결합을 공여하고 이로부터 H 결합을 수용하며, Ser636의 하이드록시메틸 측쇄에게 H 결합을 공여하도록 배치된 2개의 H 결합 공여자 모이어티 및 1개의 H 결합 수용자 모이어티를 갖는 H 결합 수용자/공여자 기를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 피리미디닐 고리를 포함하고, 2개의 H 결합 수용자 모이어티는 피리미디닐 고리에 존재하는 2개의 질소 원자인 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 억제제는 2-NH-피리미디닐 모이어티를 포함하고, 1개의 H 결합 공여자 모이어티는 아미노 수소 원자인 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 다음 중 하나 이상을 추가로 포함하며:

- a) 아미노산 잔기 Ser642, His643 또는 Val 644와 결합하도록 배치된 H 결합 수용자 모이어티,
 - b) 아미노산 잔기 Ala637 또는 Thr641과 결합하도록 배치된 H 결합 공여자 모이어티, 및
 - c) 아미노산 잔기 Arg495 또는 His591과 결합하도록 배치된 양이온-파이 적층 상호 작용 모이어티,
- H 결합 수용자/공여자 기는 인간 PCSK9의 아미노산 잔기 Val589 및 Ser636에 결합되는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 아미노산 잔기 Glu612와 결합하도록 배치된 H 결합 수용

자 모이어티를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 M2 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기 및 M3 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기와 상호 작용하는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 M1 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기와 추가로 상호 작용하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 M1 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기 및 M3 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기와 상호 작용하는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 M1 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기 및 M2 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기와 상호 작용하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 M2 C 말단 도메인 내의 아미노산 잔기 558~590과 M3 C 말단 도메인 내의 아미노산 잔기 631~650 사이에서 PCSK9의 포켓과 상호 작용하는 것인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 억제제는 M2 C 말단 도메인의 베타 가닥 3 및 베타 가닥 5 및 M3 C 말단 도메인의 베타 가닥 3 및 베타 가닥 4 내의 적어도 하나의 잔기와 상호 작용하는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 억제제는 M2 C 말단 도메인의 베타 가닥 3 내의 아미노산 잔기 558~566과 M2 C 말단 도메인의 베타 가닥 5 내의 아미노산 잔기 587~590 사이에서 생성된 PCSK9의 포켓과 상호 작용하는 것인 방법.

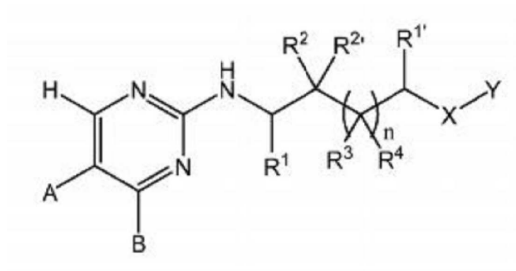
청구항 19

제18항에 있어서, 억제제는 M3 C 말단 도메인의 베타 가닥 3 내의 아미노산 잔기 631~637과 M3 C 말단 도메인의 베타 가닥 4 내의 아미노산 잔기 644~650 사이에서 생성된 PCSK9의 포켓과 상호 작용하는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제는 화학식 I의 화합물로서,

[화학식 I]



화학식에서,

A는 H, 할로, 하이드록시, 알킬, 티오알킬, 알케닐, 알콕시, 아실옥시, 시아노, 시클로알킬, $-C(=O)OR^6$, 및

$-C(O)NR^6R^7$ 로부터 선택되고;

B는 H, 알킬, 및 할로로부터 선택되거나, 또는

A 및 B는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5 또는 6원의 헤테로아릴을 형성하고;

X는 NR^5 또는 O이고;

R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나; 또는

n이 0인 경우, R^1 및 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 4 내지 8원의 시클로알킬 또는 시클로알케닐 고리를 형성하고;

R^2 는 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알킬아미노, 시아노, 및 하이드록시로 부터 선택되거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 또는

$R^{1'}$ 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

$R^{2'}$ 은 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 및 시아노로부터 선택되거나, 또는

R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 알킬이거나; 또는

R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R^5 는 H 또는 알킬이거나; 또는

R^1 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 또는

R^2 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

Y는 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

n은 0 또는 1인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, A는 H, 하이드록시, 티오알킬, 알킬, 알콕시, 아실옥시, 시아노, 시클로알킬, $-C(O)OR^6$, 및 $-C(O)NR^6R^7$ 로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, A는 H인 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, A는 알킬인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, A는 티오알킬인 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, A는 알콕시인 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, A는 시클로알킬인 방법.

청구항 27

제20항에 있어서, A는 $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCHF}_2$, 및 $-\text{OCHF}_2$ 로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 28

제20항에 있어서, A 및 B는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 피롤릴 또는 티에닐 고리를 형성하고, 이는 치환되지 않거나 하나 이상의 알킬로 치환되는 것인 방법.

청구항 29

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, B는 H인 방법.

청구항 30

제20항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, X는 NR^5 인 방법.

청구항 31

제20항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인 방법.

청구항 32

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 은 각각 H인 방법.

청구항 33

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0이고, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 치환되지 않거나 또는 예를 들어, 1개 이상의 하이드록시로 치환되는 4 내지 8원의 단환식 또는 이환식 시클로알킬 또는 시클로알케닐 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 4 내지 8원의 단환식 또는 이환식 시클로알킬을 형성하는 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 4 내지 8원의 단환식 또는 이환식 시클로알케닐을 형성하는 것인 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 시클로알킬 고리는 시클로펜틸 고리인 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 시클로알킬 고리는 하이드록실 또는 하이드록시알킬로 치환되는 것인 방법.

청구항 38

제20항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 시아노, 및 하이드록실로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 39

제20항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 C_{1-3} 알킬인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, R^2 는 아미노, 아미도, 시아노, 하이드록시, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 것인 방법.

청구항 41

제20항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{2'}$ 은 C_{1-3} 알킬인 방법.

청구항 42

제20항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{2'}$ 은 H인 방법.

청구항 43

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 44

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{1'}$ 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 45

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 46

제20항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 C_{1-3} 알킬인 방법.

청구항 47

제20항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 H인 방법.

청구항 48

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 49

제20항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 은 H인 방법.

청구항 50

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 51

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 52

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 단환식 헤테로아릴인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, Y는 피리딜, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 및 티아졸릴로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, Y는 트리아제닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 단환식 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 알킬, 티오알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미도, 카르복시, 시아노, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 니트로, 설펜아미도, 및 티오알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 것인 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 단환식 헤테로아릴은 페닐, 피리디닐, 2-하이드록시피리디닐, 피페리디노닐, 2-하이드록시-1-메틸피리디닐, 트리아졸릴, 이미다졸리디노닐, 피리미도닐, 2-하이드록시이소퀴놀리닐, 3-하이드록시피리다지닐, 피롤리디노닐, 피라졸릴, 및 모르폴리노닐로부터 선택되는 6원의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로 치환되는 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 단환식 헤테로아릴은 할로, CN, 알킬, 알콕시, 하이드록시, 카르복시, $-CO_2$ 알킬, 및 테트라졸릴로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로 치환되는 것인 방법.

청구항 58

제55항에 있어서, 단환식 헤테로아릴은 X에 대해 A의 파라 위치에 배치되는 것인 방법.

청구항 59

제20항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 이환식 헤테로아릴인 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, Y는 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 퀴놀리닐, 및 퀴녹살리닐로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, 이환식 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 티오알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미도, 카르복시, 시아노, 할로, 헤테로아릴, 니트로, 및 설펜아미도로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 것인 방법.

청구항 62

제59항 또는 제60항에 있어서, 이환식 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 티오알킬, 알콕시카르보닐, 아미도, 카르복시, 할로, 및 헤테로아릴로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 것인 방법.

청구항 63

제20항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 화학식 $-C(O)NR^8R^9$ 또는 $-NR^9C(O)R^{10}$ 의 아미도 치환기로 치환되며, 이때,

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되거나; 또는

R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4, 5, 6, 또는 7원의 헤테로환식 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{10} 은 알킬인 방법.

청구항 64

제20항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 화학식 $-S(O)_2NR^8R^9$ 또는 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 의 설포아미도 치환기로 치환되며, 이때

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 및 헤테로아릴로부터 선택되거나; 또는

R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4, 5, 6, 또는 7원의 헤테로환식 고리를 형성하고;

R^{10} 은 알킬인 방법.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 트리아졸릴, 및 피라졸릴로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 및 R^9 중 하나 또는 둘 다가 알킬이고, 각각의 알킬은 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 메틸, 메톡시, 카르복시, 시아노, 하이드록시, 디메틸아미노, 에톡시카르보닐, 페닐, 메톡시페닐, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 2-메틸-테트라졸릴, 트리아졸릴, 1-메틸트리아졸릴, 4-메틸트리아졸릴, 및 2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-오닐로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 것인 방법.

청구항 67

제63항 또는 제64항에 있어서, R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아지라딘, 이소티아졸리딘-1,1-디옥사이드, 아제티딘, 티아졸-4(5Hn)-온, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 티오모르폴린-1,1-디옥사이드, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄으로부터 선택되는 헤테로환식 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 68

제63항 또는 제64항에 있어서, R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 2,8-디아자스피로[5.5]운데센, 테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진, 옥타하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진, 테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘, 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸, 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸, 티오모르폴린, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난, 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온, 테트라하이드로-1,7-나프티리딘, 1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온, 테트라하이드로피롤로[3,4-d]이미다졸, 피리미딘, 8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸, 헥사하이드로-3H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3-온, 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤, 테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진, 2,7-디아자스피로[4.4]노난, 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난, 1-옥사-8λ²-아자스피로[4.5]데칸, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 테트라하이드로퓨란, 옥사디아졸, 트리아졸, 피리디논, 테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3(2H)-온, 피페리디논, 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄, 5-옥사-2,7-디아자스피로[3.5]노난, 피라졸, 및 피리다진-3(2H)-온으로부터 선택되는 헤테로환식 고리를 형성하는 것인 방법.

청구항 69

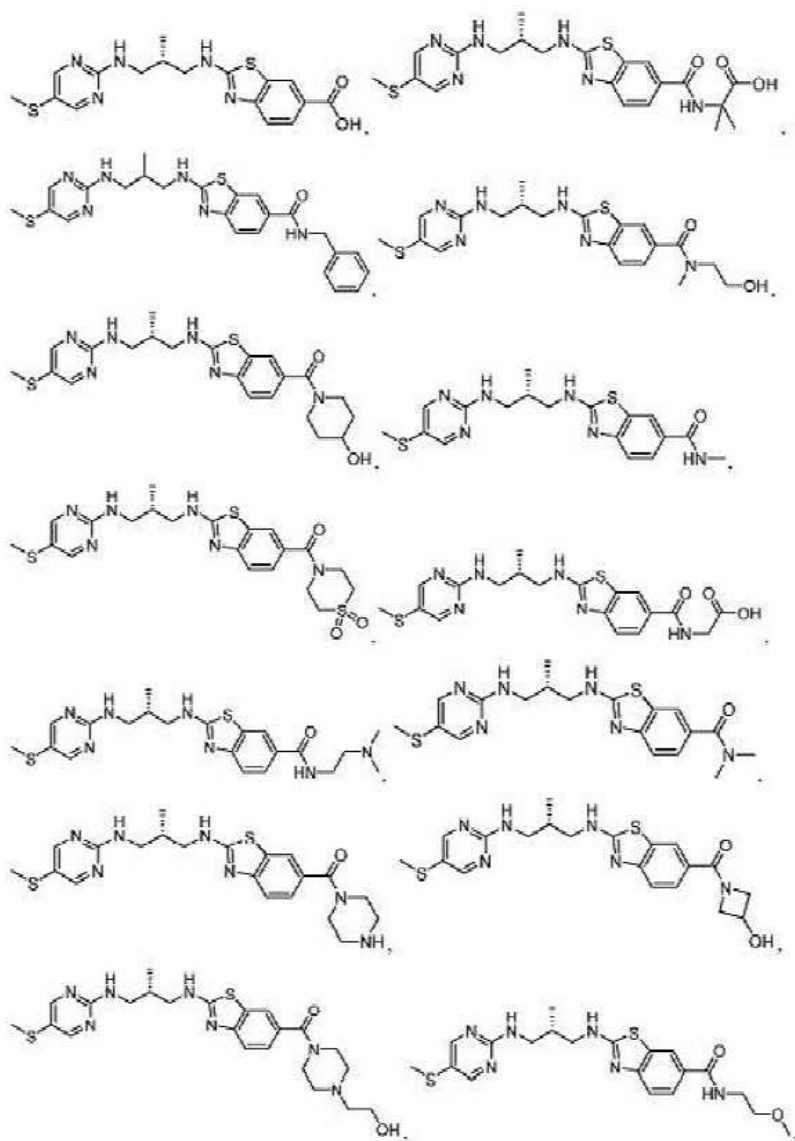
제67항에 있어서, 헤테로환식 고리는 치환되지 않거나, 또는 알킬, 알콕시카르보닐, 할로, 하이드록시, 시아노, 카르복시, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 것인 방법.

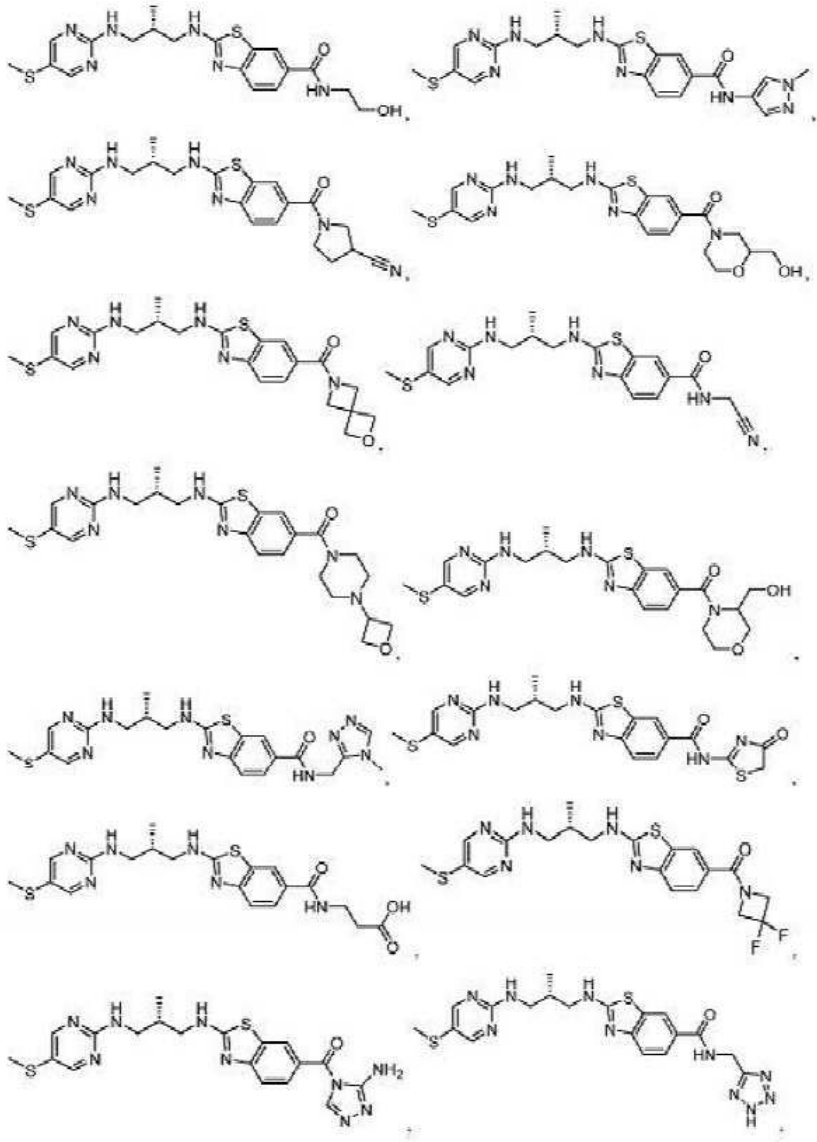
청구항 70

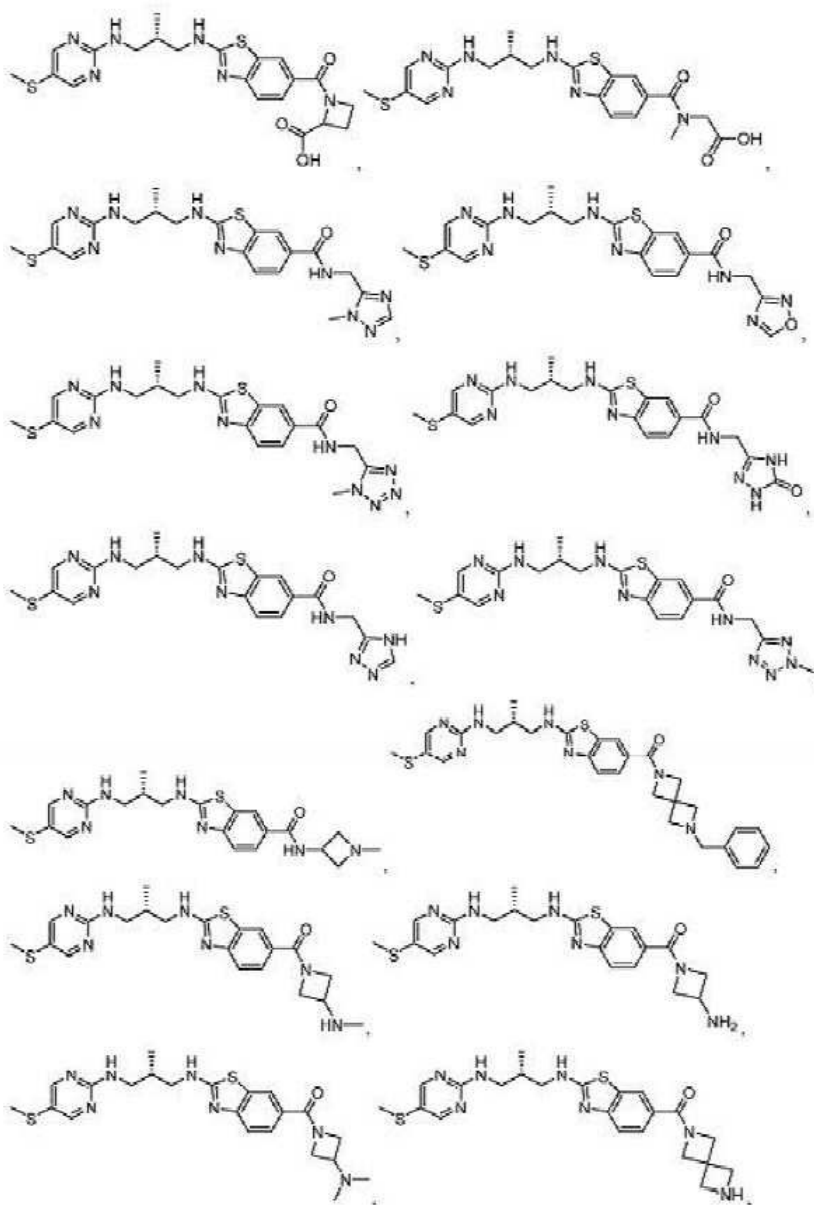
제67항에 있어서, 헥테로환식 고리는 치환되지 않거나, 또는 메틸, 에톡시카르보닐, 할로, 하이드록시, 시아노, 카르복시, 및 옥세타닐로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 것인 방법.

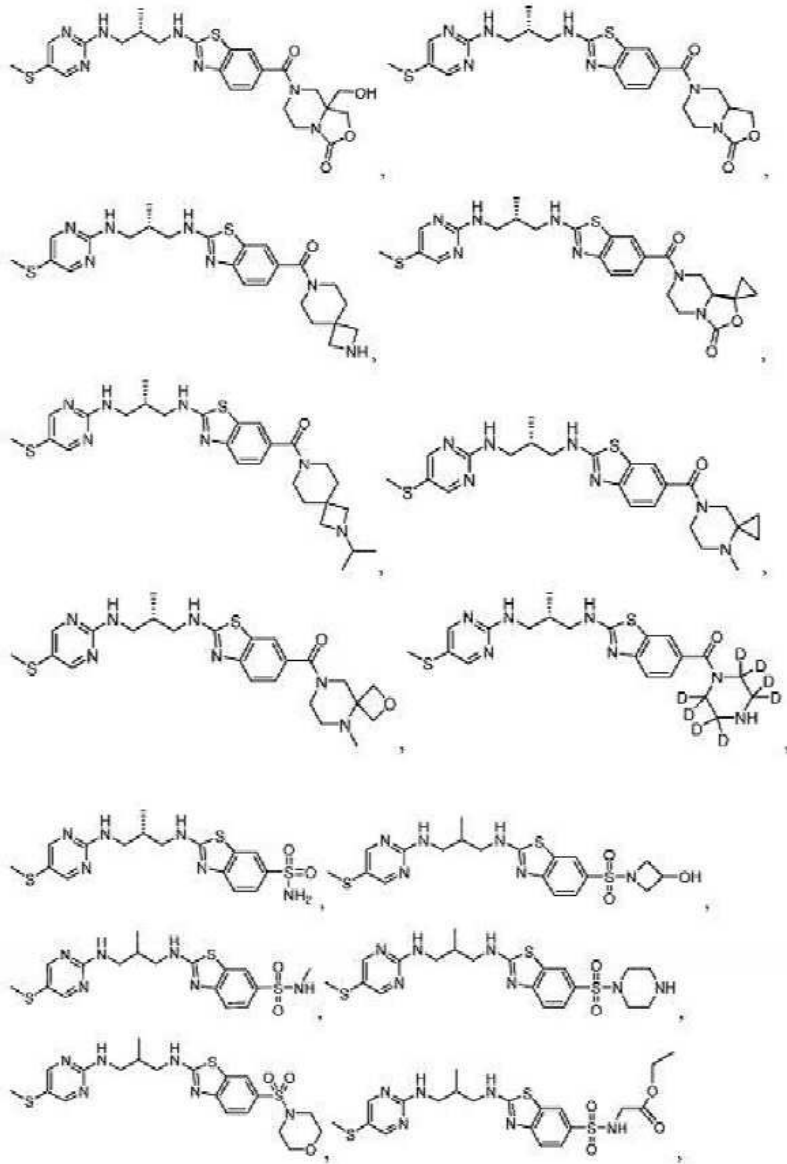
청구항 71

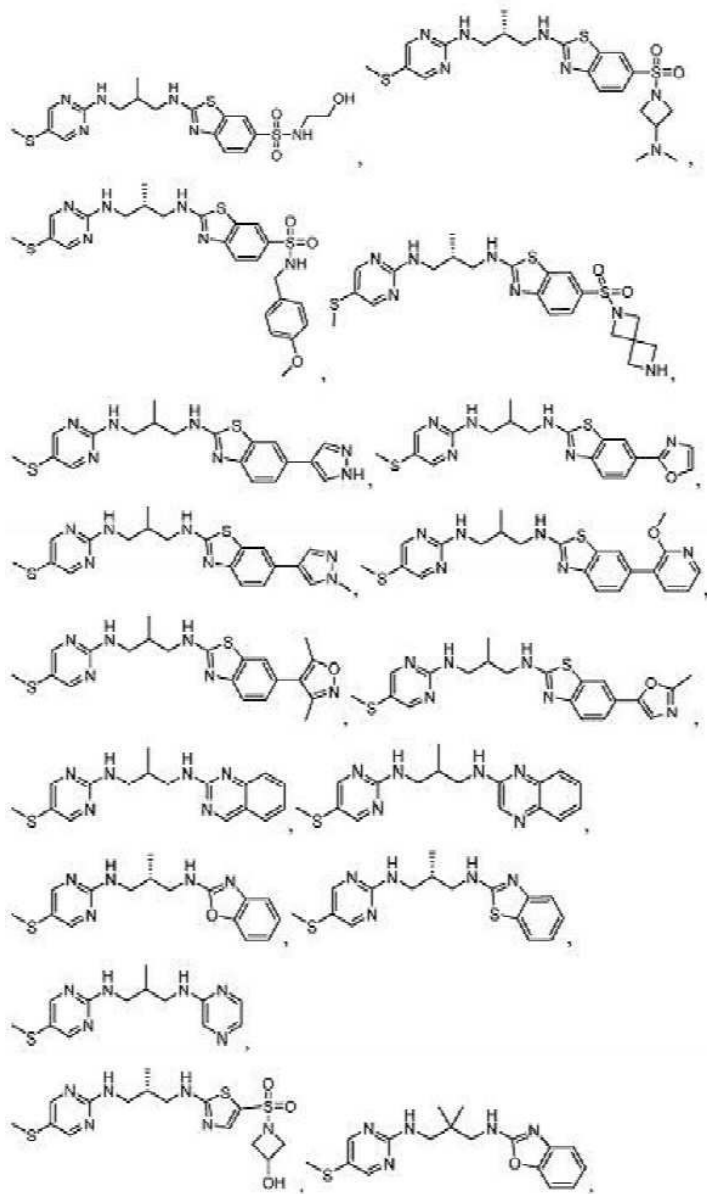
제20항에 있어서, 억제제는 다음으로부터 선택되는 것인 방법:

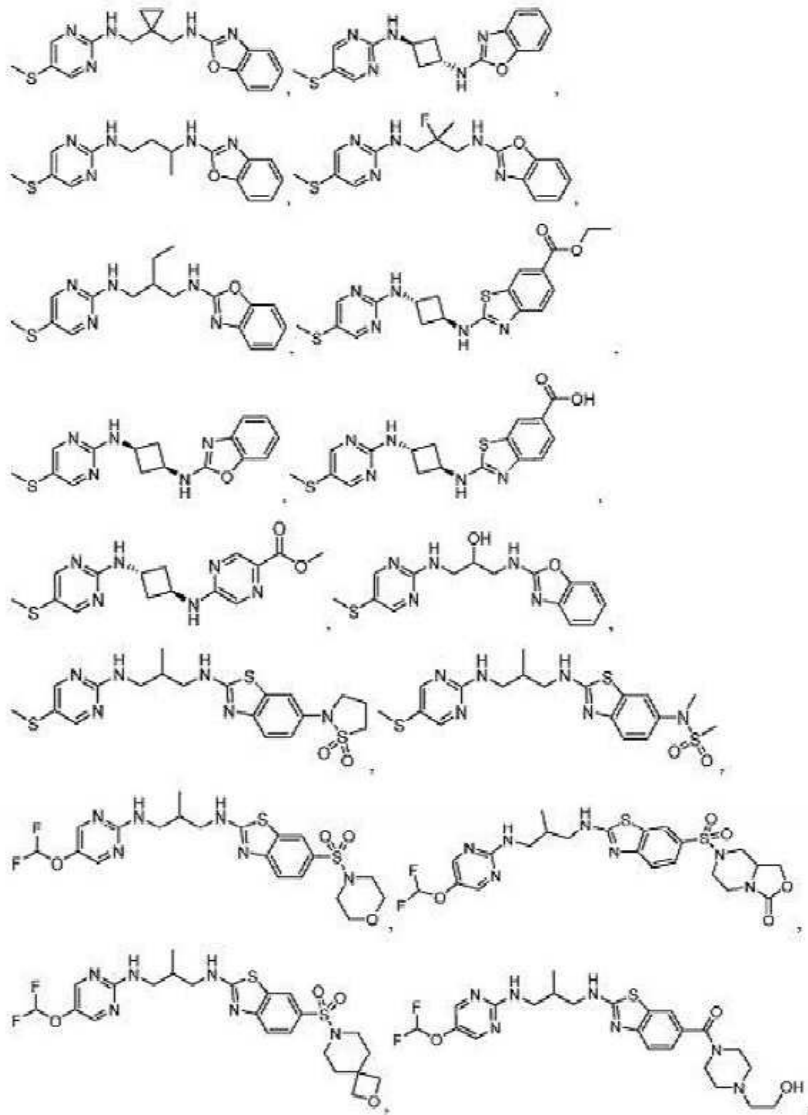


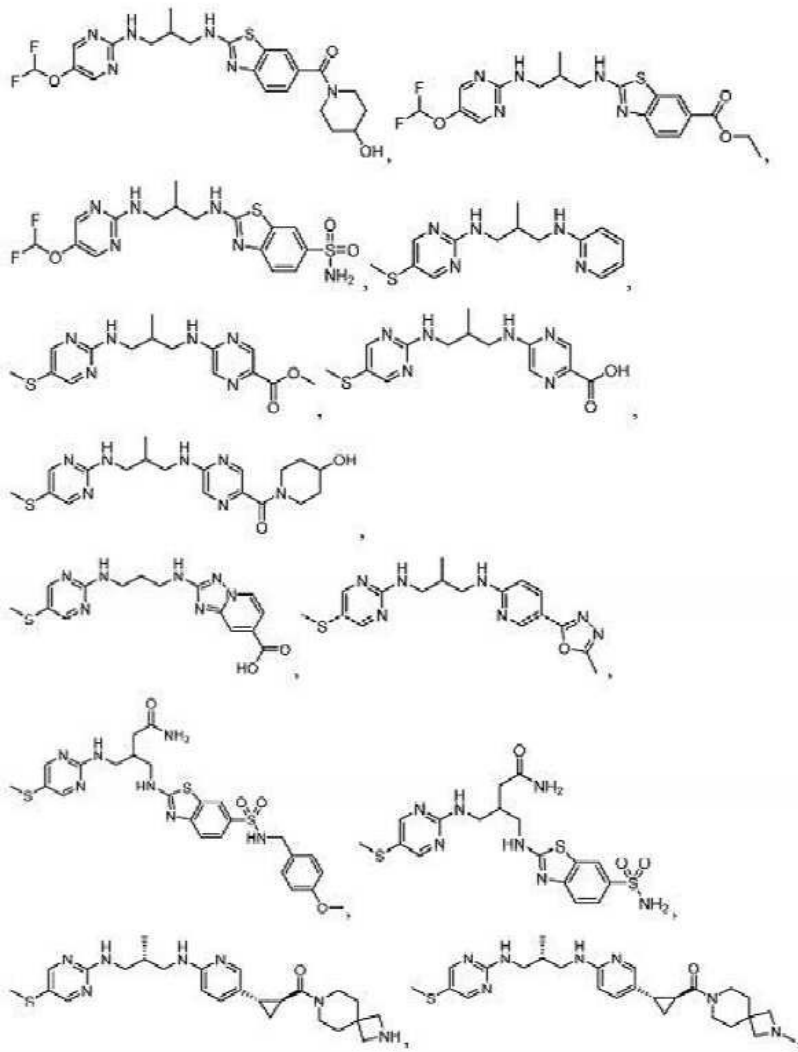


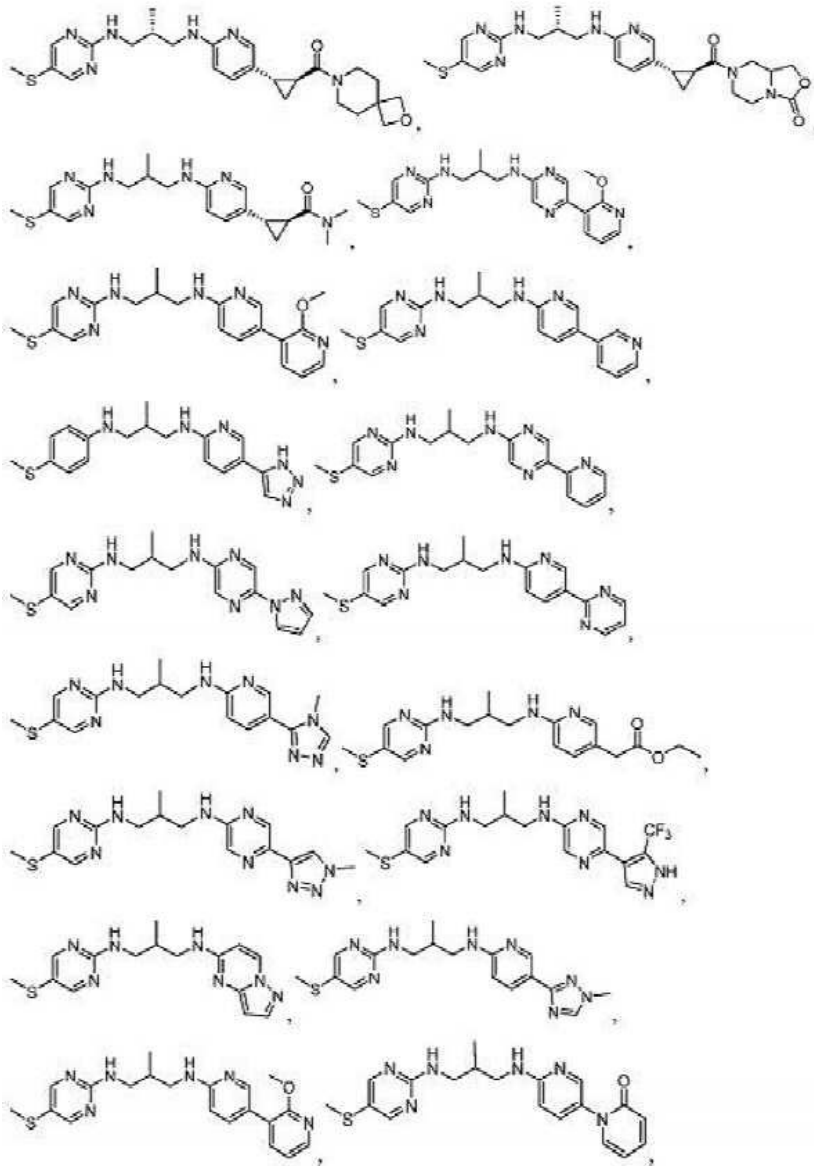


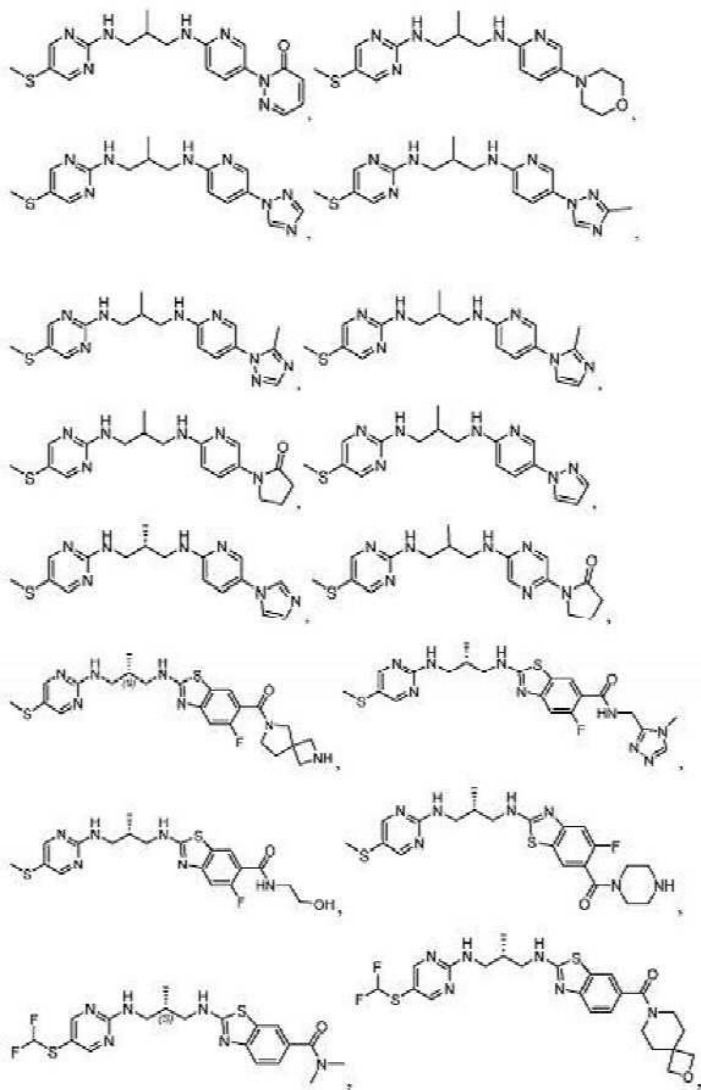


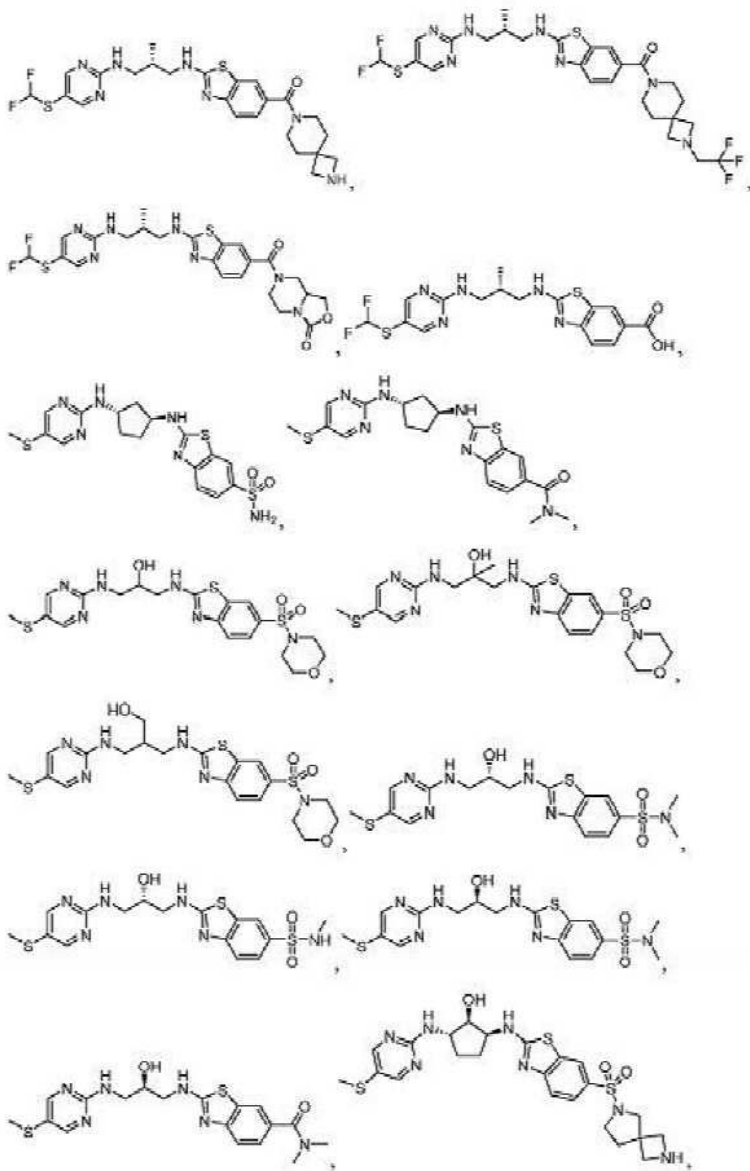


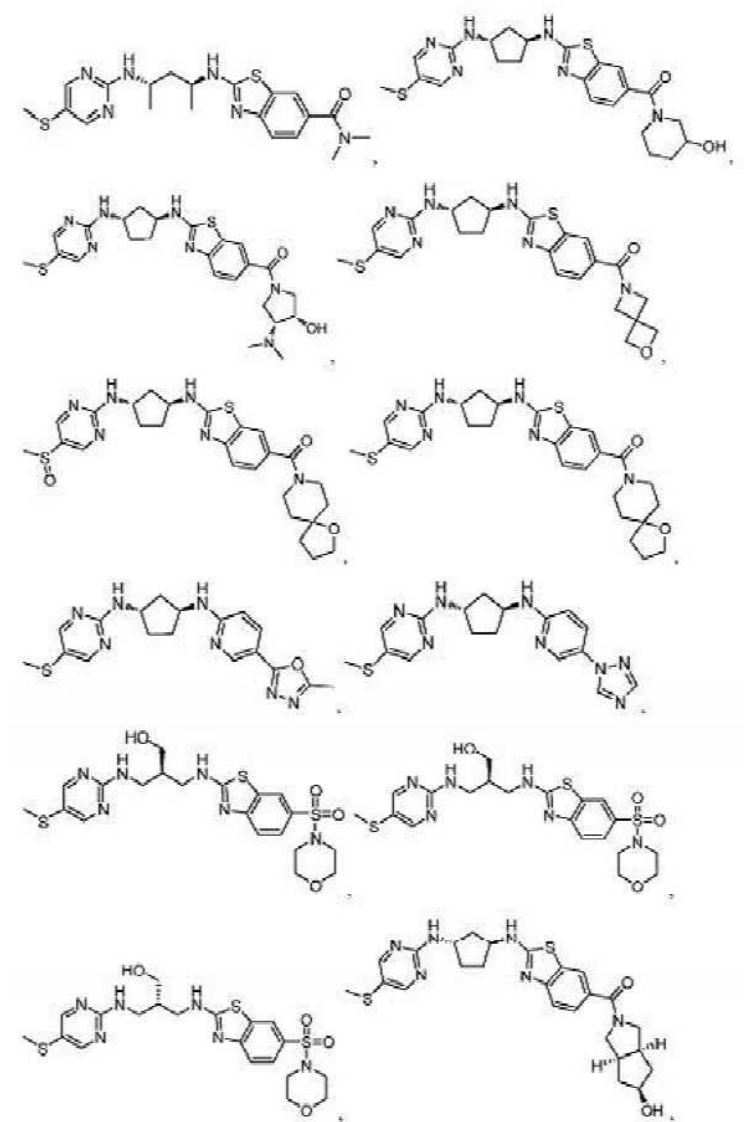


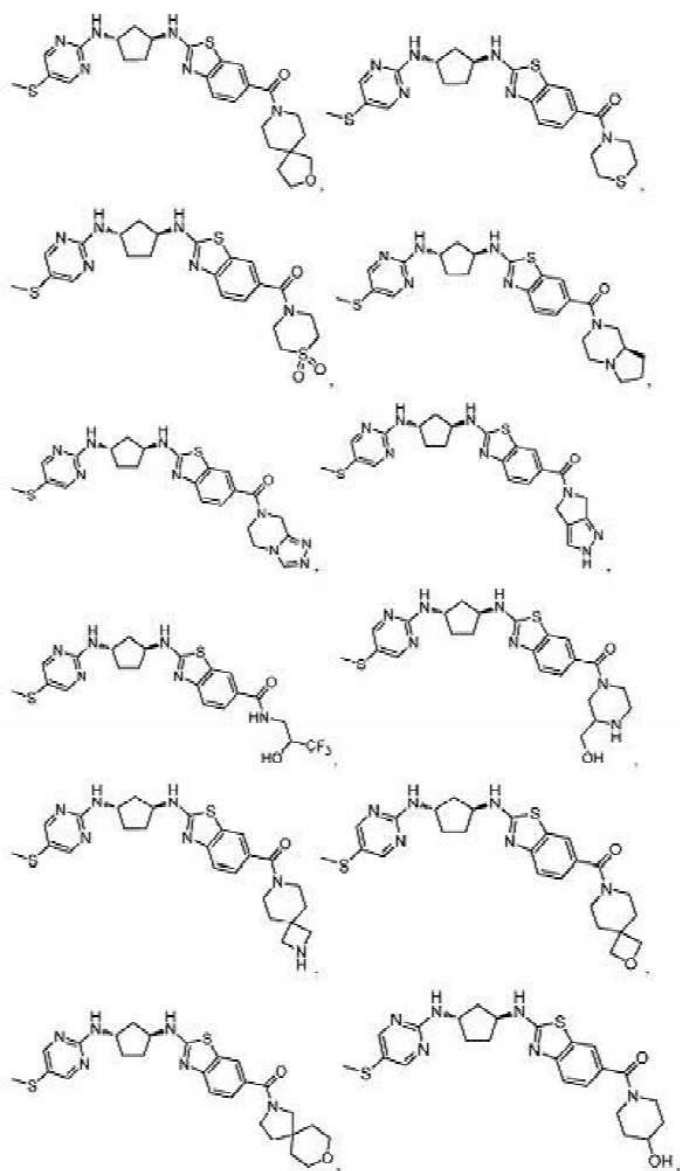


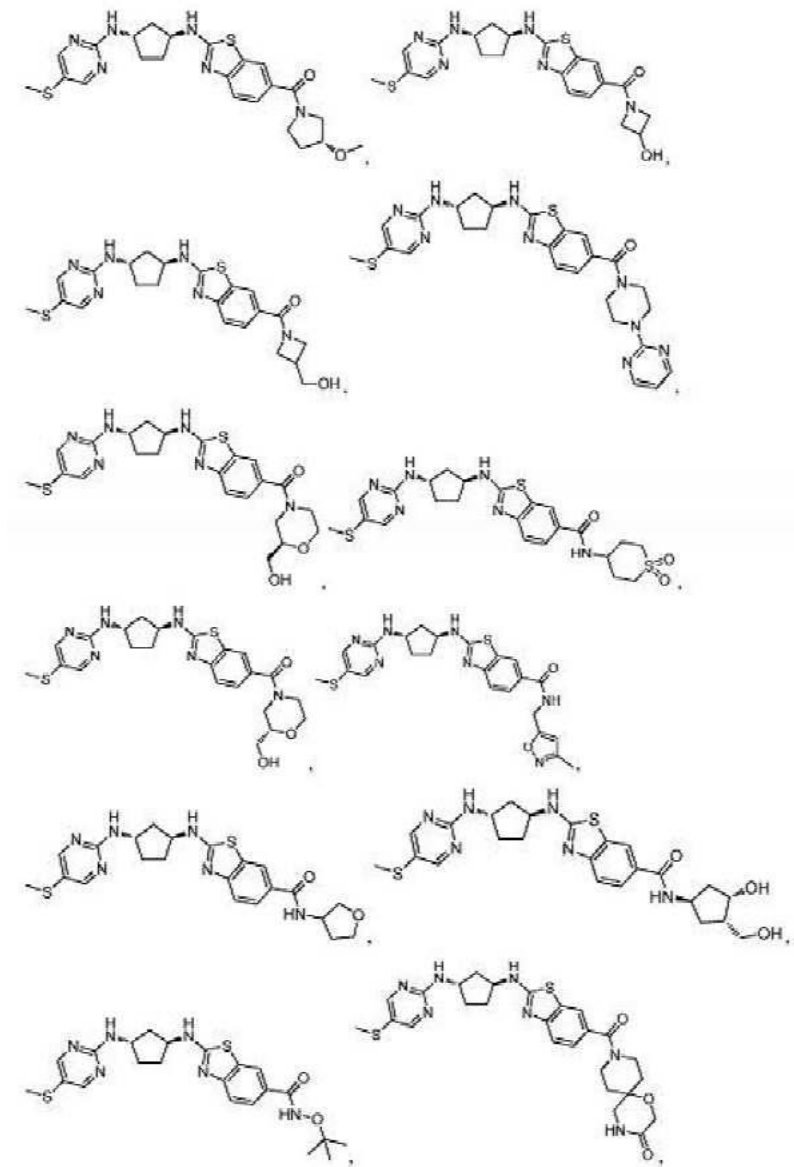


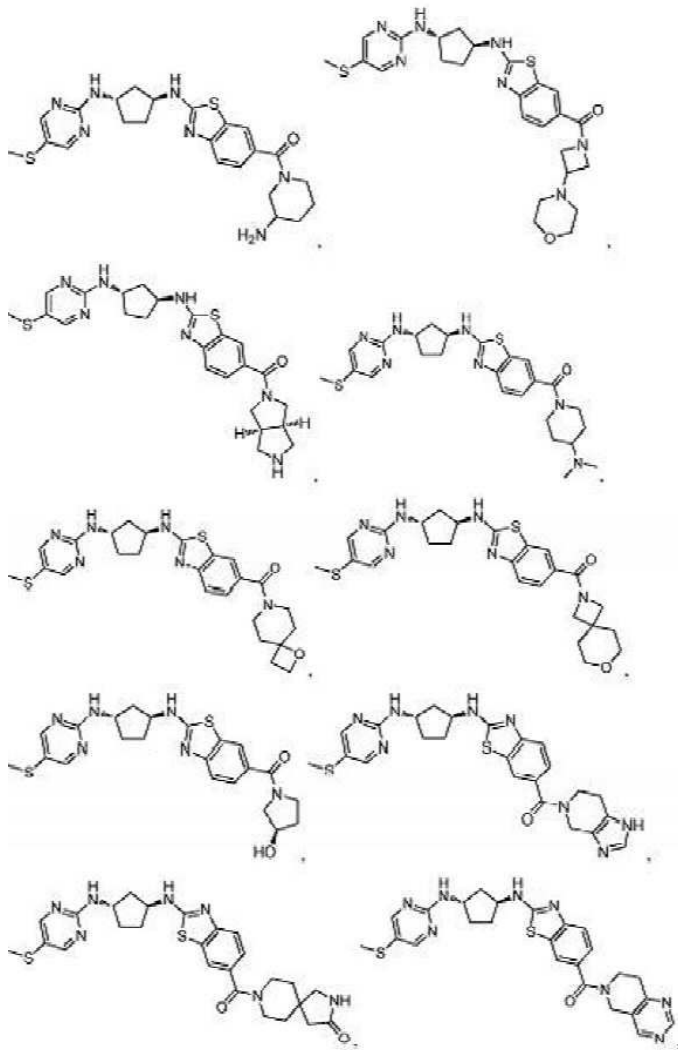


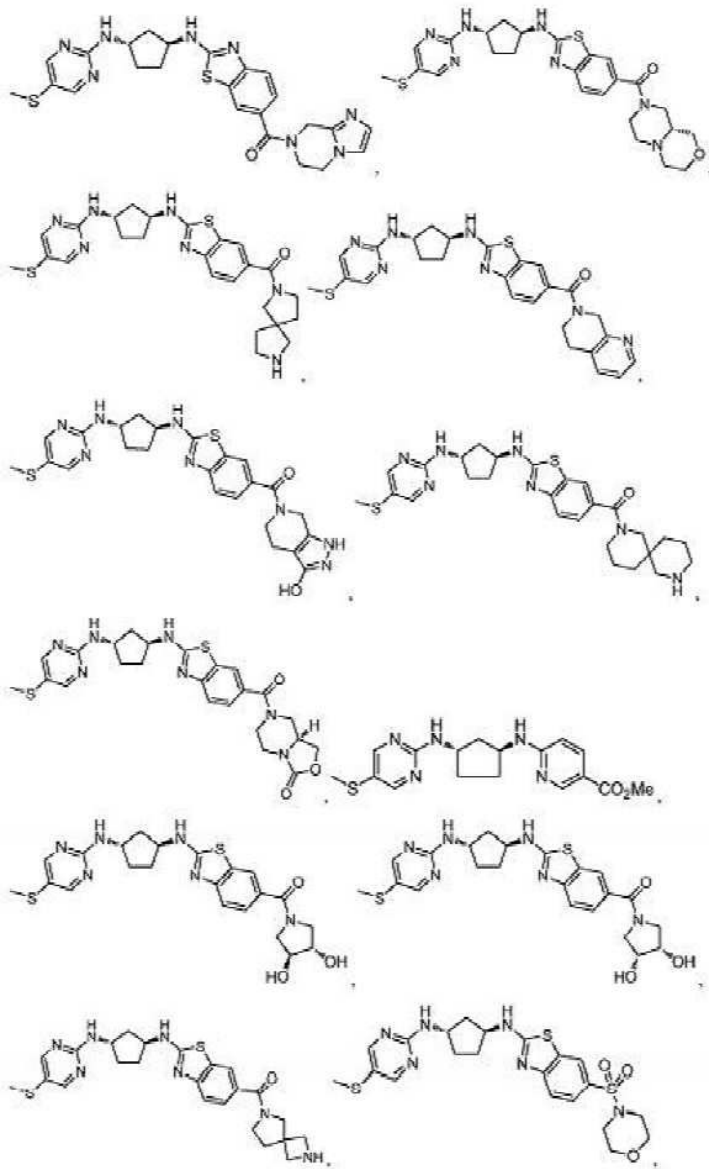


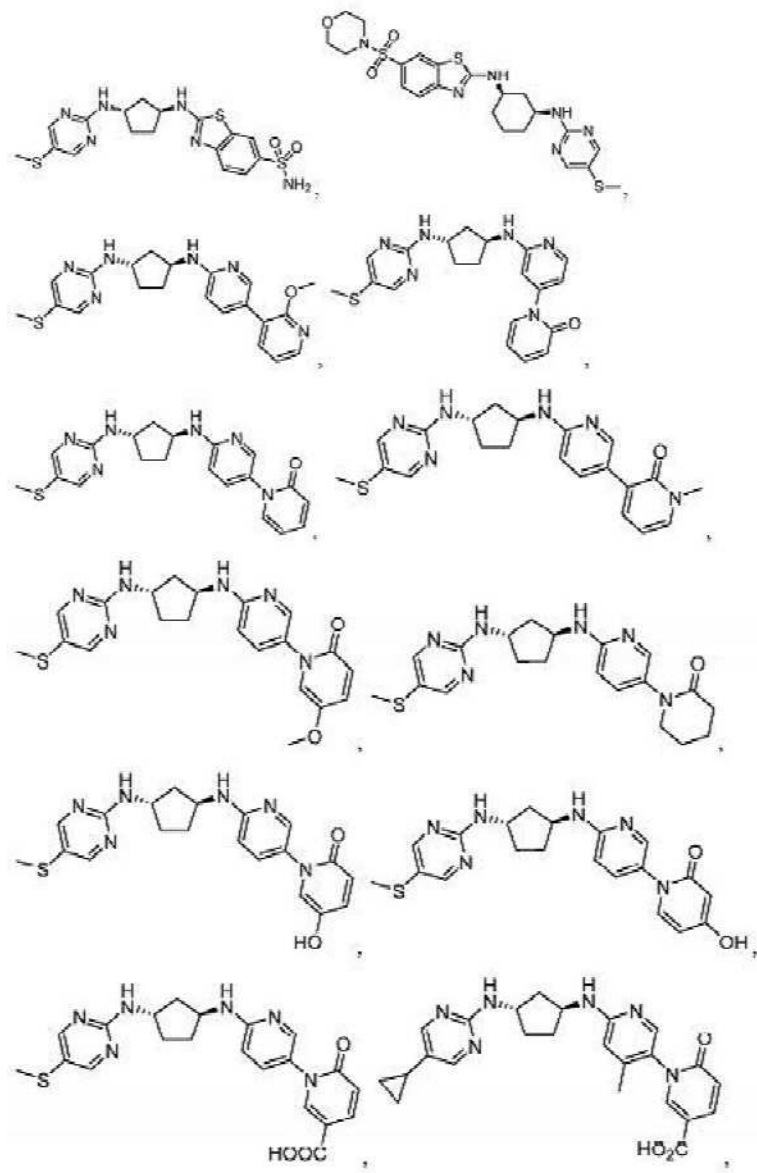


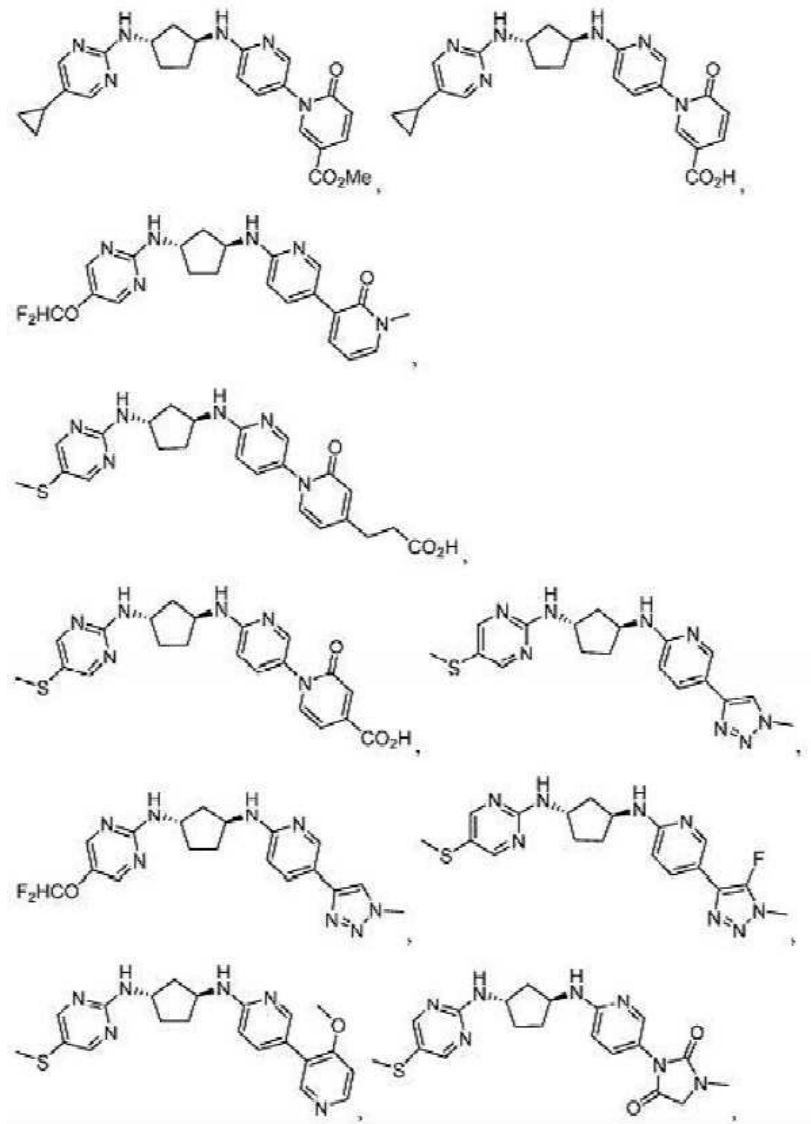


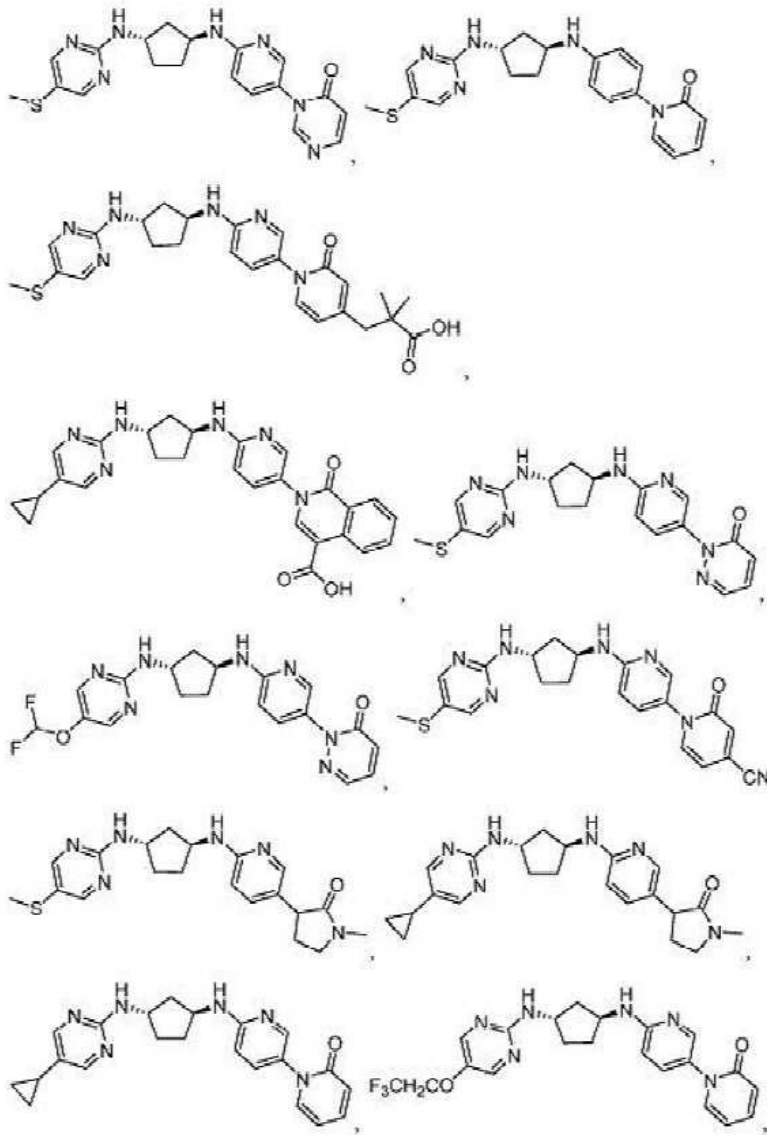


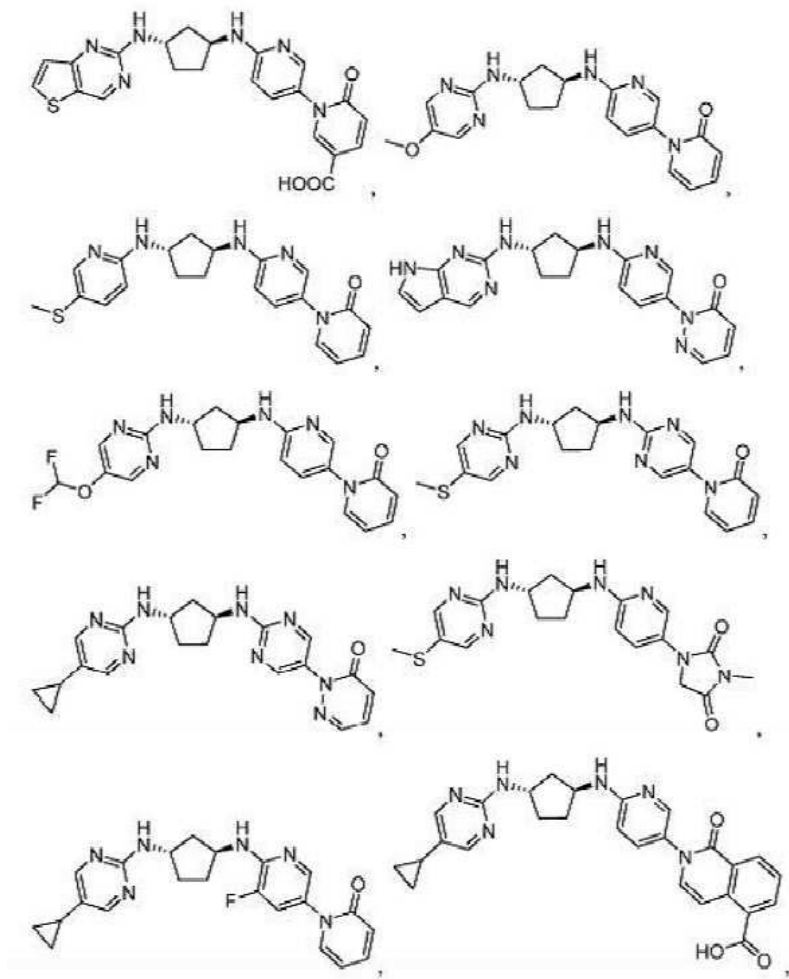


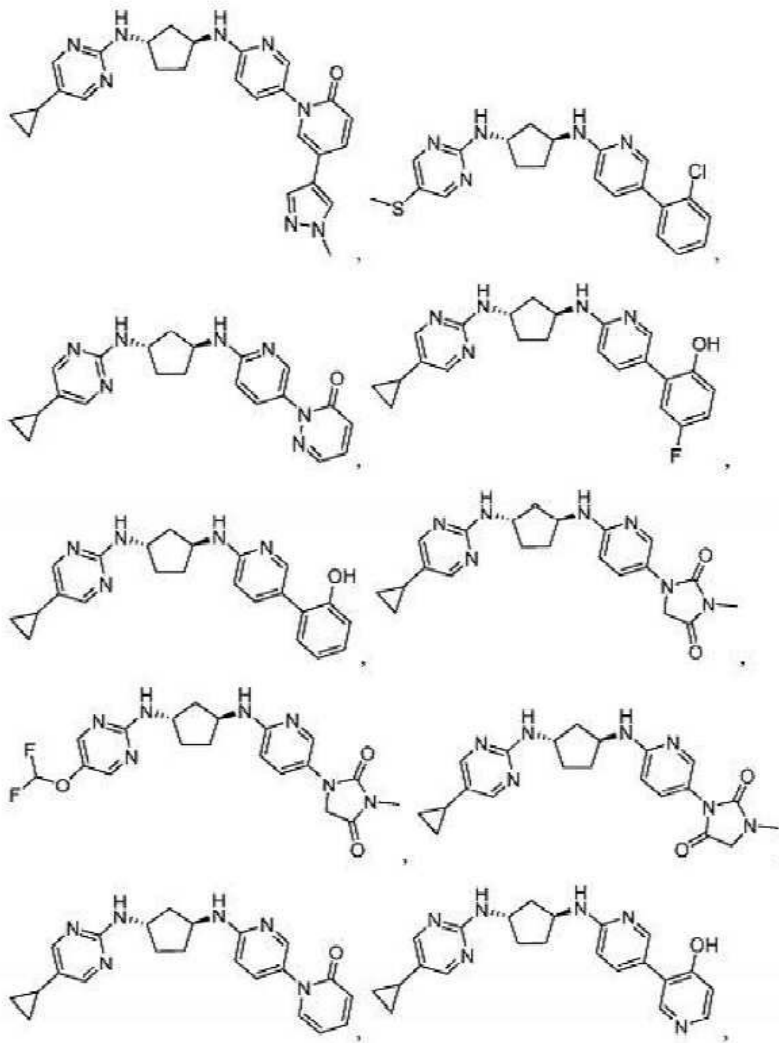


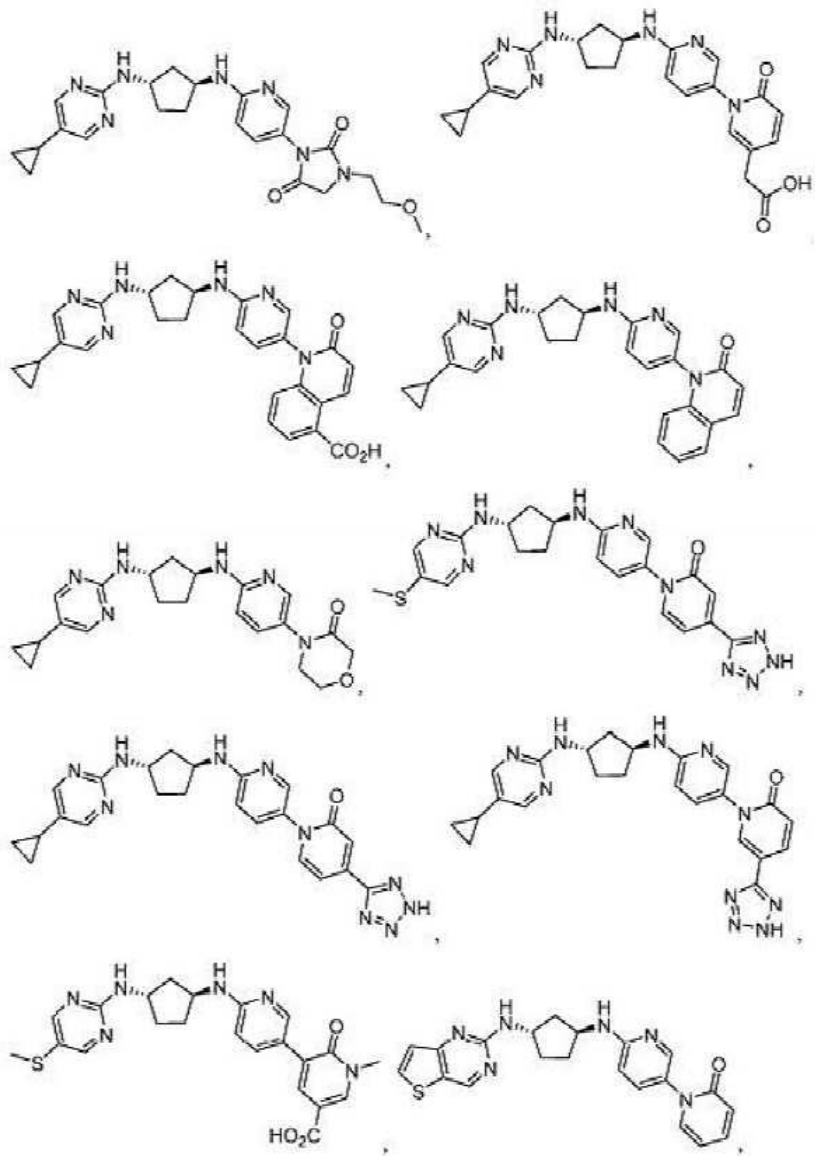


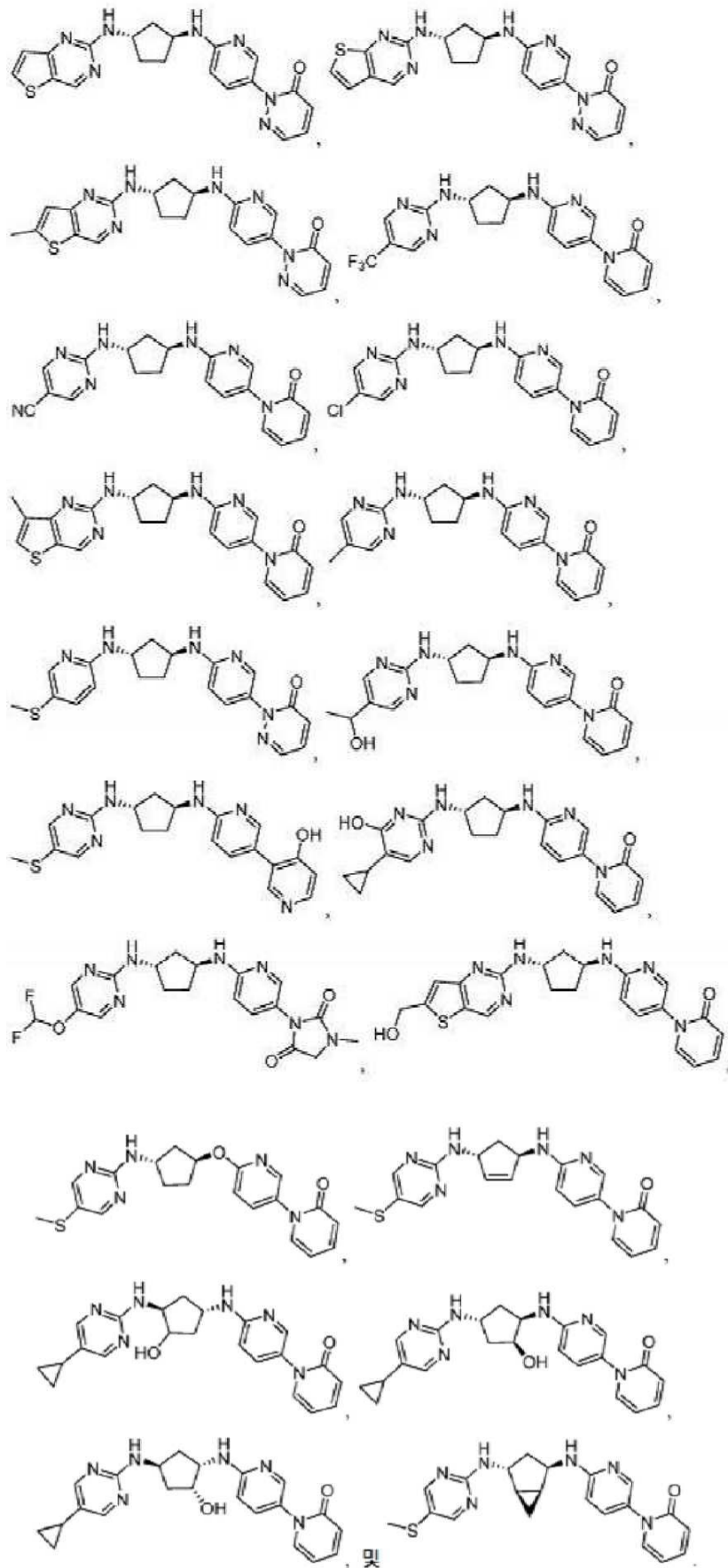




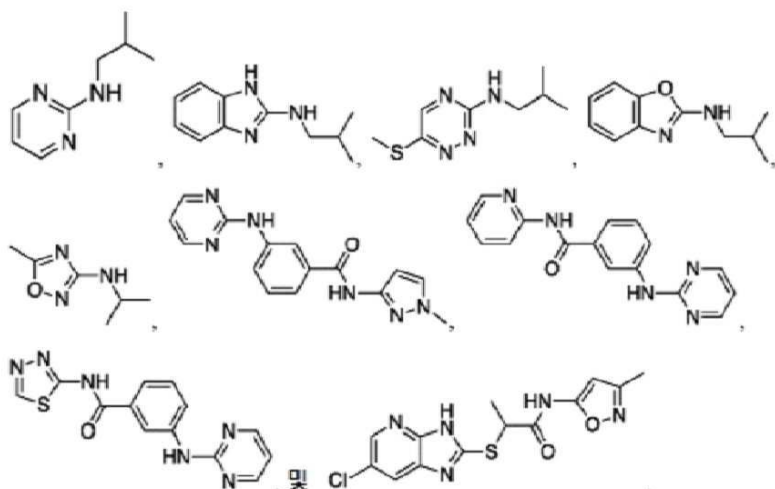








제20항에 있어서, 억제제는 다음으로부터 선택되는 것인 방법:



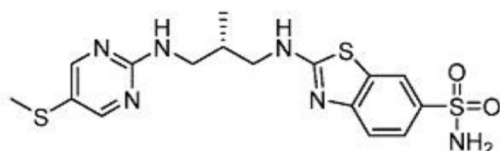
청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용 가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 74

제10항에 있어서, 억제제는 아미노산 잔기 Ser642와 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 수용자 모이어티, 아미노산 잔기 Val644와 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 수용자 모이어티, 및 아미노산 잔기 Ala637과 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 공여자 모이어티를 갖는 것인 방법.

청구항 75



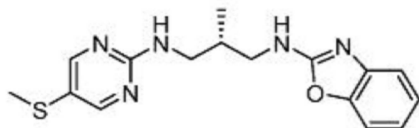
제74항에 있어서, 억제제는

인 방법.

청구항 76

제10항에 있어서, 억제제는 아미노산 잔기 Ala637과 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 공여자 모이어티 및 아미노산 Arg495와 결합하도록 배치된 1개의 양이온-파이 적층 상호 작용 모이어티를 갖는 것인 방법.

청구항 77



제76항에 있어서, 화합물은

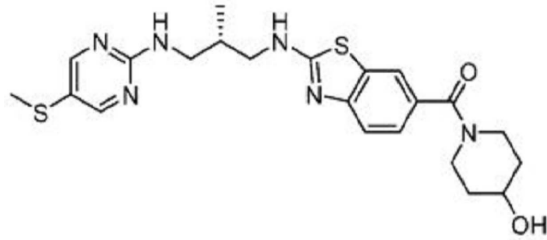
인 방법.

청구항 78

제10항에 있어서, 억제제는 아미노산 잔기 Ala637과 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 공여자 모이어티, 아미노산 잔기 Thr641과 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 공여자 모이어티, 아미노산 잔기 His643과 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 수용자 모이어티, 아미노산 잔기 Arg495와 결합하도록 배치된 1개의 양이온-파이 적층 상호 작용

용 모이어티, 및 아미노산 잔기 His591과 결합하도록 배치된 양이온-파이 적층 상호 작용 모이어티를 갖는 것인 방법.

청구항 79

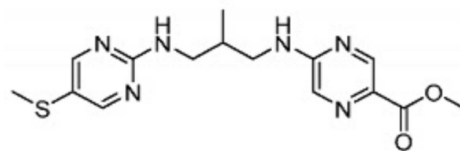


제78항에 있어서, 화합물은 인 방법.

청구항 80

제10항에 있어서, 억제제는 아미노산 잔기 Ala637과 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 공여자 모이어티, 아미노산 잔기 Val644와 결합하도록 배치된 1개의 H 결합 수용자 모이어티, 및 아미노산 591과 결합하도록 배치된 1개의 양이온-파이 적층 상호 작용 모이어티를 갖는 것인 방법.

청구항 81



제80항에 있어서, 화합물은 인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[관련 출원]

본 출원은 2019년 1월 18일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/794,239호의 우선권의 이익을 주장하며, 이는 전체가 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

"전구단백질 전환효소 서브틸리신/켄신 9"라고도 하는 PCSK9는 분비성 전구단백질 전환효소 패밀리의 구성원이며, 콜레스테롤 대사에서 중요한 역할을 한다. PCSK9는 촉매 활성과 무관하게 LDL 수용체의 증진된 분해를 통해 순환하는 LDL 콜레스테롤의 수준을 증가시킨다. 분비된 PCSK9는 세포 표면에서 LDL 수용체(LDLR)의 표피 성장 인자 도메인 A(EGF)에 결합하고 PCSK9/LDL 수용체 복합체는 엔도솜/리소솜 구획으로 내재화된다. 후기 엔도솜/리소솜의 산성 pH에서 LDL 수용체에 대한 PCSK9의 증진된 결합 친화도는 LDL 수용체의 재활용을 감소시키고, 대신 리소솜 분해를 위해 LDL 수용체를 표적으로 한다. 유전 연관 연구는 PCSK9의 기능 상실 돌연변이가 낮은 혈장 LDL-C 수준 및 유해 심혈관 사건의 발병률의 감소와 관련이 있음을 증명하였다.

LDL 수용체에 대한 PCSK9의 효과와 관련된 또 다른 생물학적 경로는 패혈성 쇼크의 발병이다. 패혈성 쇼크는 제어되지 않는 전신성 염증 반응 및 후속 기관 부전을 유발하는 심각한 미생물 감염(패혈증)의 종종 치명적인 합병증이다. 패혈증은 지질다당류(LPS; 그람 음성 박테리아)와 같은 병원성 지질 모이어티를 함유하는 미생물 세포벽에서 발생된다. LPS는 포유동물의 선천적 면역 수용체[톨 유사 수용체(TLR)]에 대한 강력한 리간드이므로, 패혈성 염증 반응(패혈성 쇼크 또는 패혈증)에서 두드러지게 나타난다.

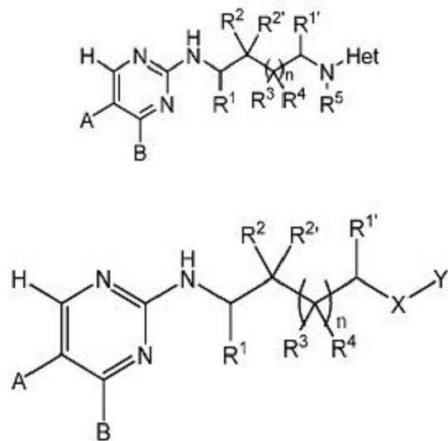
PCSK9는 간의 LDL 수용체에 의한 LPS 흡수를 줄여서, 유리 LPS가 패혈증을 유발하는 병원체에 대한 신체의 면역 반응을 과도하게 자극하게 한다. 따라서, PCSK9를 억제하는 것은 간 LDL 수용체를 유지하여 패혈증에 대한 전신 병원체 제거 및 해독을 달성하는 데 유익하다. 그러나 항생제 치료법 외에 패혈증이나 패혈성 쇼크에 대한 효과적인 치료법은 현재 없다.

- [0006] 심혈관 질환의 경우, PCSK9를 억제하기 위한 옵션은 거의 없다. 스타틴은 실제로 LDLR 및 PCSK9 유전자를 모두 상향 조절하는 전사 인자인 SREBP-2의 증가된 발현을 통해 HepG2 세포와 인간 1차 간세포에서 PCSK9를 상향 조절한다. 증가된 수준의 PCSK9는 세포 표면의 LDL 수용체의 양을 감소시키므로, 스타틴 용량을 늘리는 것으로 비례적인 LDL-콜레스테롤 저하 효과를 달성할 수 없었다.
- [0007] 세포 외 PCSK9에 선택적으로 결합하고 LDL 수용체와의 상호 작용을 방지하는 2종의 단클론 항체(mAb)인 알리로쿠맙과 에볼로쿠맙은 최근 LDL-C 수준 저하에 대해 FDA 승인을 받았다. 임상 시험에서, 알리로쿠맙은 위약에 비해 LDL 수준의 약 50% 감소를 보여주었다. 문헌[Elbitar et al., *Expert Opin Therapeutic Patents* 2016 26:1377-1392]. 에볼로쿠맙을 복용하는 환자들은 LDL 수준의 약 60 내지 75%의 감소를 보여주었다. 이러한 약물의 효능은 PCSK9 억제제가 고콜레스테롤혈증 및 기타 심혈관 질환 환자에게 효과적인 치료법이 될 가능성을 보여준다. 그러나 두 항체 약물 모두 정맥 내 투여가 필요하며, 신체에서 알레르기 반응이나 기타 유해한 면역 반응을 일으킬 수 있다.
- [0008] 효과적인 약물의 설계 및 개발은 종종 화합물이 PCSK9와 같은 생물학적 표적과 상호 작용하는 방식에 대한 정보에 의해 도움을 받는다. Cunningham 등은 PCSK9의 3차원 결정 구조를 설명하고, 단백질의 다른 섹션보다 더 유연한 C 말단 도메인과 같은 상이한 영역들을 확인하였다. (문헌[Cunningham et al. *Nature Struct. Bio.* 2007 14:413-419]). 따라서, PCSK9 억제제에 대한 관심은 다양한 소분자가 PCSK9의 표면 또는 포켓과 상호 작용할 수 있는 방법에 초점을 두었다.
- [0009] 심혈관 질환은 종종 일시적일 수 있는 감염과 달리 평생에 걸친 관리가 필요하다. 따라서, 투약 및 투여의 용이성은 유지 약물 치료에 대한 환자의 순응도에 대한 핵심 요소가 된다. 소분자 PCSK9 억제제로 달성될 수 있는 증가된 효능 및 더 큰 투여 용이성을 갖는 PCSK9 억제제가 필요하다.

발명의 내용

[0010] 화학식 I의 화합물이 본원에 개시되며,

[0011] [화학식 I]



[0012]

[0013] 화학식에서,

[0014] A는 H, 할로, 하이드록시, 알킬, 티오알킬, 알케닐, 알콕시, 아실옥시, 시아노, 시클로알킬, $-C(O)OR^6$, 및 $-C(O)NR^6R^7$ 로부터 선택되고;

[0015] B는 H, 알킬, 및 할로로부터 선택되거나, 또는

[0016] A 및 B는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5 또는 6원의 헤테로아릴을 형성하고;

[0017] X는 NR^5 또는 O이고;

[0018] R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나; 또는

- [0019] n 이 0인 경우, R^1 및 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 4 내지 8원의 시클로알킬 또는 시클로알케닐 고리를 형성하고;
- [0020] R^2 는 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알킬아미노, 시아노, 및 하이드록시로 부터 선택되거나; 또는
- [0021] R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 또는
- [0022] $R^{1'}$ 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;
- [0023] $R^{2'}$ 은 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 및 시아노로부터 선택되거나, 또는
- [0024] R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;
- [0025] 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 알킬이거나; 또는
- [0026] R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;
- [0027] R^5 는 H 또는 알킬이거나; 또는
- [0028] R^1 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 또는
- [0029] R^2 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;
- [0030] 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 알킬이고;
- [0031] Y는 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0032] n 은 0 또는 1이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 임의의 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물), 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 심혈관 질환의 치료 또는 예방에서 대상체에 사용하기에 적합한 제약 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 제약 제제는 본원에 기재된 바와 같은 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0033] PCSK9의 억제로부터 이익을 얻는 질환 및 병태를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 이들 질환은 심혈관 질환, 예를 들어 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고지질단백혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 죽상동맥경화증, 간 지방증, 대사 증후군 및 관상동맥 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0034] 본원에 기재된 방법을 이용하여 치료할 수 있는 다른 질환 및 병태는 패혈증 및 패혈성 쇼크를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0035] 보조 요법 단독의 능력을 넘어 심혈관 치료 이익을 증진시킬 수 있는 단클론 항체, 스타틴 및 기타 심혈관계와 화학식 I의 화합물의 병용 요법이 본원에 제공된다. 또한, 보조 요법 단독의 능력을 넘어 패혈증 및 패혈성 쇼크의 발생 및 중증도를 감소시킬 수 있는 항생제와 화학식 I의 화합물의 병용 요법이 본원에 제공된다.
- [0036] 또한, 화학식 I의 화합물이 상호 작용하는 PCSK9 상의 새로운 결합 부위가 본원에 개시되어 있다. 본원에 개시된 화합물과 PCSK9의 C 말단 도메인의 특정 잔기 사이의 H 결합의 삼합체(triad)와 같은 이들 화합물에 공통적인 특정 특징은 PCSK9에 대한 화합물의 선택성 및 친화도에 기여한다. 이 C 말단 결합 부위는 이전에 확인된 많은 억제제의 표적으로 이해되는 PCSK9 촉매 도메인과 구별된다.

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 무질서한 세그먼트를 점선으로 보여주는 PCSK9의 결정 구조를 도시한다.
- 도 2는 H 결합 공여자 및 수용자를 점선 화살표로 보여주는, 화합물 152에 결합된 PCSK9의 결정 구조의 개략도이다. 약물작용발생단은 M2 및 M3 도메인에 걸쳐 있다.
- 도 3은 Val589 수용자(A), Val589 공여자(B) 및 Ser636 수용자(C) 사이의 거리를 보여주는 약물작용발생단의 H 결합 삼합체의 개략도이다.

도 4는 H 결합 공여자 및 수용자를 점선 화살표로 보여주는, 화합물 162에 결합된 PCSK9의 결정 구조의 개략도이다.

도 5는 H 결합 공여자 및 수용자를 점선 화살표로 보여주는, 화합물 43에 결합된 PCSK9의 결정 구조의 개략도이다.

도 6은 H 결합 공여자 및 수용자를 점선 화살표로, 양이온-파이 결합을 핀 점으로 보여주는, 화합물 60에 결합된 PCSK9의 결정 구조의 개략도이다.

도 7은 H 결합 공여자 및 수용자를 점선 화살표로, 양이온-파이 결합을 핀 점으로 보여주는, 화합물 5에 결합된 PCSK9의 결정 구조의 개략도이다.

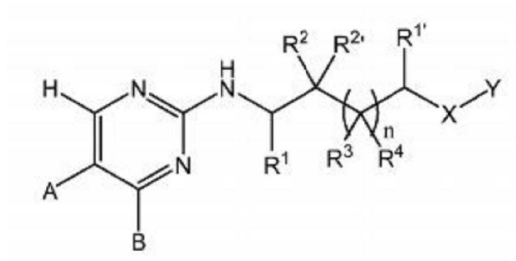
도 8은 H 결합 공여자 및 수용자를 점선 화살표로, 양이온-파이 결합을 핀 점으로 보여주는, 화합물 133에 결합된 PCSK9의 결정 구조의 개략도이다.

도 9는 글리신 640의 N-H와의 상호 작용을 보여주는, 화합물 458B에 결합된 PCSK9의 결정 구조의 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

화합물

화학식 I의 화합물이 본원에 개시되며,



[화학식 I]

화학식에서,

A는 H, 할로, 하이드록시, 알킬, 티오알킬, 알케닐, 알콕시, 아실옥시, 시아노, 시클로알킬, $-C(O)OR^6$, 및 $-C(O)NR^6R^7$ 로부터 선택되고;

B는 H, 알킬, 및 할로로부터 선택되거나, 또는

A 및 B는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5 또는 6원의 헤테로아릴을 형성하고;

X는 NR^5 또는 O이고;

R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나; 또는

n이 0인 경우, R^1 및 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 4 내지 8원의 시클로알킬 또는 시클로알케닐 고리를 형성하고;

R^2 는 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알킬아미노, 시아노, 및 하이드록시로 부터 선택되거나; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 또는

$R^{1'}$ 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

$R^{2'}$ 은 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 및 시아노로부터 선택되거나, 또는

[0053] R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0054] 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 알킬이거나; 또는

[0055] R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0056] R^5 는 H 또는 알킬이거나; 또는

[0057] R^1 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 또는

[0058] R^2 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

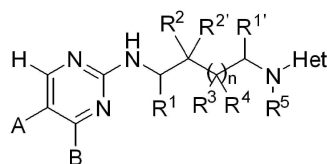
[0059] 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[0060] Y는 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0061] n은 0 또는 1이다.

[0062] 화학식 I'의 화합물이 본원에 개시되며,

[0063] [화학식 I']



[0064]

[0065] 화학식에서,

[0066] A는 H, 할로, 알킬, 티오알킬, 알케닐, 알콕시, 아실옥시, 시아노, 시클로알킬, $-C(O)OR^6$, 및 $-C(O)NR^6R^7$ 로부터 선택되고;

[0067] B는 H, 알킬, 및 할로로부터 선택되고;

[0068] R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 H 및 알킬로부터 선택되거나; 또는

[0069] n이 0인 경우, R^1 및 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 4 내지 8원의 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0070] R^2 는 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 알킬아미노, 시아노, 및 하이드록시로부터 선택되거나; 또는

[0071] R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 또는

[0072] $R^{1'}$ 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0073] $R^{2'}$ 은 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 및 시아노로부터 선택되거나; 또는

[0074] R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0075] 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 알킬이거나; 또는

[0076] R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0077] R^5 는 H 또는 알킬이거나; 또는

[0078] R^1 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하거나; 또는

- [0079] R^2 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;
- [0080] 각각의 R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 알킬이고;
- [0081] Het은 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;
- [0082] n은 0 또는 1이다.
- [0083] 아래 및 본원의 구현예 전부는 화학식 I 및 화학식 I' 모두의 구현예로 이해되어야 한다.
- [0084] 특정 구현예에서, 제1항에 있어서, A는 H, 하이드록시, 티오알킬, 알킬, 알콕시, 아실옥시, 시아노, 시클로알킬, $-C(O)OR^6$, 및 $-C(O)NR^6R^7$ 로부터 선택된다.
- [0085] 특정 구현예에서, A는 H이지만, 다른 구현예에서, A는 알킬, 예컨대, 티오알킬이다. 특정 구현예에서, A는 $-SCH_3$, $-SCHF_2$, 및 $-OCHF_2$ 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, A는 알콕시이다. 다른 구현예에서, A는 시클로알킬이다. 특정 구현예에서, B는 H이다.
- [0086] 특정 구현예에서, A 및 B는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 피롤릴 또는 티에닐 고리를 형성하고, 이는 치환되지 않거나 하나 이상의 알킬로 치환된다.
- [0087] 특정 구현예에서, X는 바람직하게는 NR^5 이다. 다른 구현예에서, Y는 바람직하게는 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이다.
- [0088] 특정 구현예에서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 H이다. 그러나 n이 0인 경우, R^1 및 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 4 내지 8원의 시클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 단환식 또는 이환식이다. 다른 구현예에서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되는 원자와 함께 4 내지 8원의 시클로알케닐 고리를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 고리는 시클로펜틸 고리, 예컨대, S,S-시클로펜틸이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 고리는 하이드록실 또는 하이드록시알킬로 치환된다.
- [0089] 특정 구현예에서, R^2 는 H, 할로, 알킬, 알콕시, 아미도알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 시아노, 및 하이드록실로부터 선택된다. 특정 구현예에서, R^2 는 C_{1-3} 알킬이다. R^2 는 아미노, 아미도, 시아노, 하이드록시, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, $R^{2'}$ 은 C_{1-3} 알킬이지만, 다른 구현예에서는, $R^{2'}$ 은 H이다.
- [0090] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 다른 구현예에서, $R^{1'}$ 및 R^2 는 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 특정 구현예에서, R^2 및 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성한다.
- [0091] 특정 구현예에서, R^3 은 C_{1-3} 알킬이지만, 다른 구현예에서는, R^3 은 H이다. 특정 구현예에서, R^4 는 H이다.
- [0092] 특정 구현예에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 원자와 함께 3 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 다른 구현예에서, R^1 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 다른 구현예에서, R^2 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5 내지 8원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성한다.
- [0093] 특정 구현예에서, Y는 단환식 헤테로아릴, 예컨대(그러나 이에 한정되지 않음), 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 및 티아졸릴이다. 다른 구현예에서, Y는 단환식 헤테로아릴, 예컨대(그러나 이에 한정되지 않음), 피리디닐, 피라지닐, 및 피리미디닐이다. 일부 구현예에서, Y는 트리아제닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택된다. 단환식 헤테로아릴은 치환되지 않을 수 있거나, 또는 알킬, 티오알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미도, 카르복시, 시아노, 할로, 헤테로아릴, 니트로, 설펜아미도, 및 티오알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 또 다른 구현예에서, Y는 단환식 헤테로아릴로

서, 이는 치환되지 않을 수 있거나, 또는 알킬, 티오알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미도, 카르복시, 시아노, 할로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 니트로, 설포아미도, 및 티오알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0094] 특정 구현예에서, 단환식 헤테로아릴은 페닐, 피리디닐, 2-하이드록시피리디닐, 피페리디노닐, 2-하이드록시-1-메틸피리디닐, 트리아졸릴, 이미다졸리디노닐, 피리미도닐, 2-하이드록시이소퀴놀리닐, 3-하이드록시피리다지닐, 피롤리디노닐, 피라졸릴, 및 모르폴리노닐로부터 선택되는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로 치환된다. 특정 바람직한 구현예에서, Y는 6원의 단환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 단환식 헤테로아릴은 할로, CN, 알킬, 알콕시, 하이드록시, 카르복시, $-CO_2$ 알킬, 및 테트라졸릴로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되는 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로 치환된다. 특정 바람직한 구현예에서, 단환식 헤테로아릴은 X에 대해 A의 파라 위치에 배치된다.

[0095] 다른 구현예에서, Y는 이환식 헤테로아릴, 예컨대(그러나 이에 한정되지 않음), 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 트리아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 퀴놀리닐, 및 퀴녹살리닐이다. 이환식 헤테로아릴은 치환되지 않을 수 있거나, 또는 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 티오알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미도, 카르복시, 시아노, 할로, 헤테로아릴, 니트로, 및 설포아미도로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 이환식 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 티오알킬, 알콕시카르보닐, 아미도, 카르복시, 할로, 및 헤테로아릴로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된다.

[0096] 특정 구현예에서, Y는 화학식 $-C(O)NR^8R^9$ 또는 $-NR^9C(O)R^{10}$ 의 아미도 치환기로 치환되며, 이때,

[0097] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되거나; 또는

[0098] R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4, 5, 6, 또는 7원의 헤테로환식 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0099] R^{10} 은 알킬이다.

[0100] 특정 구현예에서, Y는 화학식 $-S(O)_2NR^8R^9$ 또는 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 의 설포아미도 치환기로 치환되며, 이때

[0101] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 및 헤테로아릴로부터 선택되거나; 또는

[0102] R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4, 5, 6, 또는 7원의 헤테로환식 고리를 형성하고;

[0103] R^{10} 은 알킬이다.

[0104] 화학식 I의 가변적인 Y의 전술한 모든 구현예는 또한 화학식 I'의 가변적인 Het의 구현예인 것으로 이해되어야 한다.

[0105] 특정 구현예에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 트리아졸릴, 및 피라졸릴로부터 선택된다. R^8 및 R^9 중 하나 또는 둘 다가 알킬인 구현예에서, 각각의 알킬은 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 메틸, 메톡시, 카르복시, 시아노, 하이드록시, 디메틸아미노, 에톡시카르보닐, 페닐, 메톡시페닐, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 2-메틸-테트라졸릴, 트리아졸릴, 1-메틸트리아졸릴, 4-메틸트리아졸릴, 및 2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-오닐로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된다. 특정 구현예에서, R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 아지라딘, 이소티아졸리딘-1,1-디옥사이드, 아제티딘, 티아졸-4(5Hn)-온, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 티오모르폴린-1,1-디옥사이드, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄으로부터 선택되는 헤테로환식 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 2,8-디아자스피로[5.5]운데센, 테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진, 옥타하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진, 테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘, 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸, 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸, 티오모르폴린, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난, 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온, 테트라하이드로-1,7-나프티리딘, 1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온, 테트라하이드로피롤로[3,4-d]이미다졸, 피리미딘, 8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸, 헥사하이드로-3H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3-온, 1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난, 옥타하이드로시클로헵타[c]피롤, 테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진, 2,7-디아자스피로[4.4]노난, 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄, 7-옥사-2-아자

스피로[3.5]노난, 1-옥사-8 λ^2 -아자스피로[4.5]데칸, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 테트라하이드로퓨란, 옥사디아졸, 트리아졸, 피리디논, 테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-3(2H)-온, 피페리딘, 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄, 5-옥사-2,7-디아자스피로[3.5]노난, 피라졸, 및 피리다진-3(2H)-온으로부터 선택되는 헤테로환식 고리를 형성한다.

[0106] 일부 구현예에서, 헤테로환식 고리는 치환되지 않거나, 또는 알킬, 알콕시카르보닐, 할로, 하이드록시, 시아노, 카르복시, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된다. 특정 구현예에서, 헤테로환식 고리는 치환되지 않거나, 또는 메틸, 에톡시카르보닐, 할로, 하이드록시, 시아노, 카르복시, 및 옥세타닐로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된다.

[0107] 특정 구현예에서, 본 발명은 위에 제시된 임의의 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 인간 대상체에 사용하기에 적합한 제약 제제를 제공한다. 특정 구현예에서, 제약 제제는 본원에 기재된 바와 같은 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0108] 개시된 임의의 화합물은 본원에 개시된 임의의 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0109] 정의

[0110] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 학술 용어는 본 개시의 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 다음의 참고문헌은 본 개시에서 사용되는 용어 중 다수에 대한 일반적인 정의를 당업자에게 제공한다: 문헌[Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994)]; 문헌[The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)]; 문헌[The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)]; 및 문헌[Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]. 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 용어들은 달리 명시되지 않는 한, 아래에서 그 용어들에 부여된 의미를 갖는다.

[0111] 본 개시에서, "~를 포함하다(comprise)", "~를 포함하는(comprising)", "~를 함유하는" 및 "~를 갖는" 등은 미국 특허법에서 부여된 의미를 가질 수 있고, "~를 포함하다(include)", "~를 포함하는(including)" 등을 의미할 수 있고; "본질적으로 구성된" 또는 "본질적으로 구성된다"는 마찬가지로 미국 특허법에서 부여된 의미를 가지며, 이 용어는, 열거된 것의 기본적인거나 신규한 특징이 열거된 것을 초과하는 존재에 의해 변화되지 않는 한, 열거된 것을 초과하는 존재를 허용하나, 종래 기술의 구현예를 배제하는 개방형이다.

[0112] 구체적으로 언급되거나, 문맥상 명확하지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 구체적으로 언급되거나, 문맥상 명확하지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 단수형("a", "an", 및 "the")은 단수형 또는 복수형으로 이해된다.

[0113] 용어 "아실"은 당해 분야에서 알려져 있고, 일반식 하이드로카빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 표시되는 기를 지칭한다.

[0114] 용어 "아실아미노"는 당해 분야에서 알려져 있고, 아실 기로 치환된 아미노 기를 지칭하고, 예를 들어 화학식 하이드로카빌C(O)NH-로 표시될 수 있다.

[0115] 용어 "아실옥시"는 당해 분야에서 알려져 있고, 일반식 하이드로카빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-로 표시되는 기를 지칭한다.

[0116] 용어 "알콕시"는 산소가 부착된 알킬 기, 바람직하게는 저급 알킬 기를 지칭한다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0117] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있다.

[0118] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하고, "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐"을 모두 포함하려는 것이며, 후자는 알케닐 기의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알케닐 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 이중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 하나 이상의 탄소에서 발생할 수 있다. 더욱이, 이러한 치환기는 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 하기에 논의되는 바와 같이 알킬 기에 대해 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 알킬, 카보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 기에 의한 알케닐 기의 치환이 고려된다.

[0119] "알킬" 기 또는 "알칸"은 완전 포화된 직쇄 또는 분지형 비방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 직쇄 또는 분지형

알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 직쇄 및 분지쇄 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함한다. C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기는 또한 "저급 알킬"기로 지칭된다.

[0120] 더욱이, 명세서, 실시예 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용되는 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬"을 모두 포함하려는 것으로, 후자는 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, 예를 들어, 할로젠, 하이드록실, 카르보닐(예컨대, 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀 또는 아실), 티오키카르보닐(예컨대, 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설펜아미도, 설포닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 탄화수소쇄 상에서 치환된 모이어티는 적절한 경우 그 자체로 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환기는 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트 포함), 설포닐(설페이트, 설펜아미도, 설파모일 및 설포네이트 포함), 및 실릴 기의 치환 및 비치환된 형태뿐만 아니라, 에테르, 알킬티오, 카르보닐(케톤, 알데히드, 카르복실레이트 및 에스테르 포함), -CF₃, -CN 등을 포함할 수 있다. 예시적인 치환된 알킬이 아래에 기술되어 있다. 시클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노알킬, 카르보닐 치환된 알킬, -CF₃, -CN 등으로 추가로 치환될 수 있다.

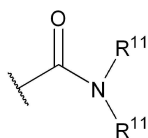
[0121] 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용되는 경우 용어 "C_x-y"는 쇠에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_{x-y}알킬"은 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸 등과 같은 할로알킬 기를 포함한, 쇠에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함한, 치환 또는 비치환 포화 탄화수소 기를 지칭한다. C₀ 알킬은 이 기가 말단 위치에 있을 경우 수소를, 내부에 있을 경우 결합을 나타낸다. 용어 "C_{2-y}알케닐" 및 "C_{2-y}알킬닐"은 길이가 유사하고 전술한 알킬과 치환이 가능하지만 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 치환 또는 비치환된 불포화 지방족 기를 지칭한다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "알킬아미노"는 적어도 1개의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "알킬티오"는 알킬 기로 치환된 티올 기를 지칭하며, 일반 화학식 알킬S-로 표시될 수 있다.

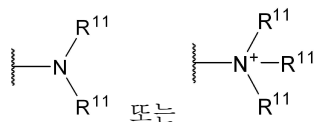
[0124] 본원에서 사용되는 용어 "알킬닐"은 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하고, "비치환된 알킬닐" 및 "치환된 알킬닐"을 모두 포함하려는 것이며, 후자는 알킬닐 기의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬닐 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 삼중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 하나 이상의 탄소에서 발생할 수 있다. 더욱이, 이러한 치환기는 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 위에서 논의되는 바와 같이 알킬 기에 대해 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 알킬, 카보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 기에 의한 알킬닐 기의 치환이 고려된다.

[0125] 본원에서 사용되는 용어 "아미드"는 다음 기를 지칭하며



[0126] 이때, 각각의 R¹¹은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기를 나타내거나, 또는 2개의 R¹¹은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0128] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당해 분야에서 알려져 있고, 비치환 및 치환된 아민 및 이의 염, 예를 들어, 다음의 화학식에 의해 표시될 수 있는 모이어티를 지칭하고



[0129]

이때, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기를 나타내거나, 또는 2개의 R^{11} 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다. 본원에서 사용되는 용어 "아미노 알킬"은 아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0130]

본원에서 사용되는 용어 "아릴알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

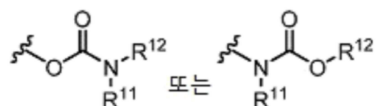
[0131]

본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 치환 또는 비치환된 단일 고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게는, 고리는 5 내지 7원의 고리, 더욱 바람직하게는 6원의 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리 시스템을 포함하며, 이때, 고리 중 적어도 1개는 방향족이고, 예를 들어, 다른 환식 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 아릴 기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0132]

용어 "카바메이트"는 당해 분야에서 알려져 있고, 다음 기를 지칭하며

[0133]



[0134]

이때, R^{11} 및 R^{12} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예를 들어 알킬 기를 나타내거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0135]

본원에서 사용되는 용어 "탄소환" 및 "탄소환식"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 고리를 지칭한다. 탄소환이라는 용어는 방향족 탄소환과 비 방향족 탄소환을 모두 포함한다. 비 방향족 탄소환은 모든 탄소 원자가 포화된 시클로알칸 고리와 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 시클로알켄 고리를 모두 포함한다.

[0136]

용어 "탄소환"은 5 내지 7원의 단환식 및 8 내지 12원의 이환식 고리를 포함한다. 이환식 탄소환의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 탄소환은 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유되는 이환식 분자를 포함한다. 용어 "융합된 탄소환"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 이환식 탄소환을 지칭한다. 융합된 탄소환의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 방향족 고리, 예를 들어 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어 시클로헥산, 시클로펜탄 또는 시클로헥센에 융합될 수 있다. 원자가가 허용하는 한 포화, 불포화 및 방향족 이환식 고리의 임의의 조합은 탄소환식의 정의에 포함된다. 예시적인 "탄소환"은 시클로펜탄, 시클로헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 1,5-시클로옥타디엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 비시클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 예시적인 융합된 탄소환은 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 비시클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 비시클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "탄소환"은 수소 원자를 보유할 수 있는 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0137]

"시클로알킬" 기는 완전 포화된 환식 탄화수소이다. "시클로알킬"은 단환식 및 이환식 고리를 포함한다. 전형적으로, 단환식 시클로알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 전형적으로는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 이환식 시클로알킬의 제2의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 시클로알킬은 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유되는 이환식 분자를 포함한다. 용어 "융합된 시클로알킬"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 이환식 시클로알킬을 지칭한다. 융합된 이환식 시클로알킬의 제2의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "시클로알케닐" 기는 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 환식 탄화수소이다.

[0138]

본원에서 사용되는 용어 "카보시클릴알킬"은 탄소환 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0139]

용어 "카보네이트"는 당해 분야에 알려져 있고, $-OCO_2-R^{10}$ 기를 지칭하며, 이때, R^{10} 은 하이드로카빌 기를 나타낸다.

[0140]

- [0141] 본원에서 사용되는 용어 "카르복시"는 화학식 $\text{-CO}_2\text{H}$ 로 표시되는 기를 지칭한다.
- [0142] 본원에서 사용되는 용어 "에스테르"는 -C(O)OR^{10} 기를 지칭하며, 이때, R^{10} 은 하이드로카빌 기를 나타낸다.
- [0143] 본원에서 사용되는 용어 "에테르"는 산소를 통해 또 다른 하이드로카빌 기에 연결된 하이드로카빌 기를 지칭한다. 따라서, 하이드로카빌 기의 에테르 치환기는 하이드로카빌-O일 수 있다. 에테르는 대칭 또는 비대칭일 수 있다. 에테르의 예는 헤테로사이클-O-헤테로사이클 및 아릴-O-헤테로사이클을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 에테르는 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있는 "알콕시알킬" 기를 포함한다.
- [0144] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 및 "할로젠"은 할로젠을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오드를 포함한다.
- [0145] 본원에서 사용되는 용어 "헤프타아르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은 헤프타아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0146] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자의 포화 또는 불포화쇄를 지칭하고, 이때, 2개의 헤테로원자는 인접하지 않는다.
- [0147] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤프타아릴"은 치환 또는 비치환 방향족 단환식 구조, 바람직하게는 5원 내지 7원의 고리, 더욱 바람직하게는 5원 내지 6원의 고리를 포함하고, 이의 고리 구조는 적어도 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤프타아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리 시스템을 포함하며, 이때, 고리 중 적어도 1개는 헤테로방향족이고, 예를 들어 다른 환식 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 헤테로아릴 기는 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.
- [0148] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.
- [0149] 용어 "헤테로시클릴", "헤테로사이클" 및 "헤테로환식"은 치환 또는 비치환 비 방향족 고리 구조, 바람직하게는 3원 내지 10원의 고리, 더욱 바람직하게는 3원 내지 7원의 고리를 지칭하고, 이의 고리 구조는 적어도 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로시클릴" 및 "헤테로환식"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리 시스템을 포함하며, 이때, 고리 중 적어도 1개는 헤테로환식이고, 예를 들어, 다른 환식 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 예를 들어 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.
- [0150] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로사이클 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0151] 본원에서 사용되는 용어 "하이드로카빌"은 $=\text{O}$ 또는 $=\text{S}$ 치환기를 갖지 않는 탄소 원자를 통해 결합되고, 전형적으로 적어도 1개의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 골격을 갖지만, 선택적으로 헤테로원자를 포함할 수 있는 기를 지칭한다. 따라서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜 및 트리플루오로메틸과 같은 기는 본원의 목적을 위해 하이드로카빌인 것으로 간주되지만, 아세틸(연결 탄소에서 $=\text{O}$ 치환기를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아니라 산소를 통해 연결됨)와 같은 치환기는 아니다. 하이드로카빌 기는 아릴, 헤테로아릴, 탄소환, 헤테로시클릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 이의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0152] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0153] 용어 "저급"은 화학 모이어티, 예컨대 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시와 함께 사용될 때, 치환기에서 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 비수소 원자가 있는 기를 포함하려는 것이다. "저급 알킬"은 예를 들어, 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 구현예에서, 본원에서 정의되는 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시 치환기는, 예컨대 하이드록시알킬 및 아르알킬(이 경우, 예를 들어, 아릴 기 내의 원자는 알킬 치환기 내의 탄소 원자를 계수할 때 계수되지 않음)의 언급에서, 이들이 단독으로 나타나든 또는 다른 치환기와 조합되어 나타나든, 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐 또는 저급 알콕시이다.
- [0154] 용어 "폴리사이클릴", "다환" 및 "다환식"은 2개 이상의 원자가 2개의 인접한 고리에 공통인, 예를 들어, 고리가 "융합된 고리"인 2개 이상의 고리(예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴

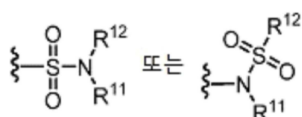
및/또는 헤테로시클릴)를 지칭한다. 다환의 각각의 고리는 치환 또는 비치환일 수 있다. 특정 구현예에서, 다환의 각각의 고리는 고리에서 3개 내지 10개, 바람직하게는 5개 내지 7개의 원자를 함유한다.

[0155] 용어 "실릴"은 3개의 하이드로카빌 모이어티가 부착된 규소 모이어티를 지칭한다.

[0156] 용어 "치환된"은 골격의 1개 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자에게 따르고, 치환이 예컨대 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 예를 들어 자발적으로 변환을 겪지 않는 안정적인 화합물을 가져온다는 함축된 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 측면에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지 및 비분지, 탄소환식 및 헤테로환식, 방향족 및 비 방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한 치환기는 1개 이상이고, 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 목적상, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 만족하는 본원에 기술된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본원에 기술된 임의의 치환기, 예를 들어, 할로젠, 하이드록실, 카르보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카르보닐, 포르밀 또는 아실), 티오키르보닐(예컨대, 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설파하이드릴, 알킬티오, 설파이트, 설포네이트, 설파모일, 설파아미도, 설포닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 치환기는 적절한 경우 그 자체가 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. "비치환된"으로 구체적으로 기재되지 않은 한, 본원에서 화학 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이형을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴" 기 또는 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이형 및 비치환된 변이형 둘 다를 함축적으로 포함한다.

[0157] 용어 "설페이트"는 당해 분야에 알려져 있고, $-OSO_3H$ 기 또는 이의 제약상 허용 가능한 염을 지칭한다.

[0158] 용어 "설파아미드"는 당해 분야에 알려져 있고, 다음의 일반 화학식에 의해 표시되는 기를 지칭하며,



[0159]

[0160] 이때, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌, 예를 들어 알킬을 나타내거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0161] 용어 "설폭사이드"는 당해 분야에 알려져 있고, $-S(O)-R^{10}$ 기를 지칭하며, 이때, R^{10} 은 하이드로카빌 기를 나타낸다.

[0162] 용어 "설포네이트"는 당해 분야에 알려져 있고, SO_3H 기 또는 이의 제약상 허용 가능한 염을 지칭한다.

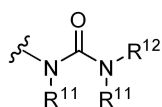
[0163] 용어 "설파온"은 당해 분야에 알려져 있고, $-S(O)_2-R^{10}$ 기를 지칭하며, 이때, R^{10} 은 하이드로카빌을 나타낸다.

[0164] 본원에서 사용되는 용어 "티오알킬"은 티올 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0165] 본원에서 사용되는 용어 "티오에스테르"는 $-C(O)SR^{10}$ 또는 $-SC(O)R^{10}$ 기를 지칭하며, 이때, R^{10} 은 하이드로카빌을 나타낸다.

[0166] 본원에서 사용되는 용어 "티오에테르"는 산소가 황으로 대체된 에테르에 해당한다.

[0167] 용어 "우레아"는 당해 분야에 알려져 있고, 다음의 일반 화학식에 의해 표시될 수 있으며,



[0168]

[0169] 이때, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌, 예를 들어 알킬을 나타내거나, 또는 R^{12} 및 개재 원자(들)와 함께 R^{11} 의 존재는 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

- [0170] 용어 "보호기"는 분자의 반응성 기능 기에 부착되는 경우, 기능 기의 반응성을 가리거나 감소시키거나 방지하는 원자단을 지칭한다. 전형적으로, 보호기는 합성 과정 중에 원하는 대로 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY] 및 문헌[Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]에서 찾아볼 수 있다. 대표적인 질소 보호기는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐("CBZ"), tert-부톡시카르보닐("Boc"), 트리메틸실릴("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄설포닐("TES"), 트리틸 및 치환된 트리틸 기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐("Fmoc"), 니트로-베라트릴옥시카르보닐("NVOC") 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 하이드록실 보호기는 하이드록실 기가 아실화(에스테르화)되거나 또는 알킬화된 것, 예컨대 벤질 및 트리틸 에테르, 뿐만 아니라 알킬 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르(예를 들어, TMS 또는 TIPS 기), 글리콜 에테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 유도체, 및 알릴 에테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0171] 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 모든 제약상 허용 가능한 동위원소 표지된 화합물을 포함하며, 이때, 1개 이상의 원자는 동일한 원자 수를 갖지만, 자연계에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와는 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다.
- [0172] 본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대, ²H 및 ³H, 탄소의 동위원소, 예컨대, ¹¹C, ¹³C 및 ¹⁴C, 염소의 동위원소, 예컨대, ³⁶Cl, 불소의 동위원소, 예컨대, ¹⁸F, 요오드, 예컨대, ¹²³I 및 ¹²⁵I, 질소의 동위원소, 예컨대, ¹³N 및 ¹⁵N, 산소의 동위원소, 예컨대, ¹⁵O, ¹⁷O 및 ¹⁸O, 인의 동위원소, 예컨대, ³²P, 및 황의 동위원소, 예컨대, ³⁵S를 포함한다.
- [0173] 본원에 개시된 바와 같은 특정 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 포함하는 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중 수소, 즉, ³H 및 탄소-14, 즉, ¹⁴C는 혼입 및 검출 준비 수단에서의 이들의 용이성을 고려할 때, 이러한 목적에 유용하다.
- [0174] 중수소, 즉, ²H와 같은 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성에서 비롯된 특정 치료 이점, 예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있으며, 따라서, 특정 상황에서 선호될 수 있다.
- [0175] 양전자 방출 동위원소, 예컨대, ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N으로의 치환은 기질 수용체 점유도를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영술(PET) 연구에 유용할 수 있다.
- [0176] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 라세미일 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나의 거울상 이성질체가 강화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 약 30% 초과 de, 약 40% ee, 약 50% ee, 약 60% ee, 약 70% ee, 약 80% ee, 약 90% ee, 또는 심지어 약 95% 이상의 ee를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 1개 초과 de의 입체중심을 가질 수 있다. 이러한 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 부분입체이성질체가 강화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 약 30% 초과 de, 약 40% de, 약 50% de, 약 60% de, 약 70% de, 약 80% de, 약 90% de, 또는 심지어 약 95% 이상의 de를 가질 수 있다.
- [0177] 특정 구현예에서, 치료 제제는 (예를 들어, 화학식 I의) 화합물의 하나의 거울상 이성질체를 우세하게 제공하도록 강화될 수 있다. 거울상 이성질체가 강화된 혼합물은 예를 들어, 하나의 거울상 이성질체를 적어도 약 60 몰%, 또는 더욱 바람직하게는 적어도 약 75, 약 90, 약 95, 또는 심지어 약 99 몰% 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 하나의 거울상 이성질체가 강화된 화합물에는 다른 거울상 이성질체가 실질적으로 없고, 이때, 실질적으로 없다는 것은 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물에서, 다른 거울상 이성질체의 양과 비교하여, 해당 물질이 약 10% 미만, 또는 약 5% 미만, 또는 약 4% 미만, 또는 약 3% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만을 구성함을 의미한다. 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물이 약 98 g의 제1 거울상 이성질체 및 약 2 g의 제2 거울상 이성질체를 함유하는 경우, 이는 약 98 몰%의 제1 거울상 이성질체 및 단지 약 2%의 제2 거울상 이성질체를 함유한다고 할 것이다.
- [0178] 특정 구현예에서, 치료 제제는 (예를 들어, 화학식 I의) 화합물의 하나의 부분입체 이성질체를 우세하게 제공하도록 강화될 수 있다. 부분입체 이성질체가 강화된 혼합물은 예를 들어, 하나의 부분입체 이성질체를 적어도 약 60 몰%, 또는 더욱 바람직하게는 적어도 약 75, 약 90, 약 95, 또는 심지어 약 99 몰% 포함할 수 있다.

- [0179] 투여가 고려되는 "대상체"라는 용어는 인간(즉, 임의의 연령 집단의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아과 대상체(예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 청년, 중년의 성인 또는 노인)) 및/또는 다른 영장류(예를 들어, 시노물구스 원숭이, 레서스 원숭이); 포유동물(상업적으로 관련된 포유동물, 예컨대, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개 포함); 및/또는 상업적으로 관련된 조류, 예컨대, 닭, 오리, 거위, 메추라기, 및/또는 칠면조를 포함한 조류를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 대상체는 인간이다.
- [0180] 본원에서 사용되는 바와 같이, 장애 또는 병태를 "예방"하는 치료제는, 통계적 샘플에서, 미처리 대조군에 비해 처리된 샘플에서 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나, 미처리 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생을 지연시키거나 이의 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다.
- [0181] 용어 "치료하는"은 예방적 및/또는 치료적 처치를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 처치는 당해 분야에 알려져 있고, 대상체에게 개시된 조성물의 하나 이상을 투여하는 것을 포함한다. 이것이 원치 않는 병태(예를 들어, 대상체의 질환 또는 다른 원치 않는 상태)의 임상적 표출 전에 투여되는 경우, 처치는 예방적이지만(즉, 이는 원치 않는 병태를 발생시키는 것에 대해 대상체를 보호함), 이것이 원치 않는 병태의 표출 후에 투여되는 경우, 처치는 치료적이다(즉, 이는 기존의 원치 않는 병태 또는 이의 부작용을 감소시키거나 경감시키거나 안정화시키는 것으로 의도됨).
- [0182] 용어 "전구약물"은 생리적 조건 하에 본 발명의 치료적 활성제(예를 들어, 화학식 I의 화합물)로 전환되는 화합물을 포함하도록 의도된다. 전구약물을 제조하는 일반적인 방법은 원하는 분자를 드러내도록 생리적 조건 하에 가수분해되는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함시키는 것이다. 다른 구현예에서, 전구약물은 대상체의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스테르 또는 카보네이트(예를 들어, 알코올 또는 카르복시산의 에스테르 또는 카보네이트)는 본 발명의 바람직한 전구약물이다. 특정 구현예에서, 위에 표시된 제형에서 화학식 I의 화합물의 일부 또는 전부는 예를 들어, 상응하는 적합한 전구약물로 대체될 수 있고, 이때, 모 화합물의 하이드록실은 에스테르 또는 카보네이트 또는 카르복실산으로 제시된다.
- [0183] 본원에서 사용되는 "유효량"은 원하는 생물학적 효과를 달성하기에 충분한 양을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "치료적 유효량"은 원하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 암의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 개선하기에 충분한 양을 지칭할 수 있다.
- [0184] 치료 방법에 대한 "반응"은 무엇보다도 부정적 증상의 감소 또는 개선, 질환 또는 이의 증상의 진행의 감소, 유익한 증상 또는 임상적 결과의 증가, 부작용의 약화, 질환의 안정화, 질환의 부분적인 또는 완전한 치료를 포함할 수 있다.
- [0185] PCSK9의 알로스테릭 억제제
- [0186] 출원인은 본원에 개시된 화합물이 결합하는, 이전에 특성화되지 않은 PCSK9의 부위를 확인하고 특성화하였다. 그 결과, 출원인은 이 부위와 상호 작용할 수 있고 PCSK9의 활성을 억제할 수 있는 화합물을 특성화하는 일련의 화학적 특징, 또는 약물작용발생단(pharmacophore)을 확인하였다.
- [0187] '약물작용발생단'의 개념은 최근의 것이 아니다. 이는 1909년 Paul Ehrlich에 의해 "약물(약제)의 생물학적 활성을 담당하는 필수 특징(표지(pharos))을 보유하는 분자 체제"로서 처음 소개되었다. 문헌[Ehrlich, *Über den jetzigen stand derchemotherapie. Chem. Ber.* 42:17]. 이 정의는 1977년 Peter Gund에 의해 "수용체 부위에서 인식되고 해당 분자의 생물학적 활성을 담당하는 분자의 구조적 특징 세트"로 추가 업데이트되었다. 문헌[Gund, *Three dimensional pharmacophoric pattern searching. Prog. Mol. Subcell. Biol.* 5:117-143]. 더욱 최근에는, 1997년 공식 IUPAC 권고는 개념을 다음과 같이 요약하였다: "약물작용발생단은 특정 생물학적 표적과 최적의 초분자 상호 작용을 보장하고 이의 생물학적 반응을 촉발(또는 차단)하는 데 필수적인 입체적 특징 및 전자적 특징의 총체이다", 문헌[Wermuth, C.-G. et al. 1998 *Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). Pure Appl. Chem.* 70:1129-1143]. 따라서, 약물작용발생단은 고유한 분자를 나타내거나 기능 기의 특정 연관성을 나타내는 것이 아니라, 표적 구조에 대한 화합물군의 일반적인 분자 상호 작용 능력을 설명하는 해석을 나타낸다. 약물작용발생단은 활성 분자 세트가 공유하는 가장 큰 공통 분모로 간주될 수 있다. 약물작용발생단은 일반적으로, 원자, 고리 중심 및 가상 지점으로 정의되는, H 결합, 소수성 및 정전기 상호 작용 부위를 포함하는 약물작용발생단 기술어로 정의된다.
- [0188] 하기 및 본원에 기술된 구조-활성 관계를 이용하여, 출원인은 PCSK9에 결합하고 이의 활성을 억제하는 약물작용발생단을 확인하였다. PCSK9에는 세 가지 알려진 도메인이 있다: 프로도메인, 촉매 도메인 및 C 말단 도메인. 문헌[Cunningham] p. 414. PCSK9의 활성 부위에서, LDLR과 상호 작용하고 세포 내에서 이의 내재화 및 최종 분

해를 촉진하는, Ser386, His226 및 Asp186의 세린 프로테아제 촉매 삼합체가 확인되었다. 기능 결여 돌연변이에 대한 연구는 C 말단 도메인 또한 분해 활성화에 필요하지만, LDLR과 결합하지 않을 수 있음을 보여주었다. 본원에 서 확인된 결합 부위는 C 말단 도메인에 위치한다. 임의의 이론에 구애됨을 바라지 않지만, 개시된 억제제는 효소의 촉매 도메인 부위에서 직접 결합하기보다는 다른 곳에서 PCSK9 C 말단 도메인 형태 및 기능을 변형시키기 위해 알로스테릭하게 작용할 수 있다.

[0189] PCSK9의 C 말단 도메인에는 M1, M2 및 M3으로 표시된 3개의 모듈이 있다. PCSK9에 대한 연구가 발전함에 따라 모듈의 경계는 아미노산 잔기의 약간 다른 범위를 포함하는 것으로 설명되었다. 범위의 차이는 주로 위치 기술자로서 역할을 하며 하나 이상의 특정 잔기의 임의의 특정 활성을 의미하지 않는다. 일부 구현예에서, M1 도메인은 잔기 457~527의 범위이고, M2 도메인은 잔기 534~601의 범위이며, M3 도메인은 잔기 608~679의 범위이다. 다른 구현예에서, M1 도메인은 잔기 447~530의 범위이고, M2 도메인은 잔기 531~604의 범위이며, M3 도메인은 잔기 608~683의 범위이다.

[0190] 도 1은 C 말단 도메인의 결정 구조를 제공한다. 문헌[Halgren et al., *J. Chem. Inf. Model.* 2009 49:377-389]. 결정 구조에서, C 말단 도메인은 몇몇 무질서한 세그먼트 및 더 큰 수준의 유연성을 가졌다. 문헌[Cunningham] p. 416. 당해 분야의 실험 결과는 C 말단 도메인이 LDLR 분해에서 활성화에 필요한 PCSK9의 분비에 관여함을 시사한다. 문헌[Cunningham] p. 417. C 말단 도메인은 또한 분해를 위해 세포 내부의 엔도솜/리소좀 소기관으로 PCSK9-LDLR 복합체를 표적화하는 데 역할을 한다. 문헌[Saavedra et al. *J. Biol. Chem.* 2012 287:43492-43501]. PCSK9의 M2 도메인이 제거된 돌연변이체 연구에서는 효소의 세포 외 활성이 손실되었지만, 세포 내 활성은 손실되지 않았다. 문헌[Saavedra] p. 43500. 따라서, C 말단 도메인에 위치한 본원에 설명된 결합 부위는 다수의 공지된 또는 미결정된 경로 중 임의의 것에서 PCSK9 활성화에 영향을 미칠 수 있다.

[0191] 결합 부위의 주요 특징은 도 2에 도시된 바와 같이 M2 및 M3 도메인에 걸쳐 있는 수소 결합된 원자 쌍의 삼합체를 포함한다. 개시된 화합물에 결합된 PCSK9의 결정 구조에 기초하여, 화학식 I의 화합물은 다음과 같이 결합 부위와 상호 작용한다:

H 결합 유형	PCSK9 잔기	2-아미노피리미딘 원자
수용자 A	Val 589	수용자는 하나의 피리미딘 N 임.
공여자 B	Val 589	공여자는 2-NH 기임.
수용자 C	Ser 636	수용자는 나머지 피리미딘 N 임.

[0192]

[0193] 이러한 잔기 위치의 수는 PCSK9의 가장 일반적인 이소형에 비해 상대적이다. 이소형은 아미노산 서열이 다르지만 동일한 유전자에서 번역되는 펩티드 또는 단백질이다. 그러나 전사 및 번역 동안의 일부 잔기의 포함 및 결실로 인해, 본원에 기술된 아미노산의 넘버링은 상이한 이소형 내에서 이동할 수 있다. 이소형은 또한 유전자 서열의 자연적 변이로 인해 발생할 수 있다. 본 개시는 PCSK9의 모든 이소형 및 이소형 또는 다른 돌연변이체 서열 내의 상응하는 잔기 위치를 포함한다. 일부 구현예에서, PCSK9의 이소형은 하기 생물학적 분석 섹션에 제공된 서열을 갖는 인간 PCSK9와 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.2%, 약 99.4%, 약 99.6%, 약 98.8%, 또는 약 99.9%의 서열 상동성을 가질 수 있다. 이소형 서열 (서열번호 1~6)은 생물학적 분석 섹션 다음에 제공된다.

[0194] 개시된 화합물은 Val589와 함께 피리미딘 질소에서 H 결합 수용자 A로서 및 2-아미노 피리미딘 기의 2-NH-에서 공여자 B로서 작용하므로, 결합 부위에서 결합 삼합체가 2개의 PCSK9 잔기에서 형성된다. 나머지 피리미딘 질소는 H 결합 수용자 C로서 Ser636과 결합한다. 본원에 개시된 바와 같은 약물작용발색단의 각각의 삼합체 원자 사이의 결합 거리는 도 3에 도시된 바와 같이 약 2.3 Å 내지 약 2.5 Å이다. 예를 들어, 수용자 A는 공여자 B로부터 2.3~2.4 Å이고 수용자 C로부터 2.3~2.5 Å이다. 공여자 B는 수용자 C로부터 2.3~2.5 Å이다.

[0195] 하기에 나타난 바와 같이, 개시된 화합물의 2-아미노피리미딘 코어의 3개의 질소 원자는 삼합체와 상호 작용한다. 이러한 결합 특징 중 하나가 결여된 유사체는 인간 PCSK9에 대한 검출 가능한 결합을 나타내지 않는다.



[0196]

[0197]

도 4에 나타난 바와 같이, 이 H 결합 삼합체는 화합물 162와 같은 본 발명의 완전히 정교한 화합물에서 명백하다.

[0198]

PCSK9를 인간 PCSK9의 아미노산 잔기 Val1589 및 Ser636에 의해 정의된 결합 포켓에 결합하는 PCSK9의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는 PCSK9를 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, PCSK9의 억제제는 알로스테릭 억제제이다. 일부 구현예에서, 방법은 PCSK9를 분비하는 세포의 표면을 인간 PCSK9의 아미노산 잔기 Val1589 및 Ser636에 의해 정의된 결합 포켓에 결합하는 PCSK9의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 세포 내인 PCSK9를 인간 PCSK9의 아미노산 잔기 Val1589 및 Ser636에 의해 정의된 결합 포켓에 결합하는 PCSK9의 억제제와 결합시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 PCSK9를 발현하는 세포를 인간 PCSK9의 아미노산 잔기 Val1589 및 Ser636에 의해 정의된 결합 포켓에 결합하는 PCSK9의 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 방법은 혈장에 있는 PCSK9를 인간 PCSK9의 아미노산 잔기 Val1589 및 Ser636에 의해 정의된 결합 포켓에 결합하는 PCSK9의 억제제와 결합시키는 단계를 포함한다.

[0199]

일부 구현예에서, 억제제는 인간 PCSK9의 잔기 Val1589의 골격 아미드 기능성에게 H 결합을 공여하고 이로부터 H 결합을 수용하며, Ser636의 하이드록시메틸 측쇄로부터 H 결합을 수용하도록 배치된 2개의 H 결합 수용자 모이어티 및 1개의 H 결합 공여자 모이어티를 갖는 H 결합 수용자/공여자 기를 포함한다.

[0200]

특정 구현예에서, 억제제는 인간 PCSK9의 잔기 Val1589의 골격 아미드 기능성에게 H 결합을 공여하고 이로부터 H 결합을 수용하며, Ser636의 하이드록시메틸 측쇄에게 H 결합을 공여하도록 배치된 2개의 H 결합 공여자 모이어티 및 1개의 H 결합 수용자 모이어티를 갖는 H 결합 수용자/공여자 기를 포함한다.

[0201]

특정 구현예에서, 억제제는 다음 중 하나 이상을 추가로 포함하며:

[0202]

a) 아미노산 잔기 Ser642, His643 또는 Val 644와 결합하도록 배치된 H 결합 수용자 모이어티,

[0203]

b) 아미노산 잔기 Ala637 또는 Thr641과 결합하도록 배치된 H 결합 공여자 모이어티, 및

[0204]

c) 아미노산 잔기 Arg495 또는 His591과 결합하도록 배치된 양이온-파이 적층 상호 작용 모이어티,

[0205]

H 결합 수용자/공여자 기는 인간 PCSK9의 아미노산 잔기 Val1589 및 Ser636에 결합된다. 특정 구현예에서, 억제제는 아미노산 잔기 Glu612와 결합하도록 배치된 H 결합 수용자 모이어티를 추가로 포함한다. 결합은 직접 H 결합 또는 간접 H 결합(예를 들어, 물 매개 H 결합이 발생하는 경우)일 수 있다.

[0206]

삼합체 H 결합은 본원에 개시된 억제 화합물에 공통적이지만, 일부 화합물은 약물작용발색단의 다른 잔기에 대한 추가의 H 결합을 갖는다. 예를 들어, 도 5에 도시된 바와 같이, 화합물 43은 약물작용발색단과 함께 공통 2-아미노피리미딘 H 결합 삼합체를 형성하고, 2-아미노벤조티아졸은 Ala637 및 물 분자와 H 결합을 형성한다. 추가의 H 결합은 벤조티아졸 고리의 설포아미도 치환기와 발생한다. 잔기 Val644는 H 결합 공여자이고 Ser642는 H 결합 수용자이다.

[0207]

도 6에 도시된, 약물작용발색단에 결합된 화합물 60의 결정 구조는 H 결합 삼합체 외에도, M1 도메인의 Arg495와 벤조티아졸 고리 사이에서 양이온-파이 적층 상호 작용이 발생함을 예시한다. 이러한 양이온-파이 적층 상호 작용은 도 7의 결합 부위에 결합된 화합물 5에 나타난 바와 같이 M2 도메인의 His591(HIE591로 나타냄)과도 발생할 수 있다. 화합물 5는 His643과 카르보닐 산소 사이 및 Thr641과 하이드록실 기의 수소 사이에 추가의 H 결합을 갖는다.

[0208]

다양한 구조의 화합물과 결합하는 결합 부위의 다양성은 화합물 133에 의해 추가로 예시된다. 도 8에 도시된 바와 같이, 화합물 133은 결합 부위와 상호 작용하는 2개의 2-아미노피리미딘 기능기를 갖는다. 티오메틸 치환기가 있는 피리미딘 고리는 Ser 636 및 Val 589으로부터 형성된 공통 H 결합 삼합체에 결합한다. 메틸 에스테

르로 치환된 피리미딜 고리는 Ala637, Val644 및 두 분자의 물과 5개의 추가 H 결합을 형성한다. 양이온-파이 적층 상호 작용은 His591(HIE591로 표시)과 피리미딘 고리 사이에서 발생한다. 또한, 도 9는 글리신 640의 N-H와 화합물 458B의 상호 작용을 예시한다.

- [0209] 2-아미노피리미딘 코어 주변의 치환은 H 결합 또는 양이온-파이 적층 증가를 촉진하기 위해 이러한 친화도 특성의 조합을 사용하여 결합 부위에 대한 화합물의 친화도를 증가시켜 억제 효과를 증가시키도록 선택될 수 있다. 결합 부위는 C 말단 도메인의 세 하위 도메인 모두의 잔기와 맞물린다. 이 결합 부위와 맞물리는 약물작용발색단의 유연성은, (예를 들어, 2개의 공여자 및 1개의 수용자 H 결합으로) 삼합체에 수소 결합하고 나머지 친화도 요소(예를 들어, 양이온-파이 적층 상호 작용 및 추가의 H 결합 부위) 중 하나 이상과 맞물리는 구조를 갖는, 코어 2-아미노피리미딘 기를 갖는 화합물 또는 생물학적 이소스테릭 등가물과 같은 화합물을 설계할 수 있는 수많은 기회를 제공한다.
- [0210] 본원에서 사용되는 바와 같이, PCSK9의 하나 이상의 잔기와 관련하여 억제제의 맥락에서 용어 "상호 작용"은 효소의 골격 또는 임의의 주어진 잔기의 측쇄와 억제제의 직접적 또는 간접적 회합을 지칭한다. 예를 들어, 상호 작용은 공유 결합, 수소 결합, 소수성 인력, 양이온-파이 상호 작용, 음이온-파이 상호 작용 및 당해 분야에 잘 알려진 기타를 포함한다.
- [0211] Val589와 Se 636 사이에 형성된 삼합체인, 억제제의 약물작용발색단에 결합하는 아미노산은 또한 M1, M2 및 M3 도메인의 아미노산 잔기(들)와 추가로 상호 작용할 수 있다. 특정 구현예에서, 억제제는 M2 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기 및 M3 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기와 상호 작용한다. 일부 구현예에서, 억제제는 M1 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기와 추가로 상호 작용한다. 특정 구현예에서, 억제제는 M1 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기 및 M3 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기와 상호 작용한다. 다른 구현예에서, 억제제는 M1 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기 및 M2 C 말단 도메인 내의 적어도 하나의 잔기와 상호 작용한다. 특정 구현예에서, 억제제는 M2 C 말단 도메인 내의 아미노산 잔기 558-590과 M3 C 말단 도메인 내의 아미노산 잔기 631-650 사이에서 PCSK9와 상호 작용한다.
- [0212] 특정 구현예에서, 억제제는 M2 C 말단 도메인의 베타 가닥 3 및 베타 가닥 5 및 M3 C 말단 도메인의 베타 가닥 3 및 베타 가닥 4 내의 적어도 하나의 잔기와 상호 작용한다. 특정 구현예에서, 억제제는 M2 C 말단 도메인의 베타 가닥 3 내의 아미노산 잔기 558-566과 M2 C 말단 도메인의 베타 가닥 5 내의 아미노산 잔기 587-590 사이에서 생성된 PCSK9와 상호 작용한다. 다른 구현예에서, 억제제는 M3 C 말단 도메인의 베타 가닥 3 내의 아미노산 잔기 631-637과 M3 C 말단 도메인의 베타 가닥 4 내의 아미노산 잔기 644-650 사이에서 생성된 PCSK9의 포켓과 상호 작용한다.
- [0213] PCSK9 결합 부위의 구조 평가는 당업자에게 잘 알려진 다수의 기술을 이용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 도 4 내지 도 8은 X선 결정 구조로부터 결정된 PCSK9-화합물 상호 작용의 3-D 렌더링을 예시한다. 결정 구조의 준비 및 분석에 대한 자세한 내용은 아래 실시예에 제시하였다. X선 데이터의 분석은 PCSK9에 결합된 화합물의 3D 렌더링을 제공하며, 여기서 원자 배향 및 거리는 공유, H 결합, 파이 적층 등과 같은 존재하는 결합의 유형을 나타낼 수 있다.
- [0214] 다른 방법은 기질과 상호 작용하는 화합물의 컴퓨터 생성 이미지를 렌더링하는 3D 컴퓨터 모델링 기술을 포함한다. 결정 구조 데이터와 마찬가지로, 컴퓨터 모델링 프로그램은 3D 정보를 표면의 껍질(shell)로서 또는 원자를 3D 배열로 보여주는 볼/스틱 형식으로 제시할 수 있다. 비 제한적인 예에서, PCSK9에 결합된 본원에 개시된 화합물의 컴퓨터 모델을 사용하여 화합물이 PCSK9와 상호 작용하는 방법 및 위치를 확인하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.
- [0215] 이용 방법
- [0216] PCSK9 유전자는 상염색체 우성 고콜레스테롤혈증이 있는 대상체의 DNA에 대한 유전자 맵핑 기술을 사용하여 확인되었다(문헌[Abifadel, et al. *Nat. Genet.* 2003 34:154-6]). 암호화된 단백질은 간, 장, 신장 및 신경계에서 주로 발현되는 세린 프로테아제이다. 임의의 특정 이론에 구애됨을 바라지 않지만, 유전자 돌연변이에 대한 연구에서는 이의 추정되는 역할이 촉매 활성화와 무관하게 세포 표면에서 LDL 수용체를 감소시키는 데 있음을 보여주었다. (문헌[Abifadel, et al. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2010 20:1547-71]). 수용체에 대한 PCSK9의 결합은 리소좀 분해를 초래한다. 이 증진된 분해는 순환하는 저밀도 지단백 LDL(LDL-c)의 양을 증가시킨다. PCSK9는 스타틴, SREBP-1a 및 SREBP-2, LXR 효능제, 및 인슐린에 의해 상향 조절되지만,식이 콜레스테롤, 글루카곤, 에티닐에스트라디올, 케노데옥시콜산 및 담즙산 활성화 파르네소이드 X 수용체(FXR)에 의해 하향 조절된다(문헌

[Maxwell, et al. *J. Lipid Res.* 2003 44:2109-19]; 문헌[Persson et al. *Endocrinology* 2009 150:1140-6]; 문헌[Langhi et al. *FEBS Lett.* 2008 582:949-55]). 증가된 수준의 PCSK9는 세포 표면의 LDL 수용체의 양을 감소시키므로, 스타틴 용량을 늘리는 것으로 비례적인 LDL-콜레스테롤 저하 결과를 달성할 수 없다. 따라서, PCSK9를 억제하여 LDL-c를 낮추는 것으로부터 이익을 얻는 광범위한 심혈관 질환 및 병태를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

[0217] 특정 구현예에서, PCSK9를 억제하는 개시된 방법은 이를 필요로 하는 대상체에서 발생하며, 이에 의해 PCSK9에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료한다. 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, PCSK9에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, PCSK9에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, PCSK9에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 예방하는 방법이 본원에 개시된다. PCSK9의 억제를 통한 심혈관 사건의 예방은 예를 들어, 문헌[Robinson et al., *Artherosclerosis* 2015 243:593-597]에 기술되어 있다.

[0218] 예시적인 심혈관 질환 및 병태는 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 고지혈증, 저알파지단백혈증, 대사 증후군, 당뇨 합병증, 죽상동맥경화증, 뇌졸중, 혈관성 치매, 만성 신장 질환, 관상심장 질환, 관상동맥 질환, 망막병증, 염증, 혈전증, 말초 혈관 질환 또는 울혈성 심부전을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0219] 특정 구현예에서, 예시적인 심혈관 질환 및 병태는 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고지질단백혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 죽상동맥경화증, 간 지방증, 대사 증후군 및 관상동맥 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 질환은 고콜레스테롤혈증, 예컨대 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 상염색체 우성 고콜레스테롤혈증이다. 특정 구현예에서, 질환은 고지질혈증이다. 특정 구현예에서, 질환은 관상동맥 질환이다.

[0220] 특정 구현예에서, 개시된 치료 방법은 LDL-콜레스테롤 및 VLDL-콜레스테롤과 같은 순환하는 혈청 콜레스테롤의 높은 수준을 감소시킬 수 있다. 또한, 개시된 방법은 순환 혈청 중성지방, 순환 혈청 지단백질 A, 순환 혈청 LDL 및 죽종형성 지단백질을 감소시키는 데 유용하다. 특정 구현예에서, 개시된 화합물 및 조성물로 치료되는 질환 또는 병태는 죽상동맥경화증 및 죽상동맥경화성 플라크 형성을 포함한다. PCSK9 유전자에서 기능 획득 돌연변이를 갖는 대상체는 또한 PCSK9의 억제를 통해 돌연변이에 대응하는 개시된 화합물 및 조성물로 치료하는 것이 유익하다.

[0221] PCSK9의 억제는 또한 대상체에서 패혈증을 치료하는 데 치료적 이익을 보여주었다. 패혈성 쇼크는 제어되지 않는 전신성 염증 반응 및 후속 기관 부전을 유발하는 심각한 미생물 감염(패혈증)의 종종 치명적인 합병증이다. 패혈증은 지질다당류(LPS; 그람 음성 박테리아)와 같은 병원성 지질 모이어티를 함유하는 미생물 세포벽에서 발생된다. LPS는 포유동물의 선천적 면역 수용체[톨 유사 수용체(TLR)]에 대한 강력한 리간드이므로 패혈성 염증 반응(패혈성 쇼크 또는 패혈증)에서 두드러지게 나타난다. PCSK9는 간의 LDL 수용체에 의한 LPS 흡수를 줄여서, 유리 LPS가 패혈증을 유발하는 병원체에 대한 신체의 면역 반응을 과도하게 자극한다. PCSK9를 억제하는 것은 간 LDL 수용체를 유지하여 패혈증에 대한 전신 병원체 제거 및 해독을 달성하는 데 유익하다(예를 들어, 문헌[Walley et al *Sci. Translat. Med.* 2014 6:1-10] 참고).

[0222] 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 패혈증 또는 패혈성 쇼크를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 구현예에서, 개시된 치료 방법은 LPS 흡수를 증가시키는 데 유용하다. 특정 구현예는 패혈증 또는 패혈성 쇼크에 의해 유도된 염증 반응을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0223] 제약 조성물

[0224] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 대상체를 치료하는 데 이용될 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 포유동물, 예컨대, 인간, 또는 비 인간 포유동물이다. 대상체, 예컨대, 인간에게 투여 시, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들어 본 발명의 화합물 및 제약상 허용 가능한 담체를 포함하는 제약 조성물로서 투여된다. 제약상 허용 가능한 담체는 당해 분야에 주지되어 있으며, 예를 들어 수용액, 예컨대, 물 또는 생리적 완충 식염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대, 올리브유, 또는 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 이러한 제약 조성물이 인간 투여, 특히 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수술 또는 확산을 피하는 경로, 예컨대, 주사 또는 이식)를 위한 것인 경우, 수용액에는 발열성 물질이 없거나 실질적으로 발열성 물질이 없다. 부형제는, 예를 들어 작용제의 방출을 지연시키거나 하나 이

상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 제약 조성물은 투여량 단위 형태, 예컨대, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 과립, 재구성용 동결건조물, 분말, 용액, 시럽, 좌제, 주사제 등일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어 피부 패치로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국소 투여에 적합한 용액, 예컨대, 점안액으로 존재할 수 있다.

[0225] 제약상 허용 가능한 담체는, 예를 들어 화합물, 예컨대, 본 발명의 화합물을 안정화시키거나 화합물의 용해도를 증가시키거나, 또는 화합물의 흡수를 증가시키는 작용을 하는 생리적으로 허용 가능한 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 생리적으로 허용 가능한 작용제는, 예를 들어 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 향산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리적으로 허용 가능한 작용제를 포함한 제약상 허용 가능한 담체의 선택은, 예를 들어 조성물의 투여 경로에 따라 다르다. 제약 조성물의 제조는 자가 유화 약물 전달 시스템 또는 자가 미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 제약 조성물(제제)은 또한 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있으며, 이는 그 안에, 예를 들어 본 발명의 화합물이 혼입된 것일 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은, 비교적 제조 및 투여가 간단한 무독성의 생리적으로 허용 가능하고 대사 가능한 담체이다.

[0226] 어구 "제약상 허용 가능한"은 본원에서 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이 대상체의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험비(benefit/risk ratio)에 상응하는 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여량 형태를 지칭하는 데 이용된다.

[0227] 본원에서 사용되는 어구 "제약상 허용 가능한 담체"는 제약상 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 대상체에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능"하여야 한다. 제약상 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원이 없는 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 제약 제형에서 이용되는 다른 비독성의 상용성 물질.

[0228] 제약 조성물(제제)은, 예를 들어 경구(예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액으로서의 드렌치(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막(예를 들어, 설하)을 통한 흡수; 항문, 직장 또는 질(예를 들어, 패서리, 크림 또는 폼); 비경구(예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액으로서 근육 내, 정맥 내, 피하 또는 척수 내를 포함함); 비강; 복강 내; 피하; 경피(예를 들어, 피부에 적용되는 패치); 및 국소(예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이, 또는 점안액)를 포함한 다수의 투여 경로 중 임의의 것에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해되거나 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이에 적합한 조성물의 상세 내용은, 예를 들어 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호, 및 이에 인용된 특허에서 찾아볼 수 있다.

[0229] 제형은 단위 투여형으로 편리하게 제공될 수 있으며, 약제 업계에 주지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여량 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 대상체 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여량 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 내는 조성물의 양이 될 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이러한 양은 활성 성분의 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0230] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 화합물, 예컨대, 본 발명의 화합물을 담체 및 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 혼합시킨 다음, 필요한 경우 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0231] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 카세제(cachet), 환제, 정제, 로젠지(향미 기제, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 사용함), 동결건조물, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀션으로서,

또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 파스티유(불활성 기재, 예컨대, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용함) 및/또는 구강세정액 등으로서 존재할 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 발명의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0232] 경구 투여를 위한 고체 투여량 형태(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제, 환제, 드라제, 분말, 과립 등)를 제조하기 위해, 활성 성분은 1종 이상의 제약상 허용 가능한 담체, 예컨대, 시트르산나트륨 또는 제 2인산칼슘, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대, 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대, 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대, 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨, 및 이의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 변형 및 비변형 시클로텍스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 정제 및 환제의 경우, 제약 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 비슷한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐만 아니라, 고분자량의 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 부형제를 이용하는 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로 이용될 수도 있다.

[0233] 정제는 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 회석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 표면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 회석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0234] 정제, 및 제약 조성물의 다른 고체 투여량 형태, 예컨대, 드라제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함함), 환제 및 과립은 선택적으로 코팅제 및 셸, 예컨대, 장용 코팅제 및 제약 제형화 분야에서 잘 알려진 다른 코팅제로 스코어링되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한 원하는 방출 프로파일, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 제공하기 위하여 다양한 비율로 예를 들어 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 사용하여 내부 활성 성분의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수, 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우 1종 이상의 전술한 부형제와 함께, 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0235] 경구 투여에 유용한 액체 투여량 형태는 제약상 허용 가능한 에멀션, 제구성용 동결건조물, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에도, 액체 투여량 형태는 당해 분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 회석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 시클로텍스트린 및 이의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0236] 불활성 회석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 보조제, 예컨대, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0237] 현탁액은, 활성 화합물 이외에도, 현탁화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르, 미결정 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔스, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0238] 직장, 질, 또는 요도 투여를 위한 제약 조성물의 제형은 좌제로서 제공될 수 있으며, 이는 1종 이상의 활성 화합물을 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체(예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함함)와 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 실온에서는 고체이지만, 체온에서는 액체이므로, 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출할 것이다.

- [0239] 구강 투여용 제약 조성물의 제형은 구강세정액, 또는 구강 스프레이, 또는 구강 연고로서 제공될 수 있다.
- [0240] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어, 또는 다른 관 내(intraluminal) 장치를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 장치를 통한 전달은 특히 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장으로의 전달에 유용할 수 있다.
- [0241] 질 투여에 적합한 제형은 또한 당해 분야에서 적절한 것으로 알려진 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0242] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여량 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 제약상 허용 가능한 담체와 함께, 그리고 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제, 또는 추진제와 함께 혼합될 수 있다.
- [0243] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 활성 화합물 이외에도 부형제, 예컨대, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래커캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0244] 분말 및 스프레이는 활성 화합물 이외에도 부형제, 예컨대, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 통상적인 추진제, 예컨대, 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0245] 경피 패치는 신체에 본 발명의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여량 형태는 적절한 매질에 활성 화합물을 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 흐름을 증가시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 이러한 흐름의 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0246] 안과용 제형, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 예시적인 안과용 제형은 미국 공개 제2005/0080056호, 제2005/0059744호, 제2005/0031697호 및 제2005/004074호 및 미국 특허 제 6,583,124호에 기술되어 있으며, 이의 내용은 본원에 참고로 포함된다. 원하는 경우, 액체 안과용 제형은 눈물, 안방수 또는 유리액과 유사한 특성을 갖거나, 또는 이러한 유체와 상용성이다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여 (예를 들어, 점안액과 같은 국소 투여, 또는 임플란트를 통한 투여)이다.
- [0247] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"이란, 장관 및 국소 투여 이외의, 일반적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하며, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 척수강 내, 낭 내, 안와 내, 심장 내, 피내, 복강 내, 경기관지, 피하, 표피 하, 관절 내, 피막 하, 지주막 하, 척추 내, 및 흉골 내 주사 및 주입을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0248] 비경구 투여에 적합한 제약 조성물은 1종 이상의 활성 화합물을 1종 이상의 제약상 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합하여 포함하며, 이는 항산화제, 완충제, 정균제, 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다.
- [0249] 본 발명의 제약 조성물에 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 및 주사 가능한 유기 에스테르, 예컨대, 에틸 올레에이트를 포함한다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 이용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 이용에 의해, 적절한 유동성이 유지될 수 있다.
- [0250] 또한, 이들 조성물은 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용 방지는 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한, 조성물에 당류, 염화나트륨 등과 같은 등장성 작용제를 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사 가능한 제약 형태의 오래 지속되는 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 작용제의 포함에 의해 유발될 수 있다.
- [0251] 일부 사례에서는, 약물의 효과를 연장하기 위하여, 피하 또는 근육 내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정형 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그러면, 이러한 약물의 흡수 속도는 그것의 용해 속도에 달려 있고, 용해 속도는 결국 결정 크기 및 결정형에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중 약물

을 용해시키거나 현탁시켜 달성된다.

- [0252] 주사제 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중 대상 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성하여 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비율 및 이용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사 가능한 데포 제형은 또한 제조직과 양립할 수 있는 리포솜 또는 마이크로에멀전에 이러한 약물을 가두어 제조한다.
- [0253] 본 발명의 방법에서 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로 또는 예를 들어, 제약상 허용 가능한 담체와 조합하여 0.1 내지 99.5%(더욱 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0254] 도입 방법은 또한 충전식 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 바이오의약품을 포함한, 약물의 제어된 전달을 위해 최근 몇 년 동안 다양한 서방형 중합체 장치가 개발되었고, 생체 내에서 테스트되었다. 생분해성 및 비 분해성 중합체를 모두 포함한, 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔을 포함함)가 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 임플란트를 형성하는 데 사용될 수 있다.
- [0255] 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위하여 제약 조성물에서 활성 성분의 실제 투여량 수준은 달라질 수 있다.
- [0256] 선택된 투여량 수준은 이용되는 특정 화합물 또는 화합물의 조합, 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용되는 특정 화합물(들)의 배설 속도, 치료 기간, 이용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 대상체의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자를 포함한, 다양한 인자에 따라 다를 것이다.
- [0257] 당해 분야에서 일반적인 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 필요한 제약 조성물의 치료적 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위하여 필요한 것보다 더 낮은 수준으로 제약 조성물 또는 화합물의 용량을 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 점진적으로 투여량을 증가시킬 수 있다. "치료적 유효량"이란, 원하는 치료 효과를 유발하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령, 및 병력에 따라 다를 것임이 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 인자는 치료되는 대상체의 병태, 장애의 중증도, 화합물의 안정성, 필요하다면 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 치료제의 또 다른 유형을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 작용제의 다중 투여에 의해 더 많은 총 용량이 전달될 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다(문헌 [Isselbacher *et al.* (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882], 본원에 참고로 포함됨).
- [0258] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 나타내기에 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 전술한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0259] 원하는 경우, 활성 화합물의 효과적인 1일 용량은 1일에 걸쳐 적절한 간격으로, 선택적으로 단위 투여량 형태로, 개별적으로 투여되는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 하위 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.
- [0260] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나, 또는 또 다른 유형의 치료제와 공동 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 어구 "공동 투여(conjoint administration)"는 이전에 투여된 치료 화합물이 여전히 신체에서 효과적인 동안 제2 화합물이 투여되도록 하는, 둘 이상의 상이한 치료 화합물의 임의의 투여 형태를 지칭한다(예컨대, 두 화합물은 대상체에서 동시에 효과적인데, 이는 두 화합물의 상승 효과를 포함할 수 있다). 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형 또는 별개의 제형으로 부수적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 상이한 치료 화합물은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간, 또는 1주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 대상체는 상이한 치료 화합물의 병용 효과로부터 이익을 얻을 수 있다.
- [0261] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물의 1종 이상의 추가 치료제(들)과의 공동 투여는 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I 또는 Ia의 화합물) 또는 1종 이상의 추가 치료제(들)의 각각의 개별 투여에 비해 개선된 효능을 제공한다. 이의 특정 구현예에서, 공동 투여는 상승적(additive) 효과를 제공하며, 여기서 상승적 효과는 본 발

명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제(들)의 개별 투여의 효과 각각의 합을 지칭한다.

[0262] 본 발명은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명 화합물의 제약상 허용 가능한 염의 용도를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 알킬, 디알킬, 트리알킬 또는 테트라알킬 암모늄 염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 구현예에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 디놀(deanol), 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-리신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 구현예에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속 염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

[0263] 제약상 허용 가능한 산 부가 염은 또한 다양한 용매화물, 예를 들어, 물, 메탄올, 에탄올, 디메틸포름아미드 등과의 용매화물로 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물 또한 제조할 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매로부터 수득되거나, 제조 또는 결정화 용매에 내재하거나, 또는 이러한 용매에 외부적으로 부가될 수 있다.

[0264] 또한, 습윤제, 유화제 및 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 방부제 및 항산화제가 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0265] 제약상 허용 가능한 항산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 나트륨 바이설페이트, 나트륨 메타바이설페이트, 나트륨 설페이트 등; (2) 지용성 항산화제, 예컨대, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트제, 예컨대, 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등.

[0266] 실시예

[0267] 유용한 생물 활성을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용 가능한 염의 예는 표 1 내지 10에 열거되어 있다. ¹H NMR 스펙트럼은 400 MHz(양성자 주파수)에서 작동하는, 역상검출용 자기 차폐 z-경사자장 코일(self-shielded z-gradient coil) 5 mm 1H/nX 광대역 프로브헤드(probehead), 송신기 오프셋 주파수 이동을 가진 중수소 디지털 잠금 채널 유닛, 퀴드러처(quadrature) 디지털 검출 유닛을 갖춘 Varian MR-400 분광기에서 수행되었다. 화학적 이동은 내부 표준으로서 트리메틸실란(TMS)에 대해 δ 값으로서 ppm으로 보고된다. 커플링 상수(J 값)은 헤르츠(Hz)로 주어지고, 다중도는 다음의 약어를 사용하여 보고된다(s=단일항, d=이중항, t=삼중항, q=사중항, m=다중항, br=광범위, nd=결정되지 않음).

[0268] A. 분석 방법

[0269] 방법 1(산 FA)

[0270] UPLC 설정

[0271] 용매: - A 0.1% 포름산 함유 물(PureLab Option unit을 거친 고순도)

[0272] B 0.1%(V/V)의 포름산 함유 아세토니트릴(원거리 UV 등급)

[0273] 컬럼: - Acquity UPLC HSS C18 1.8 μ m 100 x 2.1 mm. (플러스 가드 카트리지)

[0274] 유속: - 0.5 mL/분

[0275] 구매:

시간(분)	A(%)	B(%)
0.00	95	5
1.2	95	5
3.5	0	100
4.9	0	100
5	95	5
6	95	5

[0276]

[0277] 주입 0.5~2 uL

[0278] Waters DAD를 통한 UV 검출

[0279] 시작 범위(nm) 210 종료 범위(nm) 400 분해능(nm) 1.2

[0280] MS 검출: Waters SQD2, 단일 사극자 UPLC-MS

[0281] MS 데이터에 대한 스캔 범위(m/z)

[0282] 시작(m/z) 100

[0283] 종료(m/z) 필요한 경우 700 또는 1500

[0284] +ve / -ve 전환 사용

[0285] 이온화는 ESI임.

[0286] ESI 전압 및 온도는 다음과 같다:

[0287] 공급원 150C 3.5KV 모세관 25V 원추

[0288] 방법 2(염기 FA)

[0289] UPLC 설정

[0290] 용매: - 아세토니트릴(원거리 UV 등급)

[0291] 10 mM의 중탄산암모늄(탄산수소암모늄) 함유 물(PureLab Option Unit을 거친 고순도)

[0292] 컬럼: - Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 um 100 x 2.1 mm. (플러스 가드 카트리지)

[0293] 유속: - 0.5 mL/분

[0294] 구매: - A: 물 / 염기 B: MeCN / 염기

시간	A(%)	B(%)
0.00	95	5
1.20	95	5
3.5	0	100
4.90	0	100
5.00	95	5
6.00	95	5

[0295]

[0296] 전형적인 주입 0.5~2 uL (농도 약 0.2 ~ 1 mg/mL).

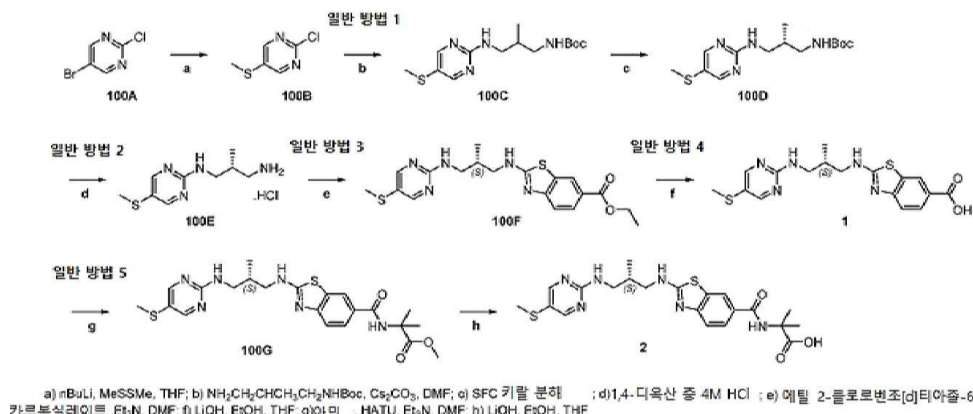
[0297] Waters DAD를 통한 UV 검출

- [0298] 시작 범위(nm) 210 종료 범위(nm) 400 분해능(nm) 1.2
- [0299] 기타 파장 흔적은 DAD 데이터로부터 추출한다.
- [0300] MS 검출: Waters SQD2, 단일 사극자 UPLC-MS
- [0301] 유동 분할기는 질량 스펙트럼에 대하여 약 300 ul/분을 나타낸다.
- [0302] MS 데이터에 대한 스캔 범위(m/z)
- [0303] 시작(m/z) 100
- [0304] 종료(m/z) 필요한 경우 700 또는 1500
- [0305] +ve / -ve 전환 사용
- [0306] 분취 역상 HPLC 조건
- [0307] 분취 HPLC
- [0308] Waters Micromass ZQ/Sample manager 2767
- [0309] 광 다이오드 어레이 검출기 2996;
- [0310] 컬럼: XTerra Prep MS C18 Column (5 μ m, 19 x 150 mm, Waters)
- [0311] 유속: MS 검출을 이용하여 20 mL/분
- [0312] UV 파장: 254 nm.
- [0313] 이동상: 용매 A(물:MeCN:HCO₂H 95:5:0.05); 용매 B(물:MeCN:HCO₂H 5:95:0.05)
- [0314] 구배:

시간(분)	A(%)	B(%)
0.00	100.0	0.00
1.00	100	0.00
10.00	0.00	100.0
11.00	0.00	100.0
12.00	100.0	0.00

- [0315]
- [0316] 플래시 크로마토그래피는 미리 충전된 실리카겔 또는 역상 카트리지(Biotage 또는 Interchim 제공)를 이용하는 Isolera MPLC 시스템(Biotage 제조)을 이용하여 수행한다.
- [0317] B. 화학적 합성
- [0318] 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에서 사용되는 일반적인 절차는 아래에 기술되어 있다:

[0319] 반응식 1



[0320]

[0321] 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘 (100B)

[0322] 디메틸 디설파이드(13.96 mL, 155.4 mmol, 1.0 eq)를 무수 테트라하이드로퓨란(700 mL) 중 -75°C 의 냉각된 5-브로모-2-클로로피리미딘(100A)(30 g, 155.4 mmol, 1.0 eq)의 용액에 질소 하에 첨가하였다. 이 혼합물에 1.5 시간에 걸쳐 *n*-부틸 리튬(2.5 M, 68.4 mL, 170.9 mmol, 1.0 eq)의 용액을 적가하였고, 첨가하는 내내 내부 온도를 -70°C 내지 -75°C 에서 유지하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 -75°C 에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 염화암모늄 포화 용액(100 mL)을 천천히 첨가하여 퀀칭시켰다. 냉각조를 제거하고 반응물을 질소 하에 18시간에 걸쳐 실온까지 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하고, 물(50 mL) 및 이어서 포화 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 후, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 미정제 담황색 오일을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~50%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘을 왁스 같은 담황색 고체(100B)로서 수득하였다.

[0323] 수율: 7.39 g (29%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.48 (2H, s), 2.54 (3H, s); MS (ESI+) m/z 161 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0324] 일반적인 방법 1

[0325] *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트 (100C)

[0326] *tert*-부틸 (3-아미노-2-메틸프로필)카바메이트(4.79 g, 25.52 mmol, 1.05 eq)를 무수 디메틸포름아미드(50 mL) 중 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘(100B)(3.89 g, 24.31 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘(11.85 g, 36.46 mmol, 1.4 eq)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한 후, 감압 하에 약 20 mL까지 농축시켰다. 액체를 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물(75 mL) 및 염수(50 mL)로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~50%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필) 카바메이트(100C)를 담황색 오일로 수득하였다.

[0327] 수율: 6.59 g (86%). MS (ESI+) m/z 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0328] *tert*-부틸 (S)-(2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필) 카바메이트 (100D)

[0329] 라세미 *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트(100C)(5 g)를 하기 조건을 사용하여 키랄 SFC에 의해 정제하였다: YMC 아밀로스-C 30/70 MeOH / CO_2 , 100 mL/분, 120 bar, 40°C , GLS 40 psi, 시스템 3900 psi, 드롭 140 bar, Stacker, DAD 245 nm.

[0330] 첫 번째 용리 이성질체, 1.3분. *tert*-부틸 (*R*)-(2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트

[0331] 수율: 2.05 g. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 2H), 5.79 (dd, $J=6.7$, 6.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, $J=5.8$, 5.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.14 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.95 (d, $J=6.9$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- [0332] 두 번째 용리 이성질체, 1.7분. *tert*-부틸 (S)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트 (100D)
- [0333] 수율: 2.48 g. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 313 (M+H)⁺.
- [0334] 일반적인 방법 2
- [0335] (R)-2-메틸-*N*'-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염 (100E)
- [0336] 염화수소(15 mL, 1,4-디옥산 중 4 M)의 용액을 *tert*-부틸 (S)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트(100D)(600 mg, 2.48 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 원하는 생성물 (R)-2-메틸-*N*'-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염 (100E)을 담황색의 반고체로서 수득하였다.
- [0337] 수율: 548 mg (100%) HCl 염. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 3H), 7.72 - 7.72 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 213 (M+H)⁺.
- [0338] 일반적인 방법 3
- [0339] 에틸 (S)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 (100F)
- [0340] 에틸-2-클로로벤조티아졸-6-카르복실레이트(600 mg, 2.48 mmol, 1.0 eq)를 질소 하에 무수 디메틸포름아미드(20 mL) 중 (R)-2-메틸-*N*'-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(100E)(548 mg, 2.48 mmol, 1.0 eq) 및 트리에틸아민(1.73 mL, 12.44 mmol, 5.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 하에 약 5 mL까지 농축시켰다. 물(25 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(20 mL) 및 염수(25 mL)로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 황색 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 원하는 에틸 (S)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트(100F)를 미백색 고체로서 수득하였다.
- [0341] 수율: 647 mg (62%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.83 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.40 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 418 (M+H)⁺.
- [0342] 일반적인 방법 4
- [0343] (S)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복시산 (실시예 1)
- [0344] 수산화리튬 일수화물(318 mg, 7.75 mmol, 5.0 eq)을 에탄올(7 mL) 및 물(5 mL) 중 에틸 (S)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트(100F)(647 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 물(5 mL)을 잔류물에 첨가하고, 이 혼합물을 염산 수용액(2 M)으로 pH 약 3까지 산성화시켰다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 다음, 고진공 하에 건조시켜 원하는 생성물 (S)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르복시산(실시예 1)을 담황색 고체로서 수득하였다.
- [0345] 일반적인 방법 5
- [0346] 메틸 (S)-2-메틸-2-(2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카복사미도)프로판노에이트 (100G)
- [0347] 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU,

146 mg, 0.385 mmol, 1.5 eq)를 디메틸포름아미드(5 mL) 중 (S)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d] 티아졸-6-카복시산 (1)(100 mg, 0.257 mmol, 1.0 eq), 트리에틸아민(0.36 mL, 2.57 mmol, 10.0 eq) 및 메틸-2-아미노-2-메틸프로파노에이트 염산염(196 mg, 1.28 mmol, 4.9 eq)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득된 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~75%로 용리)로 정제하여 원하는 메틸 (S)-2-메틸-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d] 티아졸-6-카복사미도) 프로파노에이트 (G)를 미백색 고체로서 수득하였다.

[0348] 수율: 120 mg (95%).¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 2H), 8.10 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (dd, *J*=6.3, 22.4 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.08 (d, *J*=6.9 Hz, 3H) NH 치환성 양성자는 관찰되지 않음.; MS (ESI+) *m/z* 489 (M+H)⁺.

[0349] (S)-2-메틸-2-((2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d] 티아졸-6-카복사미도)프로판산 (실시예 2) 아미노)벤조[d]

[0350] 일반적인 방법 4와 유사한 방법

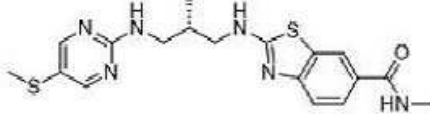
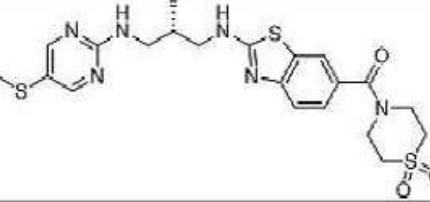
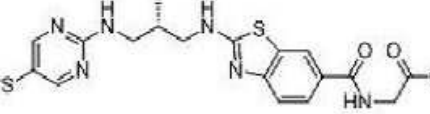
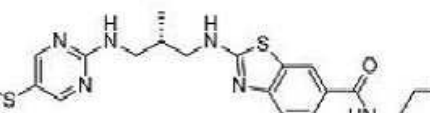
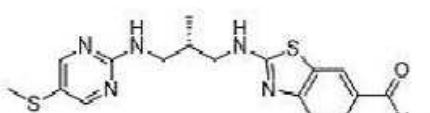
[0351] 수산화리튬 일수화물(50 mg, 1.22 mmol, 5.0 eq)을 에탄올 (5 mL) 및 물(5 mL) 중 메틸 (S)-2-메틸-2-((2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d] 티아졸-6-카복사미도) 프로파노에이트 (100G)(120 mg, 0.245 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물(3 mL)로 희석하고 염산염 산의 수용액(2 M)으로 pH 약 3으로 산성화하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 다음, 고진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 미백색 고체로서 수득하였다.

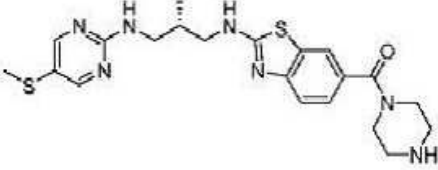
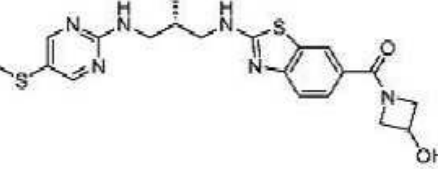
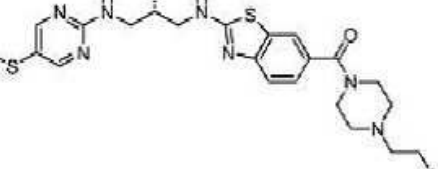
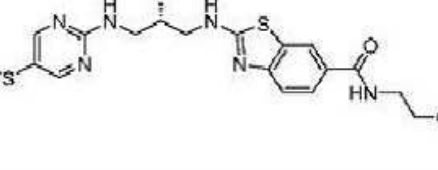
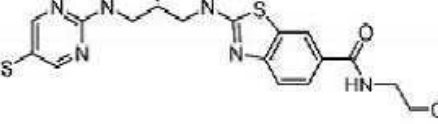
[0352] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

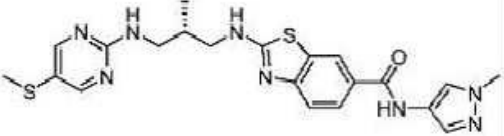
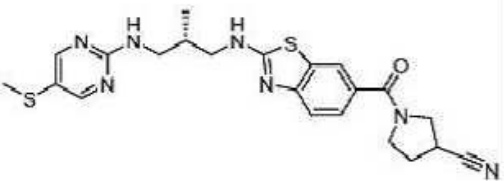
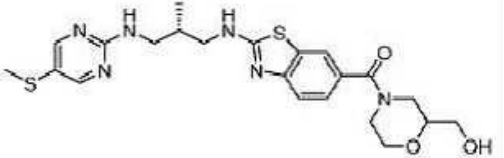
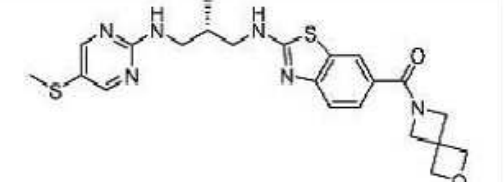
[0353] [표 1]

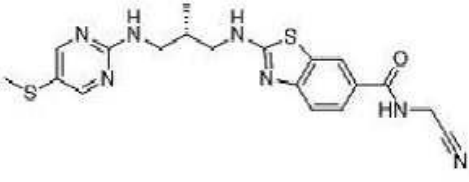
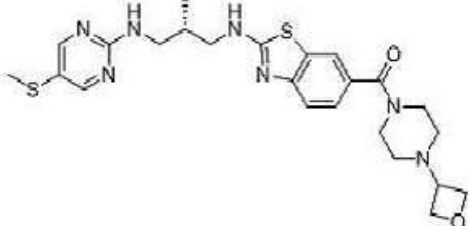
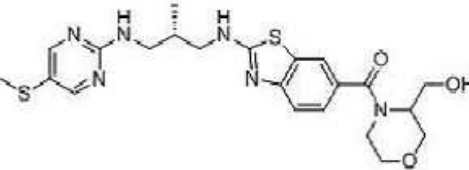
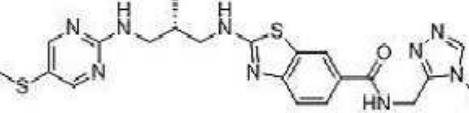
[0354]

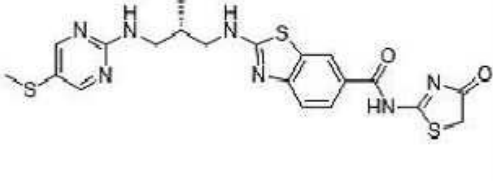
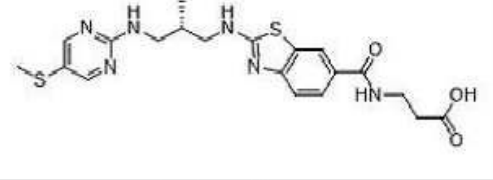
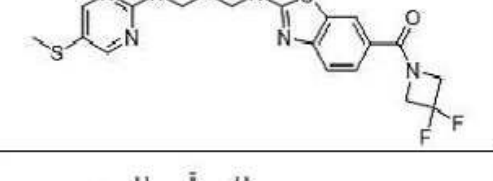
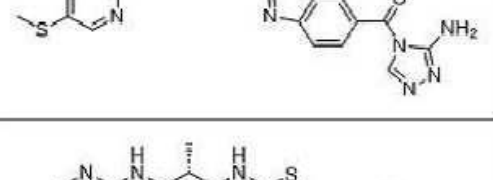
구조	실시 예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.7 Hz, 3H).	390
	2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 (s, 2H), 8.00 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.20 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.74 (d, J=3.2 Hz, 6H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	475
	3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.30 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 4.48 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.8 Hz, 3H).	479
	4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.73 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	447
	5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 5.70 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.88	473

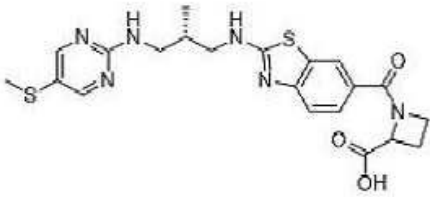
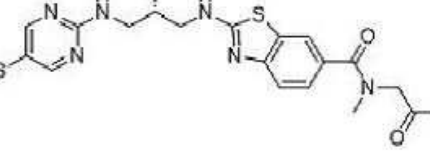
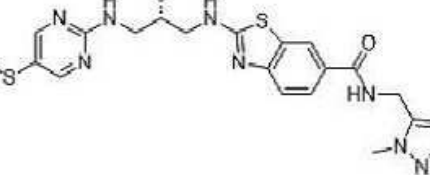
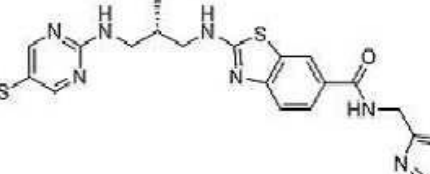
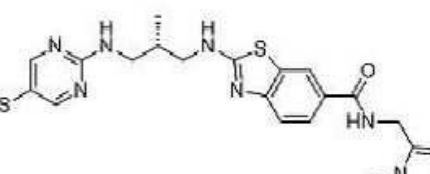
		(m, 2H), 1.06 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	
	6	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 2H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.18 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=6.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.83 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	403
	7	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.26 (dd, $J=5.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=5.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	507
	8	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.31 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	447
	9	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=1.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.20 - 6.18 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 3H), 3.49 (dd, $J=4.2, 13.8$ Hz, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.36 (s, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	460
	10	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=1.8, 8.3$ Hz, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 5.70 (dd, $J=6.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).	417

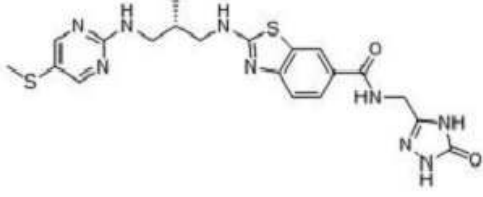
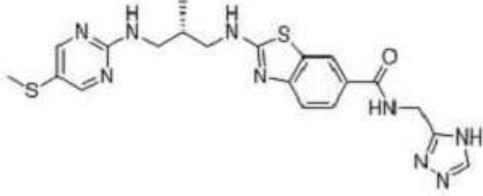
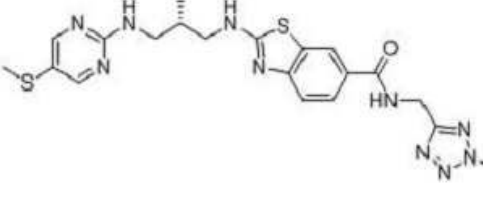
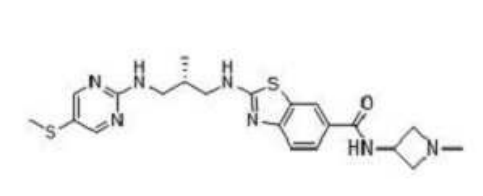
	11	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 5.90 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 7.5, 13.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	458
	12	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 4.15 - 4.15 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	455
	13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 5H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 2.48 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	502
	14	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 5H), 3.40 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	447
	15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 5.4, 5.4 Hz, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 3H), 3.31 - 3.23	433

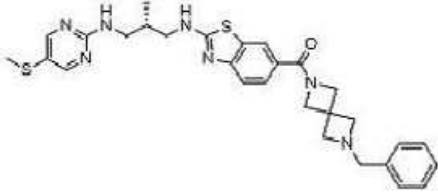
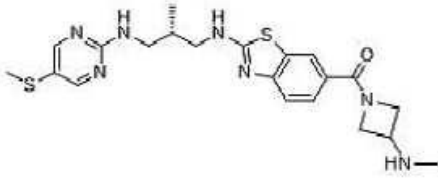
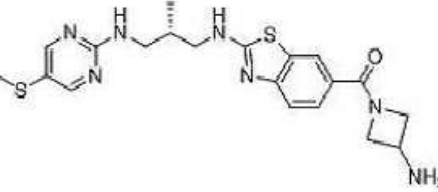
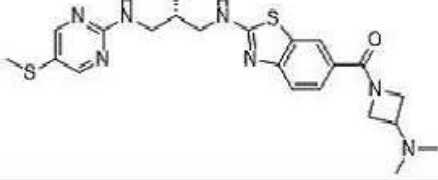
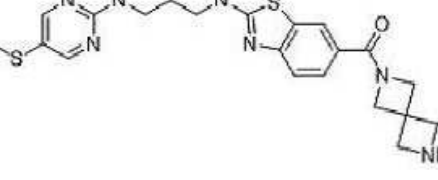
		(m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	
	16	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 - 7.90 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (ddd, $J = 4.4, 6.9, 14.3$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).	469
	17	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.67 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).	468
	18	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.69 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 5H), 3.51 (dd, $J = 4.5, 13.7$ Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 7.5, 14.2$ Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).	489
	19	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 6.87 - 6.87 (m, 1H), 5.73 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.43 - 4.43 (m, 4H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).	471

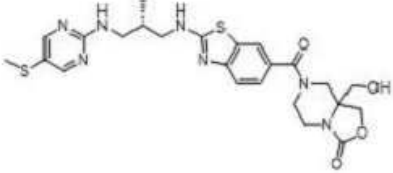
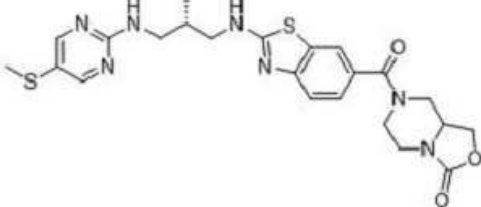
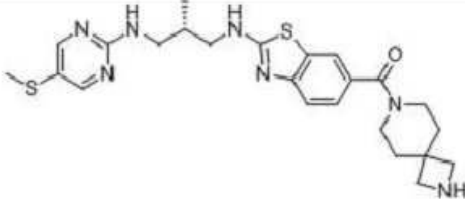
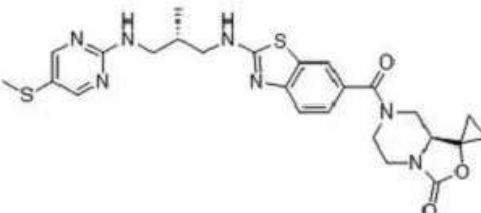
	20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.53 - 6.53 (m, 1H), 6.01 - 5.99 (m, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.62 (ddd, <i>J</i> = 4.3, 6.7, 14.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 4.3, 13.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	428
	21	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.86 (m, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 3H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 5.7, 5.7 Hz, 2H), 3.53 - 3.53 (m, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	514
	22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.90 - 4.90 (m, 1H), 3.79 - 3.79 (m, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 4H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	489
	23	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 - 3.48 (m, 2H).	484

		3.41 - 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).	
	24	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 - 12.42 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.03 (dd, $J=1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=5.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	488
	25	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.39 (dd, $J=5.5, 5.5$ Hz, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.15 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.3, 5.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 3.33 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	461
	26	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.93 - 6.93 (m, 1H), 5.65 (dd, $J=6.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=12.0, 12.0$ Hz, 4H), 3.60 (ddd, $J=4.5, 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).	465
	27	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 - 8.52 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.05 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.51 (dd, $J=5.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).	456
	28	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (dd, $J=5.3, 5.3$ Hz, 1H), 8.57 - 8.57 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	471

	29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, <i>J</i> = 5.3, 9.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.47 - 3.23 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음, VT @ 85°C.	473
	30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음, VT @ 125°C.	461
	31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, <i>J</i> = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	484
	32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (1H, s), 9.09 (1H, dd, <i>J</i> = 5.7, 5.7 Hz), 8.38 (3H, s), 8.24 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.81 (1H, dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz), 7.58 (1H, dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz), 7.43 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 4.67 (2H, d, <i>J</i> = 5.8 Hz), 3.54 - 3.45 (2H, m), 3.36 - 3.27 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 - 2.10 (1H, m), 1.01 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz).	471
	33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, <i>J</i> = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	485

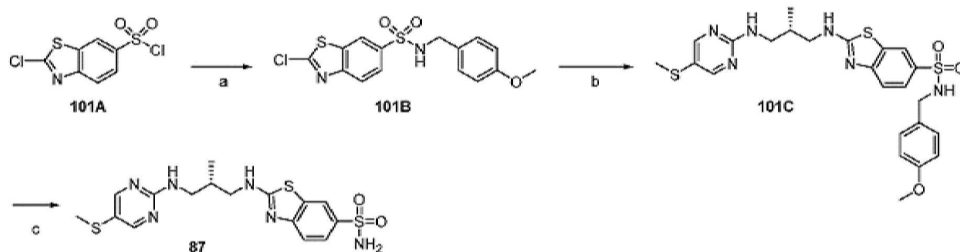
	34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (2H, s), 8.80 (1H, dd, <i>J</i> =5.3, 5.3 Hz), 8.38 (3H, s), 8.24 (1H, d, <i>J</i> =1.5 Hz), 7.81 (1H, dd, <i>J</i> =1.6, 8.5 Hz), 7.58 (1H, dd, <i>J</i> =5.9, 5.9 Hz), 7.42 (1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz), 4.30 (2H, d, <i>J</i> =5.3 Hz), 3.53 - 3.45 (1H, m), 3.35 - 3.27 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.21 - 2.11 (1H, m), 1.00 (3H, d, <i>J</i> =6.6 Hz).	486
	35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.36 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	470
	36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (dd, <i>J</i> =5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.23 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).	485
	37	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> =1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.82 - 5.81 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.61 (ddd, <i>J</i> =4.5, 7.0, 14.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.24 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	458

	38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 5H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 4.57 - 4.57 (m, 2H), 4.26 - 4.25 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.33 (dd, <i>J</i> =6.8, 13.3 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).	560
	39	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (2H, s), 7.94 (1H, d, <i>J</i> =1.4 Hz), 7.56 - 7.53 (1H, m), 7.50 (1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz), 6.76 (1H, s), 5.68 (1H, dd, <i>J</i> =6.6, 6.6 Hz), 4.42 (2H, s), 4.04 - 3.92 (2H, m), 3.68 - 3.49 (3H, m), 3.42 - 3.26 (2H, m), 2.40 (6H, d, <i>J</i> =18.1 Hz), 2.25 - 2.11 (1H, m), 1.06 (3H, d, <i>J</i> =6.9 Hz); 하나의 NH 양성자는 관찰되지 않음	458
	40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (2H, s), 8.30 (1H, dd, <i>J</i> =5.6, 5.6 Hz), 7.96 (1H, d, <i>J</i> =1.6 Hz), 7.54 - 7.47 (2H, m), 7.34 (1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz), 4.45 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.92 (1H, s), 3.76 - 3.69 (2H, m), 3.47 - 3.40 (2H, m), 3.29 - 3.23 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.17 - 2.06 (1H, m), 0.96 (3H, d, <i>J</i> =6.8 Hz); 하나의 NH 양성자는 관찰되지 않음	444
	41	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (2H, s), 7.97 (1H, d, <i>J</i> =1.6 Hz), 7.60 (1H, dd, <i>J</i> =1.8, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, <i>J</i> =8.5 Hz), 4.59 - 4.10 (4H, m), 3.52 - 3.40 (6H, m), 2.45 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.24 - 2.16 (1H, m), 1.08 (3H, d, <i>J</i> =6.8 Hz); 하나의 NH 양성자는 관찰되지 않음	472
	42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 - 8.47 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 3.97 (s, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H). 포름산염. 하나의 NH 양성자는 관찰되지 않음.	470

	43	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.89 (m, 1H), 5.69 - 5.66 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.80 - 3.49 (m, 6H), 3.43 - 3.25 (m, 3H), 2.95 (d, <i>J</i> =12.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	544
	44	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.85 (m, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> =6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.12 (m, 3H), 3.98 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	514
	45	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 - 8.54 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 6.86 - 6.86 (m, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> =6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.63 - 3.46 (m, 6H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.86 (m, 4H), 1.06 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), <i>NH</i> 양성자는 관찰되지 않음.	498
	46	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> =6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.18 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> =9.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 3.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 0.78 - 0.75 (m, 2H).	540

	47	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> =6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 9H), 3.43 - 3.25 (m, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.87 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 4H), 1.20 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	540
	48	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> =6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.92 - 2.91 (m, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> =18.2 Hz, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.06 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 0.69 (s, 2H).	498
	49	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =1.5, 8.3 Hz, 1H), 5.86 (dd, <i>J</i> =6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.70 - 3.26 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (dd, <i>J</i> =4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), NH 양성자는 관찰되지 않음.	514
	50	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> =1.4, 8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.69 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), NH는 관찰되지 않음.	466

[0355] 반응식 2



a) (4-메톡시페닐)메탄아민, Et₃N, THF, b) Et₃N, DMF, 100E, c) TFA, DCM

[0356]

[0357] 일반적인 방법 6

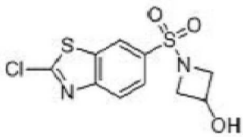
[0358] 2-클로로-N-(4-메톡시벤질)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드 (101B).

[0359] (4-메톡시페닐)메탄아민(134 mg, 0.97 mmol, 1.05 eq)을 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-클로로벤조티아졸-6-설폰닐 클로라이드(101A)(250 mg, 0.932 mmol, 1.0 eq), 트리에틸아민(0.39 mL, 2.79 mmol, 3.0 eq)의 얼음 냉각 용액에 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 빙냉수(10 mL), 빙냉 테트라하이드로퓨란(10 mL)으로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 원하는 2-클로로-N-(4-메톡시벤질)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드를 백색 고체(101B)로서 수득하였다.

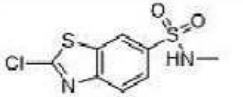
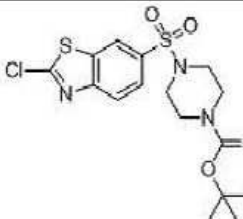
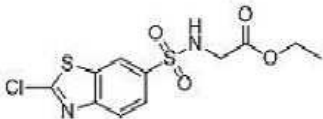
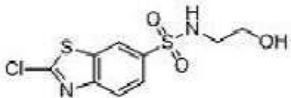
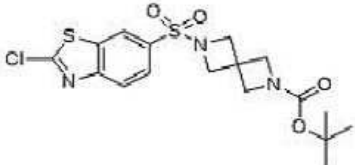
[0360] 수율: 295 mg (85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=1.9, 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 369 (M+H)⁺.

[0361] 표 2의 중간체를 중간체 101B에 대해 기술한 것과 유사한 조건을 이용하여 합성하였다:

[0362] [표 2]

구조	화합물 번호	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	중간체	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 4.55 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.08 (2H, dd, J=6.5, 9.3 Hz), 3.64 (2H, dd, J=5.3, 9.2 Hz), 2.13 - 2.13 (1H, m).	305

[0363]

	중간체	수득되지 않음	263
	중간체	수득되지 않음	418
	중간체	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J=5.5 Hz, 2H), 1.17 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 3H).	335
	중간체	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.73 (dd, J=4.3, 4.3 Hz, 2H), 3.15 (dd, J=5.8, 10.4 Hz, 2H), 2.01 - 2.01 (m, 1H).	293
	중간체	수득되지 않음	430

[0364] (S)-N-(4-메톡시벤질)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드 (101C)

[0365] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

[0366] 수율: 298 mg, (69%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J=1.9, 8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.98 (2H, s), 3.67 (3H, s); MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺.

[0367] (S)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d] 티아졸-6-설폰아미드 (실시예 87)

[0368] 트리플루오로아세트산(5 mL)을 무수 디클로로메탄(5 mL) 중 *N*-(4-메톡시벤질)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조 [*d*]티아졸-6-설폰아미드(101C)(250 mg, 0.459 mmol, 1.0 eq)의 빙냉 용액에 적가하였다. 혼합물을 얼음 위에서 30분 동안 교반한 다음, 18시간에 걸쳐 주위 온도까지 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(15 mL)으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨(15 mL)을 서서히 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축 건조시켰다. 수득된 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM에서 메탄올 0~10%로 용리)로 정제하여 원하는 (S)-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[*d*] 티아졸-6-설폰아미드(실시예 87)를 백색 고체로 수득하였다.

[0369] 수율: 190 mg (97%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (dd, *J* =5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* =2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* =8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 425 (M+H)⁺.

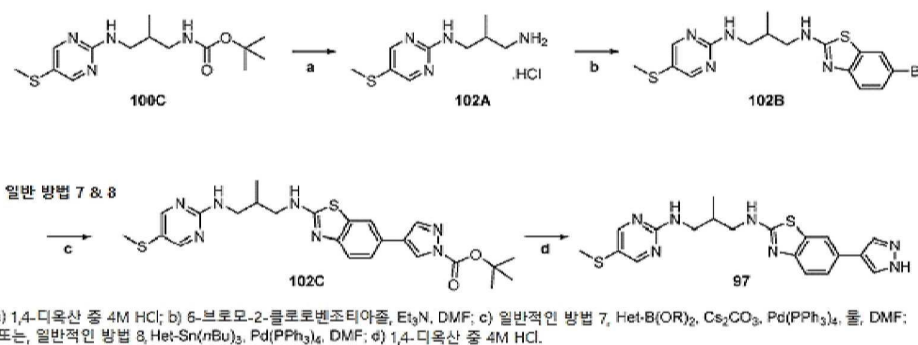
[0370] 반응식 2에 기술된 절차를 이용하여, 일반적인 방법 3에 따라, 다음 실시예를 제조하였다:

[0371] [표 3]

- 74 -

	93	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> =6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, <i>J</i> =6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 3.13 (dd, <i>J</i> =5.9, 10.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H).	469
	94	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (2H, s), 8.05 (1H, d, <i>J</i> =1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, <i>J</i> =1.9, 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, <i>J</i> =8.5 Hz), 5.68 (1H, dd, <i>J</i> =6.7, 6.7 Hz), 3.81 (2H, dd, <i>J</i> =7.6, 7.6 Hz), 3.64 - 3.53 (4H, m), 3.43 - 3.26 (2H, m), 3.06 - 2.98 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 - 2.11 (1H, m), 2.02 (6H, s), 1.33 - 1.24 (1H, m), 1.08 (3H, d, <i>J</i> =6.9 Hz).	508
	95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (dd, <i>J</i> =5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).	545
	96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 9H), 3.38 - 3.21 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).	505

[0373] 반응식 3



[0374]

[0375] 2-메틸-*N*'-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염 (102A)

[0376] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2과 유사하였다.

[0377] 염화수소(54 mL, 1,4-디옥산 중 4 M)의 용액을 *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필 카바메이트(100C)(4.25 g, 13.60 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 원하는 2-메틸-*N*'-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(102A)을 담황색의 반고체로서 수득하였다. 반-조 샘플을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0378] *N*'-(6-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-2-메틸-*N*'-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (102B)

[0379] 적용된 방법론은 **일반적인 방법 3**과 유사하였다.

[0380] 6-브로모-2-클로로벤조티아졸(828 mg, 3.33 mmol, 0.95 eq)을 질소 하에 무수 디메틸포름아미드(25 mL) 중 2-메틸- N^1 -(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(102A)(1.00 g, 3.51 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘(3.43 g, 10.52 mmol, 3.0 eq)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 약 3 mL까지 농축시켰다. 물(25 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(20 mL) 및 염수(25 mL)로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 황색 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 원하는 N^1 -(6-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-2-메틸- N^3 -(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(102B)을 끈적한 황색 고체로서 수득하였다.

[0381] 수율: 266 mg (18%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 2H), 7.66 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.69 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.67 - 3.23 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0382] **일반적인 방법 7**

[0383] ***tert*-부틸 4-(2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트 (102C)**

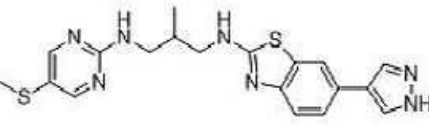
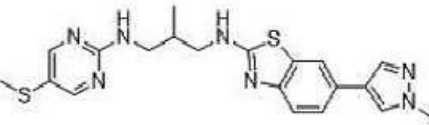
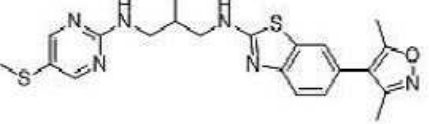
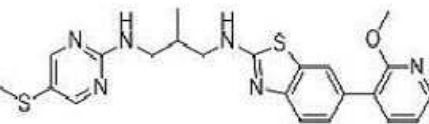
[0384] N^1 -(6-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-2-메틸- N^3 -(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(102B)(50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)의 용액을 질소 하에 물(0.20 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(0.80 mL) 중 (1-(*tert*-부톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-4-일)보론산(27.8 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq), 탄산세슘(58 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 90°C 까지 가열하였다. (1-(*tert*-부톡시카르보닐)-1*H*-피라졸-4-일)보론산(27.8 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(7 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq)의 추가 분취량을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 추가 16시간 동안 질소 하에 90°C까지 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고; 물(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2 mL) 및 염수(2 mL)로 세척하고, 상 분리를 통과시켜 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~75%로 용리)로 정제하여 원하는 *tert*-부틸 4-(2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트(102C)를 미백색 고체로서 수득하였다. 반-조 생성물을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0385] N^1 -(6-(1*H*-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-2-일)-2-메틸- N^3 -(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (실시예 97)

[0386] 염화수소(2 mL, 1,4-디옥산 중 4 M)의 용액을 *tert*-부틸 4-(2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트(102C) (100 mg, 0.12 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 원하는 N^1 -(6-(1*H*-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-2-일)-2-메틸- N^3 -(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(실시예 97)을 미백색 고체로서 수득하였다.

[0387] **반응식 3**에 기술된 절차를 이용하여, **일반적인 방법 7**에 따라, 다음 실시예를 제조하였다:

[0388] [표 4]

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	97	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.00 - 5.91 (m, 1H), 3.63 - 3.26 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H) NH 치환성 양성자는 관찰되지 않음.	412
	98	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.61 (m, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	426
	99	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.64 - 6.64 (m, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> =6.2, 6.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).	441
	100	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 8.14 (dd, <i>J</i> =1.8, 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> =1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> =5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.61 (m, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H).	453

[0389]

[0390] 일반적인 방법 8

[0391] 2-메틸-*N*¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)-*N*³-(6-(옥사졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1,3-디아민 (실시예 101)

[0392] *N*¹-(6-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-2-메틸-*N*³-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(102B)(90 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)을 질소 하에 *N,N*-디메틸포름아미드(0.80 mL) 중 2-(트리-*n*-부틸스타닐)옥사졸(0.044 mL, 0.21 mmol, 1.0 eq) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(23 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 90℃까지 가열하였다. 추가 분취량의 2-(트리-*n*-부틸스타닐)옥사졸(0.044 mL, 0.21 mmol, 1.0 eq) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(23 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고, 18시간 동안 110℃까지 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 물(2 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2 mL) 및 염수(2 mL)로 세척하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 상 분리를 통과시켜 건조시킨 후, 진공 하에 농축 건조시켰다. 수득된 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피(먼저 이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리, 이어서 에틸 아세테이트에서 메탄올 0~10%로 용리)로 2회 정제하여, 반-조 잔류물을 수득하고, 이를 역상 분취용 HPLC로 추가 정제하여 원하는 2-메틸-*N*¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)-*N*³-(6-(옥사졸-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1,3-디아민(101)을 미백색 고체로서 수득하였다.

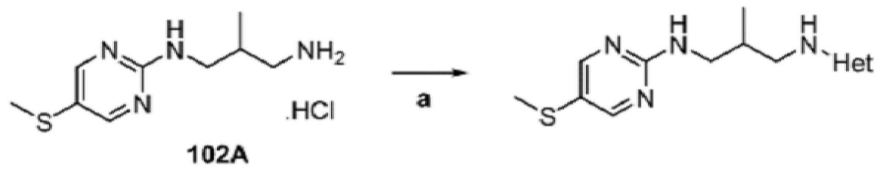
[0393] 반응식 3에 기술된 절차를 이용하여, 일반적인 방법 8에 따라, 다음 실시예를 제조하였다:

[0394] [표 5]

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	101	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 8.26 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 - 6.75 (m, 1H), 5.68 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.07 (d, J=6.9 Hz, 3H).	413
	102	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.84 (t, J=6.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.9 Hz, 3H).	427

[0395]

[0396] 반응식 4



a) Het-Cl 또는 Het Br; Et₃N, DMF; RT 내지 80°C

[0397]

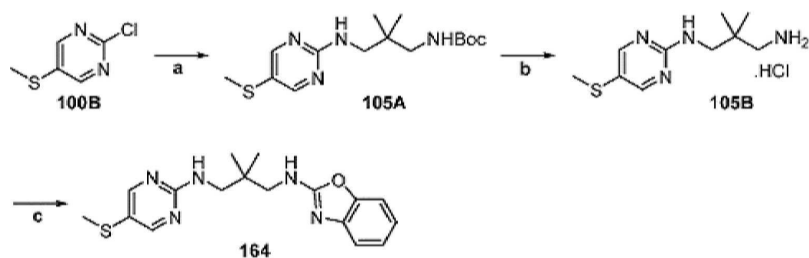
[0398] 반응식 4에 기술된 절차를 이용하여, 일반적인 방법 3에 따라, 다음 실시예를 제조하였다:

[0399] [표 6]

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3H).	341
	104	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 3H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=3.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H).	341
	105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.92 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 3.30 - 3.16 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H).	330
	106	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.96 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 0.87 (d, J=6.8 Hz, 3H).	346
	107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3H).	291

[0400]

[0401] 반응식 7



a) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$, Cs_2CO_3 , DMF; b) 1,4-디옥산 중 4M HCl; c) 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘, Cs_2CO_3 , DMF

[0402]

[0403] *tert*-부틸 (2,2-디메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트 (105A)

[0404] 추가 가열이 필요하다는 점을 제외하고는 적용된 방법론은 일반적인 방법 1에 기술된 것과 유사하였다.

[0405] *tert*-부틸 (3-아미노-2,2-디메틸프로필)카바메이트(0.13 g, 0.65 mmol, 1.05 eq)를 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘(100B)(0.10 g, 0.62 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘(0.24 g, 0.75 mmol, 1.2 eq)의 교반 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고, 물(7.5 mL) 및 염수(5.0 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통해 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 원하는 *tert*-부틸 (2,2-디메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트(105A)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0406]

수율: 0.163 g (81%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 2H), 7.24 (dd, J=6.6, 6.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.85 (d, J=8.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.43 (d, J=3.3

Hz, 9H), 0.83 (s, 6H).

[0407] 2,2-디메틸-N¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염 (105B)

[0408] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.

[0409] 염화수소(5 mL, 1,4-디옥산 중 4 M)의 용액을 tert-부틸 (2,2-디메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트(105A)(0.16 g, 0.50 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 원하는 2,2-디메틸-N¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(105B)을 담황색의 반고체로서 수득하였다.

[0410] 수율: 0.13 g (100%) HCl 염. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 2H), 7.95 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 3.25 (d, J =5.5 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.96 (s, 6H).

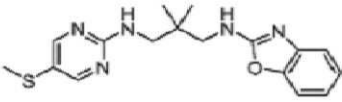
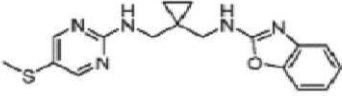
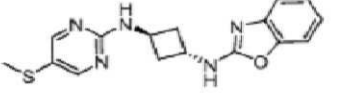
[0411] M-(벤조[d]옥사졸-2-일)-2,2-디메틸-N³-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (실시예 164)

[0412] 탄산세슘을 일반 염기로서 사용한다는 점을 제외하고는 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

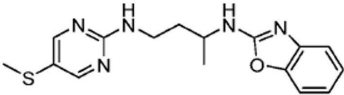
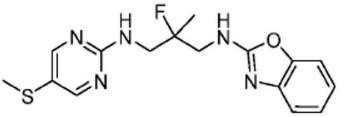
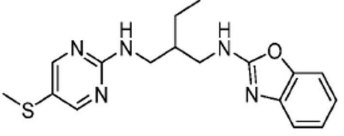
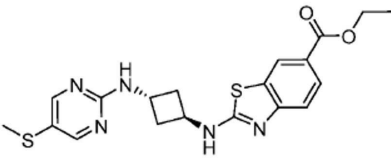
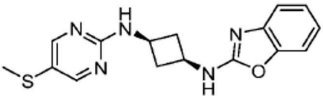
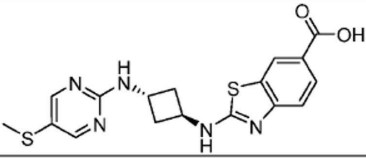
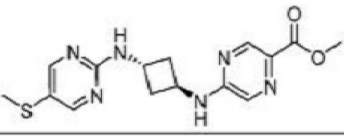
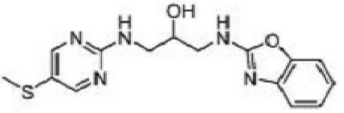
[0413] 2-클로로벤족사졸(0.06 mL, 0.54 mmol, 0.1 eq)을 질소 하에 무수 N,N-디메틸포름아미드(2.0 mL) 중 2,2-디메틸-N¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(105B)(0.13 g, 0.49 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘(0.48 g, 1.48 mmol, 3.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80℃ 또는 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 물(2.5mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2 mL) 및 염수(2 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통해 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조황색 오일을 수득하고, 이를 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 N¹-(벤조[d]옥사졸-2-일)-2,2-디메틸-N³-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(실시예 164)을 미백색 고체로서 수득하였다.

[0414] 반응식 7에 기술된 절차를 이용하여, 일반적인 방법 3에 따라, 다음 실시예를 제조하였다:

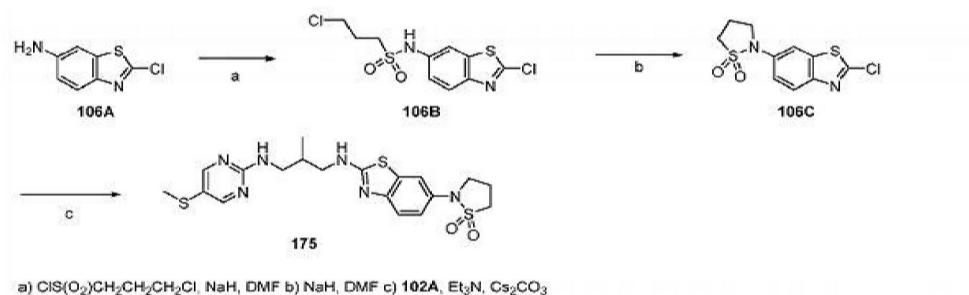
[0415] [표 9]

구조	실시예#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	164	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J =7.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J =7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J =7.3, 7.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 0.93 (s, 6H).	344
	165	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.34 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J =7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J =7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.28 - 6.27 (m, 1H), 5.73 (dd, J =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 0.69 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H).	342
	166	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.84 (d, J =6.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J =7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J =7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J =7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, J =6.5, 12.9 Hz, 1H).	328

[0416]

		2.38 (d, $J=14.1$ Hz, 6H) NH 양성자는 관찰되지 않음.	
	167	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 2H), 7.84 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=5.4, 5.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).	330
	168	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (2H, s), 7.37 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.17 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz), 6.23 - 6.23 (1H, m), 5.95 (1H, dd, $J=6.5, 6.5$ Hz), 3.96 - 3.74 (2H, m), 3.69 - 3.58 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.47 (3H, d, $J=21.8$ Hz);	348
	169	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.86 (dd, $J=5.3, 5.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=7.3, 7.3$ Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 3H), 0.93 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 4H). 물 피크 하에서 2H는 관찰되지 않음.	344
	170	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.32 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 7H), 1.33 (dd, $J=7.1, 7.1$ Hz, 3H).	416
	171	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H).	328
	172	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.27 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 6H).	388
	173	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (1H, s), 8.36 (2H, s), 7.89 (1H, s), 5.46 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.38 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.61 - 4.48 (2H, m), 3.96 (3H, s), 2.49 (3H, dd, $J=6.6, 6.6$ Hz), 2.37 (3H, s).	347
	174	^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 7.37 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.80 (dd, $J=5.7, 5.7$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.82 - 4.81 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.74 - 3.49 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).	332

반응식 8



3-클로로-N-(2-클로로벤조[d]티아졸-6-일)프로판-1-설폰아미드 (106B)

수소화나트륨(광유 중 60%의 분산액)(326 mg, 8.15 mmol, 3.0 eq)을 *N,N*-디메틸포름아미드(25 mL) 중 2-클로로벤조티아졸-6-아민(500 mg, 2.71 mmol, 1.0 eq)의 빙냉 용액에 소량씩 첨가하고, 혼합물을 얼음 냉각 하에 1시간 동안 교반하였다. *N,N*-디메틸포름아미드(3 mL) 중 3-클로로프로판-1-설폰닐 클로라이드(673 mg, 3.80 mmol, 1.4 eq)의 용액을 적가한 후, 반응 혼합물을 3시간에 걸쳐 주위 온도까지 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 염수(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 담황색 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여, 원하는 생성물 3-클로로-N-(2-클로로벤조[d]티아졸-6-일)프로판-1-설폰아미드 106B를 미백색의 겔으로 수득하였다.

수율: 427 mg (48%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 2.3, 8.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H). 비고 CH_2 양성자는 MeOD에 의해 눈에 띄지 않음.

2-(2-클로로벤조[d]티아졸-6-일)이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드 (106C)

수소화나트륨(광유 중 60%의 분산액)(98 mg, 2.46 mmol, 2.0 eq)을 *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 3-클로로-N-(2-클로로벤조[d]티아졸-6-일)프로판-1-설폰아미드(106B)(400 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙냉 하에 1시간 동안 교반한 다음, 염화암모늄 포화 용액(20 mL)을 조심스럽게 첨가하여 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 물(20 mL), 염수(20 mL)로 세척한 다음, 진공 하에 농축시켜 겔을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물(106C)을 미백색 겔으로서 수득하였다.

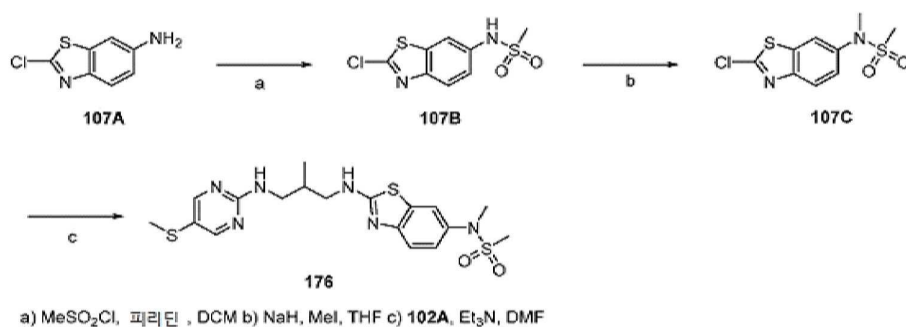
수율: 220 mg (62%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H).

2-(2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드 (실시예 175)

적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

수율: 25 mg (15%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.03 (dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 3.47 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 465 (M+H) $^+$.

반응식 9



N-(2-클로로벤조[*d*]티아졸-6-일)메탄설포나미드 (107B)

메탄설포닐 클로라이드(0.055 mL, 0.706 mmol, 1.3 eq)를 무수 디클로로메탄(5 mL) 중 2-클로로벤조티아졸-6-아민(100 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq) 및 피리딘(0.066 mL, 0.815 mmol, 1.5 eq)의 빙냉 용액에 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 1시간에 걸쳐 주위 온도까지 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 물(1 mL)로 웬칭시켰다. 유기상을 제거하고 감압 하에 농축시켜 담황색 오일을 수득하였고, 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 원하는 *N*-(2-클로로벤조[*d*]티아졸-6-일)메탄설포나미드(107B)를 담황색 검으로 수득하였다.

수율: 135 mg (94.8%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H). 방향족 H 양성자는 CDCl₃에 의해 눈에 띄지 않고, NH 치환성 양성자는 관찰되지 않음.

N-(2-클로로벤조[*d*]티아졸-6-일)-*N*-메틸메탄설포나미드 (107C)

수소화나트륨(광유 중 60%의 분산액)(31 mg, 0.772 mmol, 1.5 eq)을 무수 테트라하이드로퓨란(2 mL) 중 *N*-(2-클로로벤조[*d*]티아졸-6-일)메탄설포나미드(107B)(135 mg, 0.515 mmol, 1.0 eq)의 빙냉 용액에 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 요오도메탄(0.048 mL, 0.772 mmol, 1.5 eq)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 물(1 mL)을 첨가하고 용매를 고진공 하에 제거하여 담황색 검을 수득하고 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 원하는 *N*-(2-클로로벤조[*d*]티아졸-6-일)-*N*-메틸메탄설포나미드(107C)를 담황색 검으로 수득하였다.

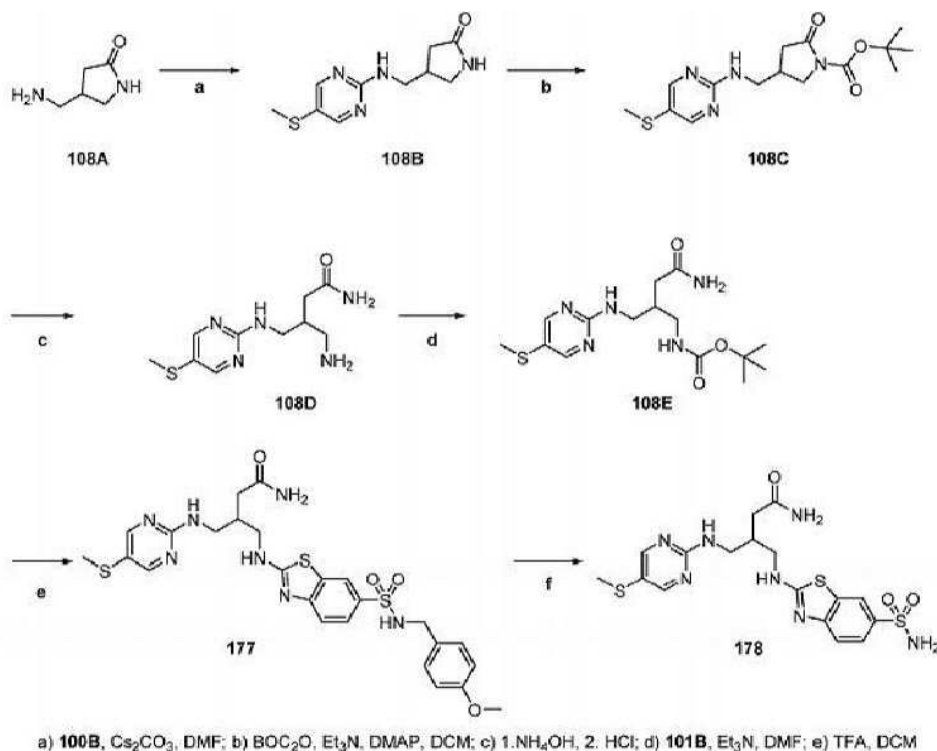
수율: 100 mg (70%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).

N-메틸-*N*-(2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[*d*]티아졸-6-일)메탄설포나미드 (실시예 176)

적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

수율: 89 mg (60%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). 모든 NH 치환성 양성자가 관찰된 것은 아님; MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H)⁺.

[0439] 반응식 10



[0440]

[0441] 4-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)피롤리딘-2-온 (108B)

[0442] 적용된 방법론은 일반적인 방법 1에 기술된 것과 유사하였다.

[0443] 5-아미노메틸-피롤리딘-2-온(108A)(1.0 g, 8.76 mmol, 1.0 eq)를 무수 디메틸포름아미드(10 mL) 중 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘(100B)(1.4 g, 8.76 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘(8.56 g, 26.28 mmol, 3.0 eq)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 50℃까지 가열한 후, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 액체를 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통해 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 메탄올 중에서 트리튜레이션(trituration)하여 정제하여 원하는 생성물 4-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)피롤리딘-2-온(108B)을 황색 고체로서 수득하였다. 수성상을 감압 하에 농축하고, 여액과 합하고, 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄에서 메탄올 0~10%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 4-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)피롤리딘-2-온(108B)을 황색 고체로서 수득하였다. 두 수확물을 합하여 다음 단계에서 사용하였다.

[0444] 수율: 0.74 g (36%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 5.48 (dd, J =5.5, 5.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 3H), 3.20 (dd, J =5.3, 9.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1H).

[0445] tert-부틸 4-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (108C)

[0446] 4-디메틸아미노피롤리딘(5 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq)을 디클로로메탄(4.2 mL) 중 4-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)피롤리딘-2-온(108B)(100 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq), 디-tert-부틸 디카보네이트(229 mg, 1.0 mmol, 2.5 eq) 및 트리에틸아민(0.146 mL, 1.00 mmol, 2.5 eq)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 다음, 물(3.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5.0 mL)로 추출하고 합한 유기상을 염수(2.5 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통과시켜 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 역상 크로마토그래피(아세트니트릴에 대한 0.1% 포름산 용액, 5~100% 용리)로 정제하여 원하는 생성물 tert-부틸 4-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트(108C)를 수득하였다.

[0447] 수율: 72 mg (53%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 2H), 7.62 (t, J =6.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, J =7.8, 10.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.29 (d, J =6.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28

(dd, $J = 9.6, 20.9$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

[0448] ***tert*-부틸 (4-아미노-2-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-4-옥소부틸)카바메이트 (108D)**

[0449] 수산화암모늄(2.2 mL)의 용액을 *tert*-부틸 4-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트(108C)(72 mg, 0.21 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시킨 다음, 디클로로메탄(3 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기 용매를 상 분리를 통해 건조시킨 다음, 감압 하에 제거하여 원하는 생성물 *tert*-부틸 (4-아미노-2-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-4-옥소부틸)카바메이트(108D)를 수득하였다.

[0450] 수율: 61 mg (86%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.24 (dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0451] **4-아미노-3-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)부탄아미드 디하이드로클로라이드 염 (108E)**

[0452] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.

[0453] 염화수소 용액(0.7 mL, 1,4-디옥산 중 4M)을 *tert*-부틸 (4-아미노-2-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)-4-옥소부틸)카바메이트(108D)(61 mg, 0.17 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 원하는 생성물 4-아미노-3-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)부탄아미드 디하이드로클로라이드 염(108E)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0454] 수율: 56 mg (100%) HCl 염.

[0455] **4-((6-(*N*-(4-메톡시벤질)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)-3-(((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일)아미노)메틸)부탄아미드 (177)**

[0456] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

[0457] 2-클로로-*N*-(4-메톡시벤질)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(101B)(70 mg, 0.19 mmol, 1.10 eq)를 질소 하에 무수 디메틸포름아미드(2.0 mL) 중 4-아미노-3-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)부탄아미드 디하이드로클로라이드 염(108E)(56 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) 및 트리에틸아민(0.072 mL, 0.51 mmol, 3.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 물(2.5 mL)을 첨가하고 생성된 침전물을 여과에 의해 수집한 다음, 메탄올로 세척하였다. 유기 여액을 감압 하에 농축하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄에서 메탄올 0~25%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 4-((6-(*N*-(4-메톡시벤질)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)-3-(((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)메틸)부탄아미드(실시예 177)를 미백색 고체로서 수득하였다.

[0458] 수율: 25 mg (25%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 - 6.87 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H).

[0459] **4-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)-3-(((6-설파모일벤조[d]티아졸-2-일)아미노)메틸)부탄아미드 (178)**

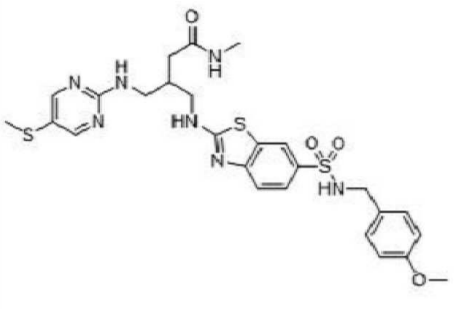
[0460] 트리플루오로아세트산(0.3 mL)을 무수 디클로로메탄(0.3 mL) 중 4-((6-(*N*-(4-메톡시벤질)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)아미노)-3-(((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일)아미노)메틸)부탄아미드(177)(20 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 0℃의 냉각 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 8시간에 걸쳐 실온까지 가온되도록 하였다. 추가 분취량의 트리플루오로아세트산(1 mL)을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 압력 하에 농축시킨 다음, 탄산수소나트륨 포화 수용액(3 mL)을 첨가하여 조심스럽게 염기성으로 만들었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(3 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄에서 메탄올 0~20%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 4-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)-3-(((6-설파모일벤조[d] 티아졸-2-일)아미노) 메틸)부탄아미드(실시예 178)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0461] 수율: 12 mg (75%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 (d, J

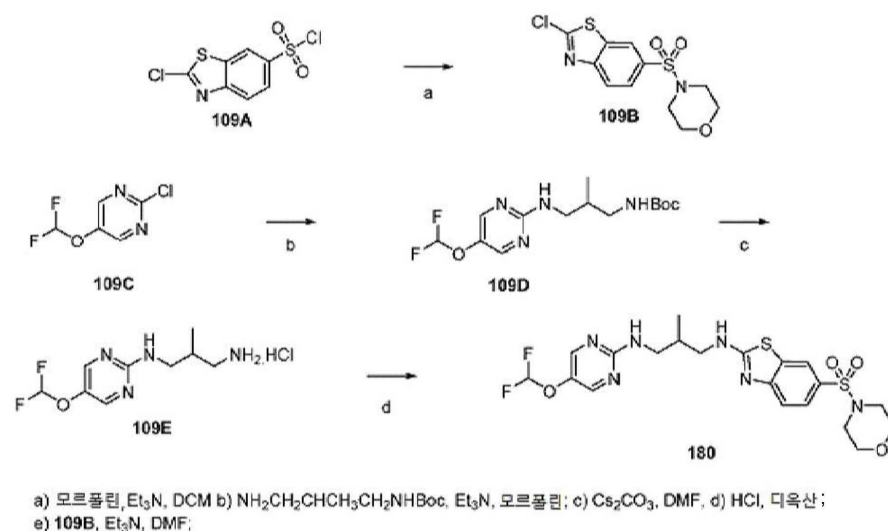
=1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.46 - 3.46 (m, 2H), 3.36 (dd, J =6.2, 6.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21 - 2.17 (m, 2H).

반응식 10에 기술된 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

[표 10]

구조	실시예 #	^1H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	179	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, J =5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.81 (q, J =4.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J =8.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J =4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.59 (d, J =4.5 Hz, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H).	602

반응식 11



4-((2-클로로벤조[d]티아졸-6-일)설폰일)모르폴린 (109B)

적용된 방법론은 테트라하이드로푸란 대신 디클로로메탄을 용매로 사용하는 일반적인 방법 6에 기술된 것과 유사하였다.

수율: 686 mg. ^1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.25 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J =1.3, 8.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, J =4.7, 4.7 Hz, 4H), 3.04 (dd, J =4.7, 4.7 Hz, 4H); MS (ESI⁺) m/z 319 (M+H)⁺.

tert-부틸 (3-((5-(디플루오로메톡시)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트 (109D)

적용된 방법론은 일반적인 방법 1에 기술된 것과 유사하였다.

수율: 433 mg. ^1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.16 - 8.15 (m, 2H), 5.05 - 5.05 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 1H), 0.96 - 0.94 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 333 (M+H)⁺.

N1-(5-(디플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-2-메틸프로판-1,3-디아민 염산염 (109E)

염화수소(2.7 mL, 1,4-디옥산 중 4 M)의 용액을 tert-부틸 (3-((5-(디플루오로메톡시)피리미딘-2-일)아미노)-2-

메틸프로필카바메이트(109D)(300 mg, 0.903 mmol)에 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 표제 화합물 N1-(5-(디플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-2-메틸-N3-(6-(모르폴리노설폰일) 벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(109E)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0475] 수율: 225 mg (정량). MS (ESI+) m/z 233 (M+H)+.

[0476] N1-(5-(디플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-2-메틸-N3-(6-(모르폴리노설폰일) 벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1,3-디아민 (180)

[0477] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

[0478] 수율: 225 mg. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 2H), 7.97 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J =1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J =8.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.43 (t, J =71.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, J =6.6, 6.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.01 (dd, J =4.6, 4.6 Hz, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 3H); (ESI+) m/z 515 (M+H)+.

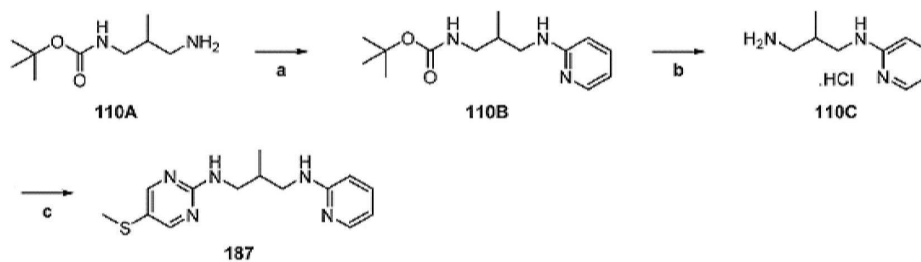
[0479] 반응식 11에 기술된 절차를 따라, 다음 실시예를 합성하였다:

[0480] [표 11]

구조	실시예#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	181	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (s, 2H), 7.94 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (t, J =72.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, J =6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 3.88 (t, J =7.5, 7.8 Hz, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.42 - 3.17 (m, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 3H).	570
	182	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (s, 2H), 7.96 - 7.95 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.68 - 5.62 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 4H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 4H), 1.08 (d, J =6.9 Hz, 3H).	555
	183	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 - 8.20 (2H, m), 7.68 (1H, d, J =1.5 Hz), 7.54 - 7.51 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J =1.5, 8.3 Hz), 6.42 - 6.42 (1H, m), 5.69 (1H, t, J =6.4 Hz), 3.69 - 3.48 (6H, m), 3.42 - 3.28 (2H, m), 2.63 - 2.56 (6H, m), 2.18 - 2.09 (1H, m), 1.08 - 1.05 (3H, m).	522
	184	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 - 8.15 (m, 3H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 7.42 (t, J =5.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 2.45 - 2.42 (m, 12H), 2.08 - 1.98 (m, 11H), 1.67 - 1.25 (m, 4H), 0.88 (d, J =6.8 Hz, 3H).	493
	185	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (t, J =5.5 Hz, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 3H), 7.82 (dd, J =1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J =5.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 4.30 (q, J =7.1 Hz, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H), 0.98 - 0.95 (m, 3H).	438
	186	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 2H), 8.12 (d, J =1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.21 (d, J =4.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 0.98 - 0.95 (m, 3H).	445

[0481]

[0482] 반응식 12



a) 2-브로모피리딘, NaOtBu, Pd₂(dba)₃, XPhos, 1,4-디옥산; b) 1,4-디옥산 중 4M HCl ; c) 100B, Cs₂CO₃, DMF

[0483]

[0484] *tert*-부틸 (2-메틸-3-(피리딘-2-일아미노)프로필)카바메이트 (110B)

[0485] 1,4-디옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 3-아미노-2-메틸프로필카바메이트(110A)(150 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq)의 용액을 질소 하에 1,4-디옥산(10 mL) 중 2-브로모피리딘(0.076 mL, 0.80 mmol, 1.0 eq), 나트륨 *tert*-부톡사이드(383 mg, 3.98 mmol, 5.0 eq), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(38 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(73 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃까지 72시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 수득한 잔류물을 물(2 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL) 사이에 분배하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 후, 수성상을 제거하고 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2 mL) 및 염수(2 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통과시켜 건조시킨 다음, 진공 하에 농축 건조시켰다. 수득한 조 잔류물을 역상 크로마토그래피(10 mM의 중탄산암모늄 수용액에서 아세토니트릴 5~95%로 용리)로 정제하여 반-순도의 원하는 *tert*-부틸 (2-메틸-3-(피리딘-2-일아미노)프로필)카바메이트 (110B)를 미백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0486] 수율: 27 mg (12%). MS (ESI+) *m/z* 266 (M+H)⁺.

[0487] 2-메틸-*N*¹-(피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염 (110C)

[0488] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.

[0489] 염화수소(0.4 mL, 1,4-디옥산 중 4 M)의 용액을 *tert*-부틸 (2-메틸-3-(피리딘-2-일아미노)프로필)카바메이트 (108B)(27 mg, 0.10 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 원하는 생성물 2-메틸-*N*¹-(피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(110C)을 담황색의 반고체로서 수득하였다. 반-조 샘플을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0490] 수율: 25 mg (추정 정량 %).

[0491] 2-메틸-*N*¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)-*N*³-(피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (실시예 187)

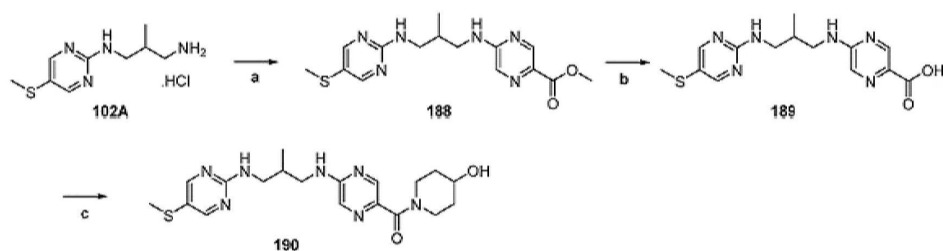
[0492] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

[0493] 2-클로로-5-메틸설파닐-피리미딘(100B)(17 mg, 0.11 mmol, 1.05 eq)을 질소 하에 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 2-메틸-*N*¹-(피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(110C)(24 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘 (99 mg, 0.30 mmol, 3.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃까지 16시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 물(2 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2 mL) 및 염수(2 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통과시켜 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 황색 오일을 수득하고, 이를 역상 크로마토그래피(10 mM의 중탄산암모늄 수용액에서 아세토니트릴 5~95%로 용리)로 정제 하여 원하는 2-메틸-*N*¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)-*N*³-(피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민(실시예 187)을 끈적한 황색 고체로서 수득하였다.

[0494] 수율: 1.5 mg (5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.10 (dd, *J* = 0.6, 3.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.54 (dd, *J* = 5.3, 6.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.93 - 5.93 (m, 1H), 4.96 - 4.96 (m, 1H), 3.53 - 3.21 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z*

290 (M+H)⁺.

반응식 13



a) 메틸 5-브로모피라진-2-카르복실레이트, Cs₂CO₃, DMF; c) LiOH, EtOH, THF; d) 피페리딘-4-올, HATU, Et₃N, DMF.

메틸 5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피라진-2-카르복실레이트 (188)

적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

메틸 5-브로모피라진-2-카르복실레이트(114 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq)를 질소 하에 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 중 2-메틸-*N*¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(102A)(150 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘(514 mg, 1.58 mmol, 3.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 물(2.5 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2 mL) 및 염수(2.5 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통과시켜 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하였다. 수득한 반-조 생성물을 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄/에탄올에서 메탄올 0~10%로 용리)로 추가 정제하여 원하는 메틸 5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노) 피라진-2-카르복실레이트(실시예 188)를 백색 고체로서 수득하였다.

수율: 60 mg (32%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.91 (d, *J* =1.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.36 (m, 1H), 5.56 (dd, *J* =6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.04 (d, *J* =6.9 Hz, 3H). MS (ESI⁺) *m/z* 349 (M+H)⁺.

5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피라진-2-카르복시산 (189)

적용된 방법론은 일반적인 방법 4에 기술된 것과 유사하였다.

수산화리튬 일수화물(23 mg, 55 mmol, 5.0 eq)을 에탄올(0.4 mL) 및 물(0.4 mL) 중 메틸 5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노) 피라진-2-카르복실레이트(188)(38 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 물(0.5 mL)을 잔류물에 첨가하고, 이 혼합물을 염산 수용액(2 M)으로 pH 약 3까지 산성화시켰다. 끈적한 침전물을 여과 하에 수집한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 3 mL)로 추출하고, 물(1 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통과시켜 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 원하는 5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피라진-2-카르복시산(실시예 189)을 담황색 고체로서 수득하였다.

수율: 34 mg (94%); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 0.94 (d, *J* =6.8 Hz, 3H), 하나의 NH 양성자는 관찰되지 않음; MS (ESI⁺) *m/z* 335 (M+H)⁺.

(4-하이드록시피페리딘-1-일)(5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노) 피라진-2-일)메탄올 (실시예 190)

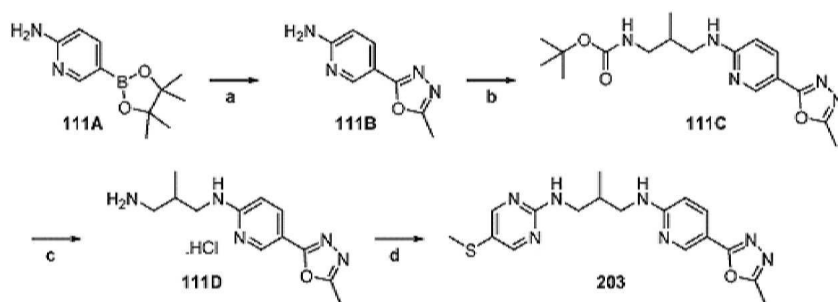
적용된 방법론은 일반적인 방법 5에 기술된 것과 유사하였다.

1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로 포스페이트(HATU, 58 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL) 중 5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피라진-2-카르복시산(189)(34 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) 및 4-하이드록시피페리딘(103 mg, 1.02 mmol, 10 eq)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제

거하고, 수득한 조 잔류물을 역상 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 (4-하이드록시피페리딘-1-일)(5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)메탄올(실시예 190)을 미백색의 고체로서 수득하였다.

[0508] 수율: 22 mg (53%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 5.97 - 5.97 (m, 1H), 5.71 - 5.71 (m, 1H), 4.15 - 4.15 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (ddd, J =11.5, 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.62 - 1.60 (m, 3H), 1.04 (d, J =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 418 (M+H) $^+$.

[0509] 반응식 16



a) Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2-브로모-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸, 물, 1,4-디옥산; b) tert-부틸 N-(2-메틸-3-옥소프로필)카바메이트, 아세트산, 분자체, $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, DCM; c) 1,4-디옥산 중 4M HCl; d) 100B, Cs_2CO_3 , DMF.

[0510] 5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-아민 (111B)

[0512] 적용된 방법론은 일반적인 방법 7에 기술된 것과 유사하였다.

[0513] 2-브로모-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 (0.58 g, 3.58 mmol, 1.05 eq)을 질소 하에 물(5.5 mL) 및 1,4-디옥산(22.5 mL) 중 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(111A)(0.75 g, 3.41 mmol, 1.0 eq), 탄산세슘(3.33 g, 10.22 mmol, 3.0 eq) 및 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐(0)(0.39 g, 0.34 mmol, 0.10 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100°C까지 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 물(20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(6 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 상 분리기를 통과시켜 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 조 잔류물을 역상 크로마토그래피(10 mM의 중탄산암모늄 용액에서 아세토니트릴 5~30%로 용리)에 의해 정제하여 원하는 5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-아민(111B)을 미백색의 고체로서 수득하였다.

[0514] 수율: 153 mg (25%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J =2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.57 (d, J =8.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

[0515] tert-부틸 (2-메틸-3-((5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)아미노)프로필) 카바메이트 (111C)

[0516] tert-부틸 N-(2-메틸-3-옥소프로필)카바메이트(111B)(225 mg, 1.21 mmol, 1.2 eq)를 무수 디클로로메탄(20 mL) 중 5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-아민(111B)(153 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq), 아세트산(0.230 mL, 4.02 mmol, 4.0 eq) 및 분자 체(유형 4 Å, 250 mg)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(532 mg, 2.51 mmol, 2.5 eq)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. tert-부틸 N-(2-메틸-3-옥소프로필)카바메이트(225 mg, 1.21 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가로 72시간 동안 교반하였다. 탄산수소나트륨 포화 수용액(30 mL)을 조심스럽게 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 혼합물을 30분 동안 격렬하게 교반한 다음, 디클로로메탄 층을 분리하고 감압 하에 농축시켜 검을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 원하는 tert-부틸 (2-메틸-3-((5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)아미노)프로필) 카바메이트(111C)를 미백색 검으로 수득하였다. 조 샘플을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0517] 수율: 101 mg (29%).

[0518] 2-메틸-N-(5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염 (111D)

[0519] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.

[0520] 염화수소(1.2 mL, 1,4-디옥산 중 4 M)의 용액을 *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)아미노)프로필)카바메이트(110C)(101 mg, 0.29 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 원하는 2-메틸-*N*¹-(5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(111D)을 미백색의 고체로서 수득하였다. 조 샘플을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0521] 수율: 93 mg (추정 정량 %).

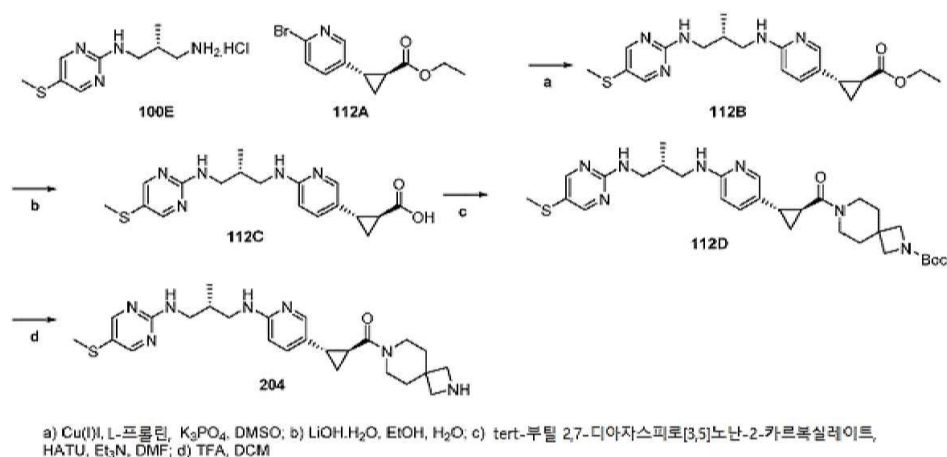
[0522] 2-메틸-*N*¹-(5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)-*N*²-(5-(메틸티오) 피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (실시예 203)

[0523] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

[0524] 2-클로로-5-메틸설파닐-피리미딘(100B)(51 mg, 0.32 mmol, 1.1 eq)을 질소 하에 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.9 mL) 중 2-메틸-*N*¹-(5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(111D)(93 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq) 및 탄산세슘(283 mg, 0.87 mmol, 3.0 eq)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 40℃까지 추가 16시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 물(10 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척한 다음, 상 분리를 통과시켜 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 황색 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 조 잔류물을 수득하고, 이를 역상 분취용 HPLC에 의해 추가로 정제하여 원하는 2-메틸-*N*¹-(5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)-*N*²-(5-(메틸티오) 피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (실시예 203)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0525] 수율: 3.5 mg (3%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.00 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 2H), 3.55 - 3.25 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 372 (M+H)⁺.

[0526] 반응식 17



[0527]

[0528] 에틸 2-(6-(((*R*)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로판-1,3-디아민 염산염(100E)에 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 질소로 살포한 후, 요오드화구리(I)(83 mg, 0.437 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 질소 하에 밀봉하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통과시키고, 여액을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(20 mL)로 희석하고 수성상을 분리하고 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물(2 x 40 mL) 및 이어서 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 황산마그네

[0529] 반응 튜브에 (*R*)-2-메틸-*N*¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(100E)(544 mg, 2.19 mmol), 에틸 2-(6-브로모피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(650 mg, 2.41 mmol), L-프롤린(101 mg, 0.875 mmol) 인산칼륨(928 mg, 4.37 mmol) 및 디메틸설폭사이드(5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 질소로 살포한 후, 요오드화구리(I)(83 mg, 0.437 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 질소 하에 밀봉하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통과시키고, 여액을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(20 mL)로 희석하고 수성상을 분리하고 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물(2 x 40 mL) 및 이어서 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 황산마그네

습 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 에틸 2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(112B)를 담갈색 오일로서 수득하였다.

[0530] (주의: 정상 크로마토그래피를 통한 정제는 여러 인접 불순물을 분해할 수 없음).

[0531] 수율: 284 mg. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.21 (dd, *J* =2.1, 6.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, *J* =8.1 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 2.49 (ddd, *J* =11.8, 11.8, 11.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 3H), 1.24 - 1.17 (m, 1H), 1.02 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 402 (M+H)⁺.

[0532] **2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복시산 (112C)**

[0533] 에탄올(6 mL) 및 물(4 mL) 중 에틸 2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(112B, 274 mg, 0.682 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물(143 mg, 3.41 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 수득한 잔류물을 물(8 mL)로 희석하였다. 용액을 2 M의 염산 수용액으로 pH 약 2까지 조정된 다음, 디클로로메탄/메탄올(디클로로메탄 중 20%의 메탄올, 2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 상 분리기 카트리지에 통과시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복시산(112C)을 갈색 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[0534] 수율: 280 mg. MS (ESI+) *m/z* 374 (M+H)⁺.

[0535] ***tert*-부틸 7-(2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르보닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트 (112D)**

[0536] *tert*-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(65 mg, 0.281 mmol)를 디메틸포름아미드(2 mL) 중 2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복시산(112C, 70 mg, 0.187 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU, 86 mg, 0.225 mmol) 및 트리에틸아민(0.26 mL, 1.87 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 완료되면 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트(5 mL) 및 물(3 mL)로 희석하였다. 수성상을 분리하고 에틸 아세테이트(2 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물(5 mL), 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 수득한 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 0~10%의 메탄올로 용리)를 사용하여 정제하여 표제 화합물 *tert*-부틸 7-(2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르보닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(112D)를 미백색의 고체로서 수득하였다.

[0537] 수율: 69 mg. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.92 (d, *J* =1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* =2.1, 8.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* =6.2, 6.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 5H), 3.49 (s, 4H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.02 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* (M+H)⁺.

[0538]

[0539] **(2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판)(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)메탄올 (실시예 204)**

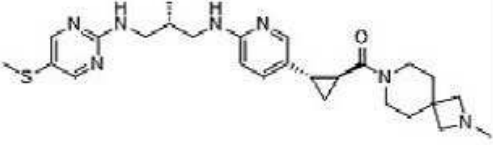
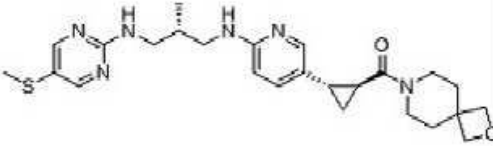
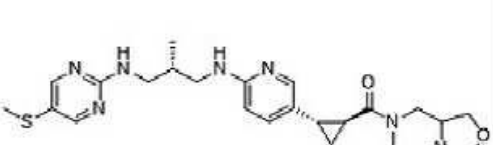
[0540] 트리플루오로아세트산(0.2 mL)을 디클로로메탄(2 mL) 중 *tert*-부틸 7-(2-(6-(((R)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로판-1-카르보닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(112D, 69 mg, 0.119 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거한 다음, 디클로로메탄(3 x 5 mL)과 공비시켰다. 수득한 조 잔류물을 디메틸설폭사이드(1.5

mL)에 용해시키고 분취용 HPLC로 정제하였다. 수득한 액체를 진공 하에 건조시킨 다음, 아세토니트릴/물 혼합물로부터 동결 건조시켜 표제 화합물 (2-(6-(((*R*)-2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)시클로프로필)(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일) 메타논(204)을 거품 같은 백색 고체로서 수득하였다.

[0541] 수율: 15 mg. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.16 (dd, J =2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J =8.6 Hz, 1H), 5.98 (dd, J =6.9, 6.9 Hz, 1H), 5.49 - 5.49 (m, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 3H), 3.22 (dd, J =6.6, 13.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 1H), 1.03 (d, J =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 482 (M+H) $^+$.

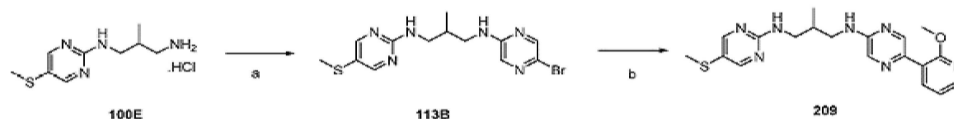
[0542] 반응식 17에 기술된 절차를 따라, 다음 실시예를 합성하였다:

[0543] [표 14]

구조	실시예 #	$^1\text{H NMR}$	LC-MS (M+H) $^+$
	205	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.93 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J =2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J =8.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.90 (m, 1H), 4.90 (dd, J =6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.37 - 3.11 (m, 10H), 3.06 (d, J =6.1 Hz, 2H), 2.36 (d, J =7.1 Hz, 7H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H), 1.02 (d, J =6.8 Hz, 3H).	496
	206	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J =2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J =8.6 Hz, 1H), 5.94 - 5.91 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (d, J =2.8 Hz, 4H), 3.33 - 3.44 (m, 6H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 5H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.03 (d, J =6.8 Hz, 3H).	483
	207	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.38 (d, J =7.3 Hz, 1H), 5.91 - 5.91 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.72 (dd, J =20.0, 62.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.13 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.87 - 3.87 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.22 (dd, J =6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.64 (tt, J =22.1, 20.6 Hz, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.03 (d, J =6.8 Hz, 3H).	498
	208	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.95 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J =2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J =8.5 Hz, 1H), 5.95 - 5.92 (m, 1H), 4.88 (dd, J =6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.17 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.17 (ddd, J =4.5, 6.2, 8.3 Hz, 1H), 1.02 (d, J =6.8 Hz, 3H).	401

[0544]

[0545] 반응식 18



a) 2,5-디브로모피라진, Cs₂CO₃, DMF, b) (2-메톡시피리딘-3-일)보론산, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 디옥산, 물

[0546]

[0547] *N*-(5-브로모피라진-2-일)-2-메틸-*N*-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (113B)

[0548] 디메틸포름아미드(8 mL) 중 조 2-메틸-*N*-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 염산염(100E)(340 mg, 1.60 mmol, 1.0 eq)의 용액을 디메틸포름아미드(2 mL) 중 2,5-디브로모피라진(457 mg, 1.92 mmol, 1.2 eq) 및 탄산세슘(1.56 g, 4.80 mmol, 3.0 eq)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 90℃까지 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 수득한 잔류물을 물(20 mL)과 디클로로메탄(50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(25mL)로 세척하고, 상 분리를 통과시켜 건조시킨 다음, 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 표제 화합물 *N*-(5-브로모피라진-2-일)-2-메틸-*N*-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(113B)을 담황색 검으로 수득하였다.

[0549] 수율: 230 mg (38%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.06 (d, *J* =1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =1.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.51 (m, 2H), 3.55 - 3.31 (m, 3H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.03 (d, *J* =6.9 Hz, 3H).

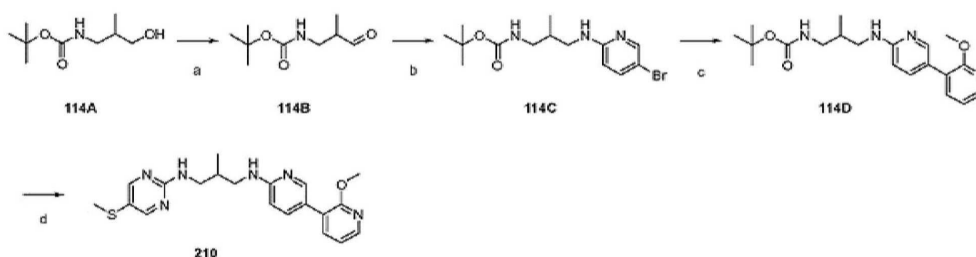
[0550] *N*-(5-(2-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-일)-2-메틸-*N*-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (209)

[0551] 적용된 방법론은 일반적인 방법 7에 기술된 것과 유사하였다(주의: 디메틸포름아미드 대신 1,4-디옥산을 사용함).

[0552] *N*-(5-브로모피라진-2-일)-2-메틸-*N*-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(113B)(50 mg, 0.135 mmol, 1.0 eq)의 용액을 질소 분위기 하에 물(1 mL) 및 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-메톡시-3-페닐보론산(23 mg, 0.149 mmol, 1.1 eq), 탄산세슘(132 mg, 0.406 mmol, 3 eq) 및 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐(0)(15.6 mg, 0.0135 mmol, 0.1 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80℃까지 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 물(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고 진공 하에 농축시켰다. 수득한 조 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 *N*-(5-(2-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-일)-2-메틸-*N*-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(154)을 미백색의 고체로서 수득하였다.

[0553] 수율: 24 mg (44%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* =1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.99 (d, *J* =1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* =4.9, 7.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* =6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* =6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, *J* =6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 398 (M+H)⁺.

[0554] 반응식 19



a) Dess-Martin periodinane, DCM, b) Na(AcO)₃BH, AcOH, 분자 체, 5-브로모피리딘-2-아민, c) 2-메톡시-3-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사스포란-2-일)피리딘, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 디옥산, 클, d) 디옥산 중 4M HCl, 2-메틸-5-(메틸티오)피리미딘, Cs₂CO₃, Et₃N, DMF

[0555]

[0556] *tert*-부틸 (2-메틸-3-옥소프로필)카바메이트 (114B)

[0557] 주의 - 발열 반응; Dess-Martin(Dess-Martin) 페리오디난(2.94 g, 6.94 mmol, 1.3 eq)을 디클로로메탄(50 mL) 중 *tert*-부틸 (3-하이드록시-2-메틸프로필)카바메이트(1.0 g, 5.34 mmol, 1.0 eq)의 용액에 20분에 걸쳐 소량씩 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(25 mL)으로 희석하고 1 M의 나트륨 디티오나이트 수용액(2 x 10 mL) 및 중탄산나트륨 포화 수용액(2 x 10 mL)으로 세척하였다. 유기상을 상 분리를 통과시켜 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 조 *tert*-부틸 (2-메틸-3-옥소프로필)카바메이트 (114B)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 즉시 사용하였다.

[0558] *tert*-부틸 (3-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트 (114C)

[0559] 적용된 방법론은 (109D)의 생성을 위한) 반응식 13에 기술된 방법과 유사하였다.

[0560] 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 원하는 *tert*-부틸 (3-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트(114C)를 담황색 검으로 수득하였다

[0561] 수율: 875 mg (47%) (MS (ESI⁺) *m/z* 345 (M+H)⁺).

[0562] *tert*-부틸(3-((2'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-6-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트 (114D)

[0563] 적용된 방법론은 일반적인 방법 7에 기술된 것과 유사하였다.

[0564] 조 *tert*-부틸(3-((2'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-6-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트(114D)를 추가 정제 없이 다음 단계에서 즉시 사용하였다.

[0565] 수율: 110 mg, MS (ESI⁺) *m/z* 373 (M+H)⁺.

[0566] *N*-(2'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-6-일)-2-메틸프로판-1,3-디아민 (114E)

[0567] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.

[0568] 조 *N*-(2'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-6-일)-2-메틸프로판-1,3-디아민(114E)을 추가 정제 없이 다음 단계에 즉시 사용하였다.

[0569] 조 수율: 75 mg MS (ESI⁺) *m/z* 273 (M+H)⁺.

[0570] *N*-(2'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-6-일)-2-메틸-*N*3-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (210)

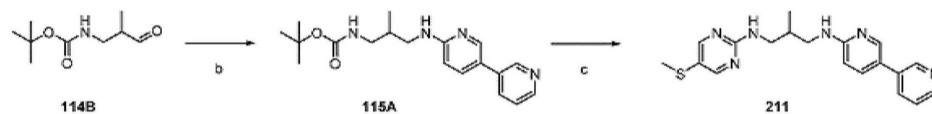
[0571] 적용된 방법론은 일반적인 방법 1에 기술된 것과 유사하였다.

[0572] 수득한 조 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물 *N*-(2'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-6-일)-2-메틸-*N*3-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민을 미백색의 고체(155)로서 수득하였다.

[0573] 수율: 8 mg (7%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.30 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* =1.9, 5.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* =2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* =1.9, 7.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* =5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* =6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* =6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.56 - 3.23 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.05 (d, *J* =6.9 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z*

397 (M+H)⁺.

반응식 20



a) 2-메틸프로판-1,3-디아민, DCM; b) $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$, AcOH, 분자 체, [3,3'-비피리딘]-6-아민, c) 4M HCl, 디옥산, 2-클로로-5-(메틸티오)-피리미딘, Cs_2CO_3 , Et₃N, DMF

tert-부틸 (3-([3,3'-비피리딘]-6-일아미노)-2-메틸프로필)카바메이트 (115A)

적용된 방법론은 알데히드(114B)를 생성하기 위한 반응식 19(실시예 115B)와 유사하였고, 그 다음, 일반적인 방법 7과 유사한 방법론을 사용하였다.

조 N^1 -([3,3'-비피리딘]-6-일)-2-메틸프로판-1,3-디아민 (115A)을 다음 단계에서 즉시 사용하였다.

수율: 253 mg (63%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J =1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.76 (dd, J =2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 6.62 - 6.59 (m, 1H), 4.10 (q, J =5.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.18 (m, 4H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (m, 9H).

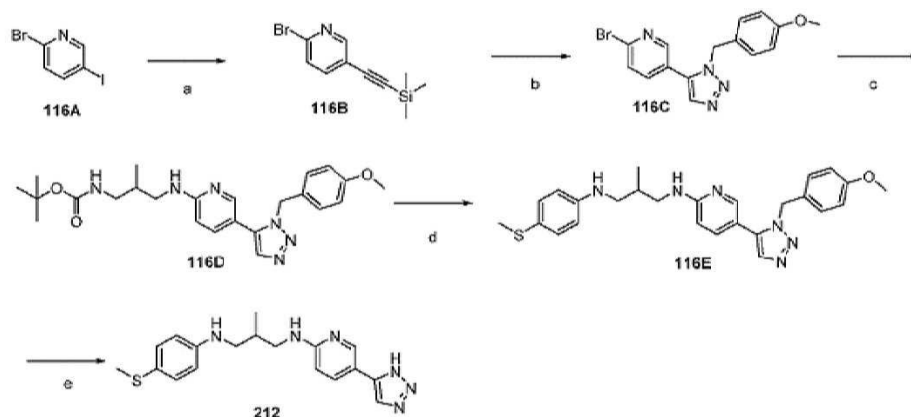
 N^1 -([3,3'-비피리딘]-6-일)-2-메틸- N^3 -(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (211)

적용된 방법론은 (109D)의 생성을 위한) 반응식 13에 기술된 방법과 유사하였다.

수득한 조 잔류물을 역상 크로마토그래피(10 mM의 중탄산암모늄 수용액에서 아세토니트릴 5~95%로 용리)에 의해 정제하여 원하는 N^1 -([3,3'-비피리딘]-6-일)-2-메틸- N^3 -(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민(211)을 미백색의 고체로서 수득하였다.

수율: 32 mg (14%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (1H, d, J =2.1 Hz), 8.53 (1H, dd, J =1.6, 4.8 Hz), 8.37 - 8.35 (3H, m), 7.81 - 7.77 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J =2.5, 8.7 Hz), 7.33 (1H, dd, J =4.6, 7.8 Hz), 6.50 (1H, d, J =8.7 Hz), 5.93 (1H, dd, J =6.1, 6.1 Hz), 5.25 (1H, dd, J =6.1, 6.1 Hz), 3.56 - 3.25 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.18 - 2.00 (1H, m), 1.06 (3H, d, J =6.9 Hz); MS (ESI+) m/z 367 (M+H)⁺.

반응식 21

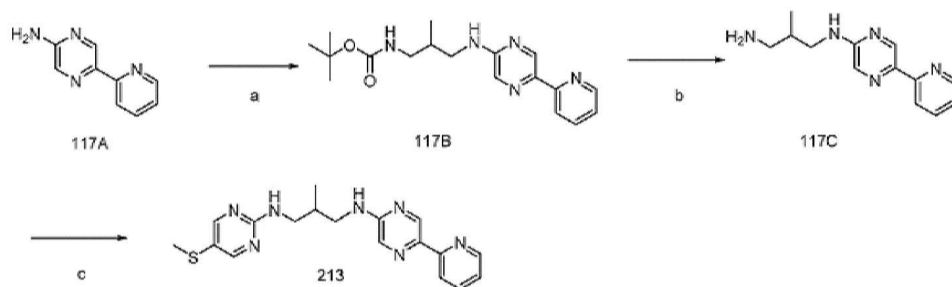


a) 트리메틸실릴아세틸렌, TEA, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$, CuI, b) 1-(4-메톡시페닐)-4-메톡시벤젠, EtOH, TBAF
c) tert-부틸(3-아미노-2-메틸프로필)카바메이트, K_3PO_4 , L-프롤린, CuI, DMSO
d) 디옥산 중 4M HCl, 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘, Cs_2CO_3 , DMF e) TFA, DCM

2-브로모-5-((트리메틸실릴)에티닐)피리딘 (116B)

- [0587] 트리에틸아민(49 mL, 352.25 mmol, 25 eq)을 2-브로모-5-요오도피리딘(4.0 g, 14.09 mmol, 1.0 eq)에 첨가한 다음, 에틸닐트리메틸실란(2.9 mL, 21.13 mmol, 1.5 eq), 요오드화구리(I)(270 mg, 1.41 mmol, 0.1 eq), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(99 mg, 0.14 mmol, 0.01 eq)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 검을 수득하였고, 이를 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~40%로 용리)로 정제하여 중간체 2-브로모-5-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘(116B)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0588] 수율: 2.5 g (69%). MS (ESI+) m/z 254/256 (M+H)⁺.
- [0589] **2-브로모-5-(1-(4-메톡시벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘 (116C)**
- [0590] 에탄올(20 mL) 중 2-브로모-5-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘(116B)(250 mg, 0.983 mmol, 1.0 eq)의 용액에 1-(아지도메틸)-4-메톡시벤젠(177 mg, 1.08 mmol, 1.1 eq)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 테트라하이드로퓨란(0.54 mL, 1.08 mmol, 1.1 eq) 중 1 M의 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 2-브로모-5-(1-(4-메톡시벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘(116C)을 미백색의 고체로서 수득하였다.
- [0591] 수율: 0.21 g (61%). MS (ESI+) m/z 347 (M+H)⁺.
- [0592] ***tert*-부틸 (3-((5-(1-(4-메톡시벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트 (116D)**
- [0593] 디메틸 설펡사이드(5 mL) 중 2-브로모-5-(1-(4-메톡시벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘(116C)(135 mg, 0.391, 1.0 eq)의 탈기 용액에 *tert*-부틸(3-아미노-2-메틸프로필)카바메이트(96 mg, 0.508 mmol, 1.3 eq), L-프롤린(18 mg, 0.156 mmol, 0.4 eq), 인산칼륨(1.6.5 mg, 0.078 mmol, 0.2 eq) 및 요오드화구리(I)(15 mg, 0.782 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 28시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기상을 합하고 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 2-브로모-5-(1-(4-메톡시벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘(116D)을 담갈색 고체로서 수득하였다.
- [0594] 수율: 0.080 g (45%). MS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺.
- [0595] ***tert*-부틸 (3-((5-(1-(4-메톡시벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트 (116E)**
- [0596] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.
- [0597] 수율: 25 mg (29%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.90 (dd, J =2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.44 (d, J =9.0 Hz, 1H), 5.94 (dd, J =6.1, 6.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (dd, J =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.53 - 3.22 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.03 (d, J =6.9 Hz, 3H), (NH는 관찰되지 않음).
- [0598] ***N*'-(5-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리딘-2-일)-2-메틸-N-(4-(메틸티오)페닐)프로판-1,3-디아민 (212)**
- [0599] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.
- [0600] 수율: 18 mg (96%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (dd, J =2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, J =6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.26 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, J =6.8 Hz, 3H), (NH는 관찰되지 않음); MS (ESI+) m/z 457 (M+H)⁺.

[0601] 반응식 22



a) 102b, 아세트산, 분자 체, $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, DCM; b) 1,4-디옥산 중 4M HCl; c) 100B, Cs_2CO_3 , DMF.

[0602]

[0603] *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(피리딘-2-일)피라진-2-일)아미노)프로필)카바메이트 (117B)

[0604] 디클로로메탄(10 mL) 중 5-(피리딘-2-일)피라진-2-아민(200 mg, 1.16 mmol, 1.0 eq)의 용액에 *tert*-부틸 (2-메틸-3-옥소프로필)카바메이트(117B)(221 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq), 3 Å의 분자 체(750 mg), 아세트산(0.266 mL, 4.65 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(616 mg, 2.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(25 mL)으로 희석하고 여과하였다. 유기상을 물(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척한 다음, 상 분리기 카트리지를 통과시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(피리딘-2-일)피라진-2-일)아미노)프로필)카바메이트(117B)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0605] 수율: 310 mg (78%).

[0606] 2-메틸-*N*-(5-(피리딘-2-일)피라진-2-일)프로판-1,3-디아민 (117C)

[0607] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.

[0608] 수율: 200 mg (100%).

[0609] 2-메틸-*N*-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)-*N*3-(5-(피리딘-2-일)피라진-2-일)프로판-1,3-디아민 (213)

[0610] 적용된 방법론은 일반적인 방법 1에 기술된 것과 유사하였다.

[0611] 수율: 20 mg (10%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (d, J =1.4 Hz, 1H), 8.62 - 8.61 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.10 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J =1.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.20 (dd, J =4.8, 6.5 Hz, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, J =6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 368 (M+H) $^+$.

[0612] 반응식 22에 기술된 절차를 따라, 다음 실시예를 합성하였다:

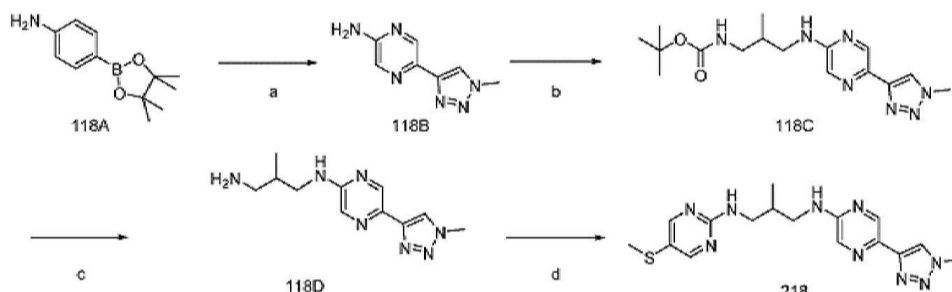
[0613] [표 15]

구조	표지예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	214	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.27 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=1.4, 7.0 Hz, 2H), 6.45 - 6.43 (m, 1H), 5.65 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.24 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9 Hz, 3H).	357
	215	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J=4.9 Hz, 2H), 8.40 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.08 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.27 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9 Hz, 3H).	368
	216	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 - 8.36 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.78 (m, 1H), 5.57 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 - 3.24 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 1H).	371
	217	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.25 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H).	376

[0614]

[0615]

반응식 23



a) 4-브로모-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 디옥산/물; b) 아세트산, 분자 제, Na(CH₃COO)₃BH, DCM; c) 디옥산 중 4M HCl; d) 100B, Cs₂CO₃, DMF

[0616]

[0617]

5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피라진-2-아민 (118B)

[0618]

적용된 방법론은 일반적인 방법 7에 기술된 것과 유사하였다(주의: 디메틸포름아미드 대신 용매로서 사용된

1,4-디옥산/물을 사용함)

[0619] 수율: 158 mg (73%) m/z 176 (M+H)⁺.

[0620] ***tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)피라진-2-일)아미노) 프로필)카바메이트 (118C)**

[0621] 적용된 방법론은 (109D의 생성을 위한) **반응식 13**에 기술된 방법과 유사하였다.

[0622] 조 *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)피라진-2-일)아미노) 프로필)카바메이트(118C)를 직접 다음 단계에서 사용하였다.

[0623] 수율: 101 mg (34%) MS (ESI+) m/z 347 (M+H)⁺.

[0624] **2-메틸-*N*1-(5-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)피라진-2-일)프로판-1,3-디아민 (118D)**

[0625] 적용된 방법론은 **일반적인 방법 2**에 기술된 것과 유사하였다.

[0626] 조 2-메틸-*N*¹-(5-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)피라진-2-일)프로판-1,3-디아민(106D)을 직접 다음 단계에서 사용하였다.

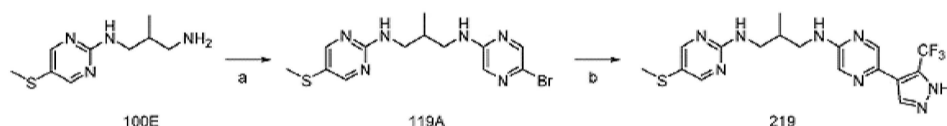
[0627] 수율: 71 mg (추정) MS (ESI+) m/z 367 (M+H)⁺.

[0628] **2-메틸-*N*1-(5-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)피라진-2-일)-*N*3-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (218)**

[0629] 적용된 방법론은 **일반적인 방법 1**에 기술된 것과 유사하였다.

[0630] 수율: 25 mg (23%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* =2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.56 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 6.11 – 6.06 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.63 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 371(M+H)⁺.

[0631] **반응식 24**



a) 2,5-디브로모피라진, Et₃N, DMF; b) 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라진, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 1,4-디옥산, 물

[0632]

[0633] ***N*¹-(5-브로모피라진-2-일)-2-메틸-*N*³-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (119a)**

[0634] 적용된 방법론은 **일반적인 방법 3**에 기술된 것과 유사하였다.

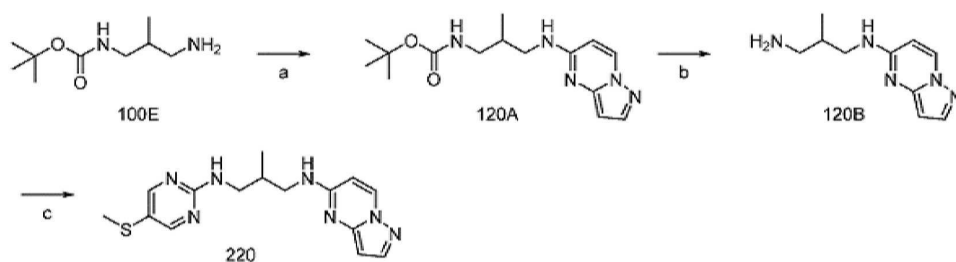
[0635] 수율: 230 mg (38%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.06 (d, *J* =1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =1.4 Hz, 1H), 5.67 – 5.51 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.55 – 3.31 (m, 3H), 3.25 – 3.12 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.03 (d, *J* =6.9 Hz, 3H).

[0636] **2-메틸-*N*¹-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)-*N*³-(5-(5-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-일)피라진-2-일)프로판-1,3-디아민 (219)**

[0637] 적용된 방법론은 **일반적인 방법 7**에 기술된 것과 유사하였다(주의: 1,4-디옥산/물을 사용하였고, 추가 분취량의 시약을 첨가하지 않았음)

[0638] 수율: 18 mg (31%). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.70 (s, 1H), 8.35 – 8.34 (m, 2H), 8.26 (d, *J* =1.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.12 (m, 1H), 8.00 (d, *J* =1.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 3.35 – 3.18 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 0.95 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 426 (M+H)⁺.

[0639] 반응식 25



a) 5-클로로피라졸로-[1,5-c]피리미딘, 극초단파 140°C, 30분 ; b) 1,4-디옥산 중 4M HCl ; c) 100B, Cs₂CO₃, DMF

[0640]

[0641] *tert*-부틸 (2-메틸-3-(피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-일아미노)프로필)카바메이트 (120A).

[0642] 5-클로로피라졸로[1,5-*c*]피리미딘(500 mg, 3.26 mmol, 1 eq) 및 *tert*-부틸 (3-아미노-2-메틸프로필)카바메이트 (100E)(6.13 g, 32.56 mmol, 10 eq)를 함유하는 극초단파 바이알을 극초단파 조사 하에 30분 동안 140°C까지 가열하였다. 조 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(이소헥산에서 에틸 아세테이트 0~100%로 용리)로 정제하여 *tert*-부틸 (2-메틸-3-(피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-일아미노)프로필)카바메이트(120A)를 수득하였다

[0643] 수율: 700 mg (70%). MS (ESI⁺) *m/z* 306 (M+H)⁺.

[0644] 2-메틸-*N*-(피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-일)프로판-1,3-디아민 (120B)

[0645] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.

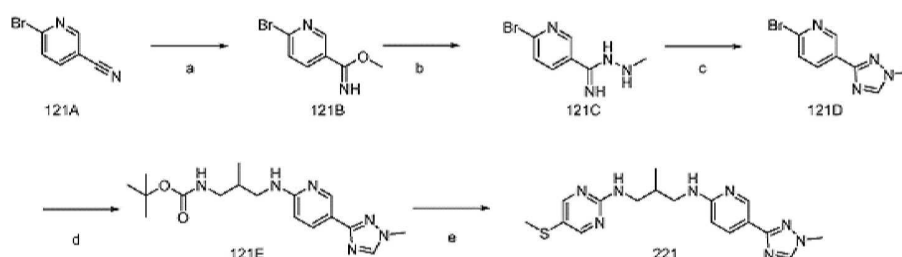
[0646] MS (ESI⁺) *m/z* 229 (M+H)⁺.

[0647] *tert*-부틸 (2-메틸-3-(피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-일아미노)프로필)카바메이트 (220)

[0648] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

[0649] 수율: 20 mg (14%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 (s, 2H), 7.27 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* =1.8 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* =1.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), (2 x NH는 관찰되지 않음); MS (ESI⁺) *m/z* 330 (M+H)⁺.

[0650] 반응식 26



a) 나트륨 메톡사이드 MeOH, 디옥산, RT; b) 메틸 하이드라진, 피리딘 RT; c) 포름산, 환류 ; d) *tert*-부틸 (3-아미노-2-메틸프로필) 카바메이트, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 디옥산, 풀 80°C 밤새 ; e) i) 디옥산 중 4M HCl, ii) Cs₂CO₃, TEA, DMF, 60°C

[0651]

[0652] 메틸 6-브로모니코틴이미데이트 (121B)

[0653] 나트륨 메톡사이드(0.71 g, 13.22 mmol, 1.1 eq)를 디옥산/물(20 mL/20 mL) 중 6-브로모니코티노니트릴 (121A)(2.2 g, 12.02 mmol, 1.0 eq)의 얼음 냉각 용액에 첨가하였다. 혼합물을 빙냉 하에 30분 동안 교반한 다음, 실온까지 가온되도록 하였다. 1시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL) 및 물(200 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추가로 추출하였다. 유기물을 합하고 용매를 진공 하에 제거하여 조 메틸 6-브로모니코틴이미데이트(121B)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0654] 수율: 2.5 g (96%).

[0655] **6-브로모-N'-메틸니코틴이미도하이드라자이드 (121C)**

[0656] 메틸 하이드라진(0.73 mL, 13.96 mmol, 1.2 eq)을 6-브로모니코틴이미데이트(121B)(2.5 g, 11.63 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 6-브로모-N'-메틸니코틴이미도하이드라자이드(121C)를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0657] 수율: 2 g (75%).

[0658] **2-브로모-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘 (121D)**

[0659] 포름산(10 mL, 265 mmol, 30.4 eq)을 6-브로모-N'-메틸니코틴이미도하이드라자이드(121C)(2.0 g, 8.73 mmol, 1.0 eq)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 탄산수소나트륨 포화 수용액(50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 갈색 잔류물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄 중 0~10%의 메탄올/디클로로메탄으로 용리)로 정제하여 2-브로모-5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일) 피리딘(121D)을 미백색의 고체로서 수득하였다.

[0660] 수율: 500 mg (23%). MS (ESI+) m/z 240 (M+H)⁺.

[0661] **tert-부틸 (2-메틸-3-((5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)아미노) 프로필)카바메이트 (121E)**

[0662] 적용된 방법론은 일반적인 방법 7에 기술된 것과 유사하였다(주의: 1,4-디옥산/물을 사용하였고, 추가 분취량의 시약을 첨가하지 않았음).

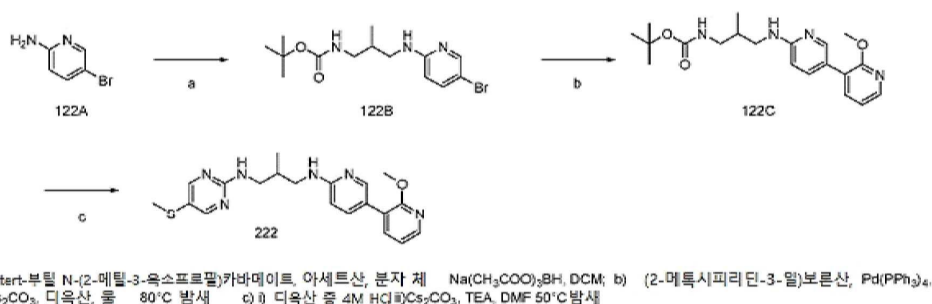
[0663] 수율: 125 mg

[0664] **2-메틸-N'-((5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-N'-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (221)**

[0665] 적용된 방법론은 탈보호에 대해 일반적인 방법 2, 그 후, 일반적인 방법 1에 기술된 것들과 유사하였다.

[0666] 수율: 25 mg (18%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (dd, J =2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J =6.0, 6.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J =8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.32 - 3.17 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.93 (d, J =6.7 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 371 (M+H)⁺.

[0667] 반응식 27



[0668]

[0669] **tert-부틸 (3-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트 (122B)**

[0670] tert-부틸 N-(2-메틸-3-옥소프로필)카바메이트(100E)(1.0 g, 5.34 mmol, 1.0 eq)를 무수 디클로로메탄(50 mL) 중 5-브로모피리딘-2-아민(122A)(920 mg, 5.34 mmol, 1.0 eq), 아세트산(1.2 mL, 21.36 mmol, 4.0 eq) 및 분자 체(유형 4 Å, 1.0 g)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2.83 g, 13.35 mmol, 2.5 eq)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 탄산수소나트륨 포화 수용액(30 mL)을 조심스럽게 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 혼합물을 30분 동안 격렬하게 교반한 다음, 디클로로메탄 층을 분리하고 티오황산나트륨 수용액(1 M, 15 mL)으로 세척하였다. 유기상을 분리하고 감압 하에 농축시켜, 반-조 tert-부틸 (3-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트

(122B)를 담갈색 검으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

수율: 875 mg (47%).

tert-부틸 (3-((2'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-6-일)아미노)-2-메틸프로필)카바메이트 (122C)

적용된 방법론은 일반적인 방법 7에 기술된 것과 유사하였다.

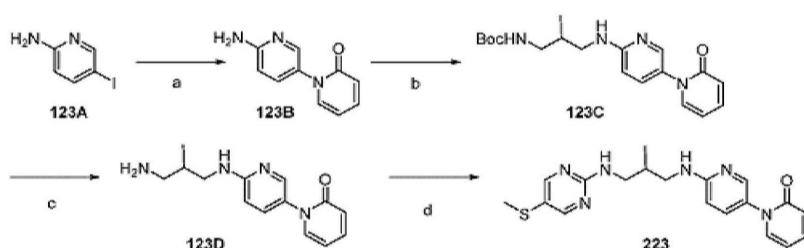
수율: 138 mg.

N¹-(2'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-6-일)-2-메틸-N³-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)프로판-1,3-디아민 (222)

적용된 방법론은 탈보호에 대해 일반적인 방법 2, 그 후, 일반적인 방법 1에 기술된 것들과 유사하였다.

수율: 57 mg. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.94 - 5.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (dd, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 396 (M+H)⁺.

반응식 28



a) 2-하이드록시피리딘, CuI, 8-퀴놀론, K₂CO₃, DMSO, 130 °C; b) tert-부틸 (2-메틸-3-옥소프로필)카바메이트, 4A 분자 체, NaBH(OAc)₃, AcOH, DCM, RT; c) 1,4-디옥산 중 4M HCl, H₂O, RT; d) 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘, Et₃N, Cs₂CO₃, DMF, RT

6'-클로로-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (123B)

2-아미노-5-요오도피리딘(123A)(1.12 g, 5.00 mmol, 1.0 eq)을 무수 디메틸설포나이드(5 mL) 중 2-하이드록시 피리딘(582 mg, 6.00 mmol, 1.2 eq), 탄산칼륨(760 mg, 5.50 mmol, 1.1 eq), 요오드화구리(I)(143 mg, 0.75 mmol, 0.15 eq) 및 8-하이드록시퀴놀린(110 mg, 0.75 mmol, 0.15 eq)과 합하였다. 혼합물을 질소 스트림 하에서 탈기시킨 다음, 130°C에서 21시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시킨 다음, 10%의 수산화암모늄 수용액(100 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)의 혼합물에 부었다. 활성탄(1 g)을 첨가하고 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조 담갈색 고체를 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄에서 메탄올 0~10%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 6'-클로로-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온을 미백색의 고체로서 수득하였다(123B).

수율: 245 mg, (26%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.60 (1H, ddd, *J* = 0.7, 2.1, 6.8 Hz), 7.49 (1H, ddd, *J* = 2.2, 6.7, 9.1 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 2.7, 8.7 Hz), 6.52 (1H, dd, *J* = 0.4, 8.8 Hz), 6.45 (1H, ddd, *J* = 0.7, 1.3, 9.2 Hz), 6.28 (1H, ddd, *J* = 6.7, 6.7, 1.3 Hz), 6.23 (2H, s); MS (ESI+) *m/z* 188 (M+H)⁺.

tert-부틸 (2-메틸-3-((2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-6'-일)아미노)프로필)카바메이트 (123C)

적용된 방법론은 반응식 19에 기술된 것과 유사하였다.

6'-클로로-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온(123B)을 과량(245 mg, 1.31 mmol, 1.1 eq)으로 사용하였다. 4 Å의 분자체를 반응에 사용하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄에서 메탄올 0~7%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 tert-부틸 (2-메틸-3-((2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-6'-일)아미노)프로필)카바메이트(123C)를 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0686] 수율: 249 mg, (58%). MS (ESI+) m/z 359 (M+H)⁺.

[0687] 6'-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (223)

[0688] 적용된 방법론은 4 M HCl/1,4-디옥산-물의 (4:1) 비율을 이용한 일반적인 방법 2에 이어, 트리에틸아민(2.0 eq)과 조합한 탄산세슘(3.0 eq)을 이용한 일반적인 방법 3에 기술된 것들과 비슷하였다.

[0689] 수율: 152 mg (2 단계에 걸쳐 57%).

[0690] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (2H, s), 7.91 (1H, d, J =2.6 Hz), 7.61 (1H, ddd, J =0.6, 2.1, 6.8 Hz), 7.52 - 7.45 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J =2.7, 8.9 Hz), 6.90 (1H, dd, J =5.8, 5.8 Hz), 6.57 (1H, dd, J =0.5, 8.9 Hz), 6.45 (1H, ddd, J =0.7, 1.2, 9.2 Hz), 6.28 (1H, ddd, J =6.7, 6.7, 1.4 Hz), 3.33 - 3.14 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, J =6.8 Hz); MS (ESI+) m/z 383 (M+H)⁺.

[0691] 반응식 28에 기술된 절차를 이용하여, 다음 실시예를 합성하였다:

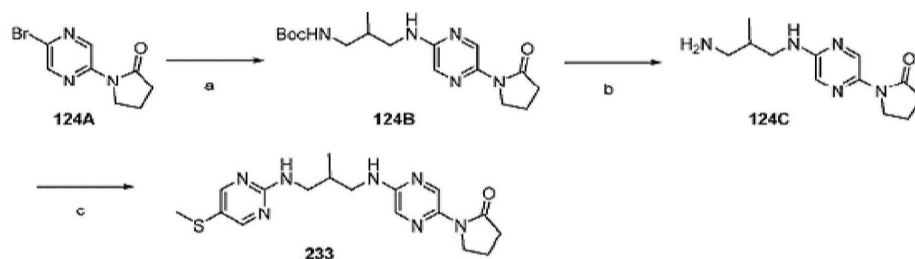
[0692] [표 16]

[0693]

구조	실시 예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	224	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.18 (0.5H, s), 8.10 (1H, dd, J =0.4, 2.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J =1.6, 3.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J =2.7, 9.0 Hz), 7.50 - 7.45 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J =1.6, 9.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J =5.8, 5.8 Hz), 6.57 (1H, dd, J =0.5, 9.0 Hz), 3.35 - 3.15 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, J =6.8 Hz). 부분적인 포름산염.	384
	225	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.64 (1H, d, J =2.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J =6.0, 6.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J =2.9, 9.0 Hz), 6.46 (1H, d, J =8.9 Hz), 6.11 (1H, dd, J =5.1, 5.1 Hz), 3.75 - 3.68 (4H, m), 3.30 - 3.05 (4H, m), 2.94 - 2.87 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.05 - 1.92 (1H, m), 0.91 (3H, d, J =6.8 Hz). 포름산염.	375
	226	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 - 8.31 (4H, m), 8.09 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J =2.5, 8.8 Hz), 6.49 (1H, d, J =8.8 Hz), 5.77 (1H, dd, J =6.2, 6.2 Hz), 5.44 (1H, dd, J =5.7, 5.7 Hz), 3.57 - 3.23 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.13 - 2.02 (1H, m), 1.05 (3H, d, J =6.8 Hz).	357
	227	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (1H, s), 8.41 - 8.33 (3H, m), 8.10 (1H, dd, J =2.0, 9.3 Hz), 7.59 (4H, br s), 7.03 (1H, d, J =9.3 Hz), 3.44 - 3.23 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.20 - 2.09 (1H, m), 1.01 (3H, d, J =6.6 Hz). 비스(트리플루오로아세트산염).	371
	228	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (2H, s), 8.23 (1H, d, J =2.3 Hz), 8.10 (1H, s), 7.78 (1H, dd, J =2.0, 9.1 Hz), 7.57 (1H, br s), 6.91 (1H, d, J =9.1 Hz), 5.11 (3H, br s), 3.43 - 3.24 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.19 - 2.09 (1H, m), 1.01 (3H, d, J =6.8 Hz).	371

		비스(트리플루오로아세트산염).	
	229	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.98 (1H, d, <i>J</i> =2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, <i>J</i> =6.0, 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, <i>J</i> =2.7, 8.9 Hz), 7.16 (1H, d, <i>J</i> =1.4 Hz), 6.92 (1H, dd, <i>J</i> =5.8, 5.8 Hz), 6.87 (1H, d, <i>J</i> =1.1 Hz), 6.60 (1H, dd, <i>J</i> =0.6, 8.9 Hz), 3.35 - 3.26 (3H, m), 3.26 - 3.14 (2H, m), 2.35 (2H, s), 2.21 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, <i>J</i> =6.8 Hz). 포름산염.	370
	230	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (2H, s), 8.05 (1H, d, <i>J</i> =2.4 Hz), 7.92 (1H, dd, <i>J</i> =2.8, 9.0 Hz), 6.43 (1H, dd, <i>J</i> =0.5, 9.1 Hz), 5.96 (1H, dd, <i>J</i> =5.8, 5.8 Hz), 3.80 (2H, ddt, <i>J</i> =3.5, 3.5, 3.5 Hz), 3.53 - 3.44 (1H, m), 3.39 - 3.30 (2H, m), 3.22 (1H, dd, <i>J</i> =6.8, 13.6 Hz), 2.63 - 2.53 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.22 - 2.01 (3H, m), 1.03 (3H, d, <i>J</i> =6.9 Hz).	373
	231	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 - 8.34 (3H, m), 7.77 - 7.74 (1H, m), 7.73 (1H, d, <i>J</i> =2.7 Hz), 7.70 (1H, d, <i>J</i> =1.5 Hz), 6.47 (1H, dd, <i>J</i> =0.5, 9.0 Hz), 6.44 (1H, dd, <i>J</i> =2.1, 2.1 Hz), 5.84 (1H, dd, <i>J</i> =6.1, 6.1 Hz), 5.19 (1H, dd, <i>J</i> =6.1, 6.1 Hz), 3.56 - 3.33 (3H, m), 3.31 - 3.23 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.12 - 2.03 (1H, m), 1.05 (3H, d, <i>J</i> =6.9 Hz).	356
	232	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (2H, s), 8.16 (1H, d, <i>J</i> =2.5 Hz), 7.87 - 7.76 (1H, m), 7.41 (1H, dd, <i>J</i> =2.6, 8.9 Hz), 7.22 - 7.11 (1H, m), 6.48 (1H, d, <i>J</i> =8.8 Hz), 5.81 (1H, br s), 5.52 (1H, br s), 3.57 - 3.48 (1H, m), 3.47 - 3.34 (2H, m), 3.27 (1H, dd, <i>J</i> =7.2, 13.7 Hz), 2.36 (3H, s), 2.15 - 2.04 (2H, m), 1.06 (3H, d, <i>J</i> =6.9 Hz).	356

[0694] 반응식 29



a) *tert*-부틸 *N*-(3-아미노-2-메틸프로필)카바메이트, CuI, L-프롤린, K₃PO₄, DMSO, 90 °C; b) 1,4-디옥산 중 4M HCl, H₂O, RT; c) 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘, Et₃N, Cs₂CO₃, DMF, RT

[0695]

[0696] *tert*-부틸 (2-메틸-3-((5-(2-옥소피롤리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)프로필) 카바메이트 (124B)

[0697]

무수 디메틸설포나미드(10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(3-아미노-2-메틸프로필)카바메이트(100E)(436 mg, 2.20 mmol, 1.1 eq)의 용액을 2-브로모-5-(피롤리딘-1-일)피라진(124A)(510 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq), 제3인산칼륨(866 mg, 4.00 mmol, 2 eq), L-프롤린(94 mg, 0.80 mmol, 0.4 eq) 및 요오드화구리(I)(76 mg, 0.40 mmol, 0.2 eq)에 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, 질소 스트림 하에 유지시킨 다음, 20시간 동안 교반하면서 90°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시킨 다음, 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)의 혼합물에 부었다. 층을

분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄에서 메탄올 0~6%로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 *tert*-부틸 2-(2-메틸-3-((5-(2-옥소피롤리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)프로필)카바메이트(124B)를 황색 고체로서 수득하였다.

수율: 375 mg, (54%). MS (ESI+) m/z 350 (M+H)⁺.

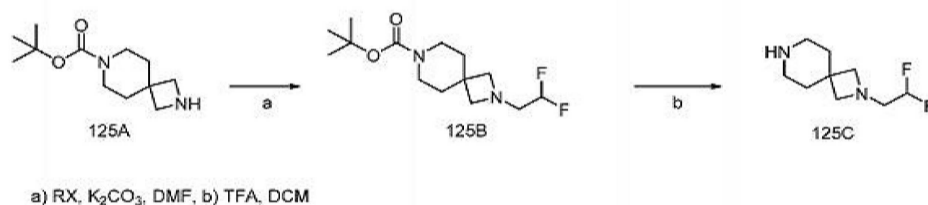
1-(5-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)피롤리딘-2-온 (233)

적용된 방법론은 4 M HCl/1,4-디옥산-물의 [4:1] 비율을 이용한 일반적인 방법 2에 이어, 일반적인 방법 3에 기술된 것들과 비슷하였다.

수율: 71 mg (2 단계에 걸쳐 18%).

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (1H, d, J =1.5 Hz), 8.35 (2H, s), 7.64 (1H, d, J =1.5 Hz), 5.63 (1H, dd, J =6.2, 6.2 Hz), 5.24 (1H, dd, J =5.7, 5.7 Hz), 3.97 (2H, t, J =7.1 Hz), 3.55 - 3.46 (1H, m), 3.45 - 3.32 (2H, m), 3.28 - 3.19 (1H, m), 2.62 (2H, t, J =8.1 Hz), 2.36 (3H, s), 2.20 - 2.02 (3H, m), 1.03 (3H, d, J =6.8 Hz); MS (ESI+) m/z 374 (M+H)⁺.

반응식 30



tert-부틸 2-(2,2-디플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (125B).

1,1-디플루오로-2-요오도-에탄(128 mg, 0.67 mmol, 1.2 eq)을 디메틸포름아미드(1.0 mL) 중 *tert*-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(125A)(126 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq), 탄산칼륨(231 mg, 1.67 mmol, 3.0 eq)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 상 분리를 통과시켜 건조시킨 다음 감압 하에 농축시켜 원하는 *tert*-부틸 2-(2,2-디플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(125B)를 담황색 오일로서 수득하였다.

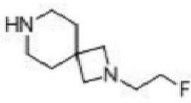
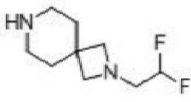
수율: 73 mg (45%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 - 5.57 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

2-(2,2-디플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난 (125C)

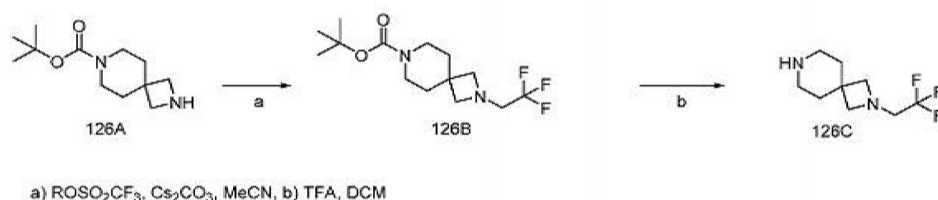
트리플루오로아세트산(1.3 mL)을 디클로로메탄(1.3 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2,2-디플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(125B)(73 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시켜 원하는 생성물 2-(2,2-디플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난(125C)을 담황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

표 17의 중간체를 중간체 125C에 대해 기술한 것과 유사한 조건을 이용하여 합성하였다:

[표 17]

구조	화합물 번호	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	중간체	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.67 - 4.24 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.35 - 3.08 (m, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 4H). NH는 관찰되지 않음.	N/A
	중간체	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.87 - 5.57 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).	N/A

반응식 31



tert-부틸 2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (126B).

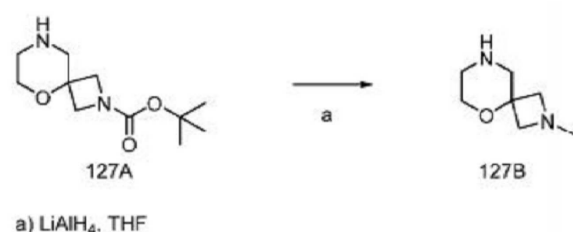
2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(153 mL, 1.06 mmol, 1.2 eq)를 아세트니트릴(2.0 mL) 중 *tert*-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(126A)(200 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq), 탄산세슘(862 mg, 2.65 mmol, 3.0 eq)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 상 분리를 통과시켜 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜, *tert*-부틸 2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(126B)를 끈적한 백색 고체로서 수득하였다. 샘플을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

수율: 341 mg (정량). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.38 - 3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 3.01 (q, *J* = 9.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난 (126C)

트리플루오로아세트산(1.3 mL)을 디클로로메탄(1.0 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(126B)(110 mg, 0.357 mmol, 1.0 eq)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시켜 2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난(126C)을 담갈색 오일로서 수득하고, 100% 수율로 추정되어 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

반응식 32



2-메틸-5-옥사-2,8-디아자스피로[3.5]노난 (127B)

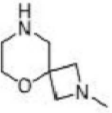
수소화리튬알루미늄(테트라하이드로퓨란 중 1 M 용액, 1.97 mL, 1.97 mmol, 3.0 eq)을 질소 하에 테트라하이드로퓨란(4.0 mL) 중 *tert*-부틸 5-옥사-2,8-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(127A)(150 mg, 0.657 mmol,

1.0 eq)의 0℃의 냉각된 용액에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 냉각조를 제거한 다음, 반응물을 70℃까지 16시간 동안 가열하였다(0℃ 및 35℃에서 거품 발생이 관찰되었다). 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 물(0.075 mL), 수산화나트륨 수용액(15%, 0.075 mL) 및 그 다음 물(0.22 mL)을 서서히 첨가하여 웅칭시켰다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 황산마그네슘을 첨가하고 추가로 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 상 분리를 통과시켜 건조시키고, 테트라하이드로퓨란 및 디에틸 에테르로 세척한 다음, 감압 하에 농축 건조시켜 2-메틸-5-옥사-2,8-디아자스피로[3.5]노난(127B)을 담갈색 오일로서 수득하였다. 샘플을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

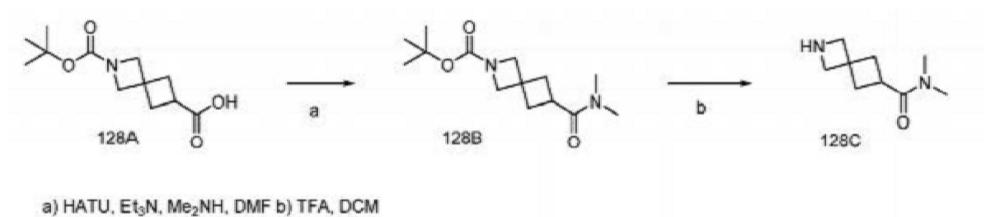
수율: 추정 100%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), NH는 관찰되지 않음.

표 18의 중간체를 중간체 127B에 대해 기술한 것과 유사한 조건을 이용하여 합성하였다:

[표 18]

구조	화합물 번호	^1H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	중간체	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), NH는 관찰되지 않음.	-

반응식 33



tert-부틸 6-(디메틸카바모일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (128B)

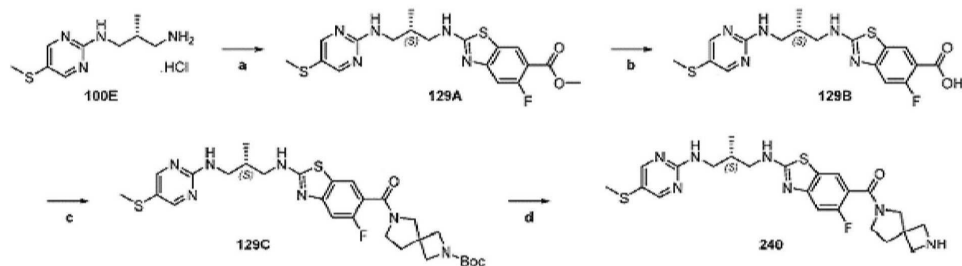
사용된 방법은 일반적인 방법 5에 기술된 것과 유사하여 2-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복시산을 사용하여 원하는 생성물 *tert*-부틸 6-(디메틸카바모일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (128B)를 수득하였다.

수율: 111 mg (정량). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.87 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 4H), 1.37 - 1.36 (m, 9H).

N,N-디메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복사미드 (128C)

트리플루오로아세트산(2.1 mL)을 디클로로메탄(2.1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(디메틸카바모일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(128B)(110 mg, 0.357 mmol, 1.0 eq)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시켜 원하는 생성물 *N,N*-디메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복사미드(128C)를 담갈색 오일로서 수득하였다. 샘플을 100% 수율로 추정하여 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0735] 반응식 34



a) 메틸-2-클로로-5-플루오르피리미딘-6-카르복실레이트, Et₃N, DMF; b) LiOH, MeOH, THF, H₂O; c) 아민, HATU, Et₃N, DMF; d) TFA, DCM

[0736]

[0737]

[0738] 메틸 (S)-5-플루오로-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노) 벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 (129A)

[0739] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

[0740] 수율: 134 mg (20%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 8.13 (d, J =6.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J =12.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (t, J =6.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.22 (m, 2H), 2.38 - 2.38 (m, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.07 (d, J =6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 422 (M+H)⁺.

[0741] (S)-5-플루오로-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노) 벤조[d]티아졸-6-카르복시산 (129B)

[0742] 적용된 방법론은 일반적인 방법 4에 기술된 것과 유사하였다.

[0743] 수율: 98 mg (정량). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.82 (s, 1H), 8.57 - 8.54 (m, 1H), 8.33 - 8.32 (m, 2H), 8.18 (d, J =7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J =6.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J =12.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 0.97 - 0.94 (m, 3H). NH 치환성 양성자는 관찰되지 않음.; MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺.

[0744] tert-부틸 (S)-6-(5-플루오로-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트 (129C)

[0745] 적용된 방법론은 일반적인 방법 5에 기술된 것과 유사하였다.

[0746] 수율: 20 mg (54%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, J =1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 5.47 (dd, J =6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.37 (q, J =7.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.40 (dd, J =7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J =6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺.

[0747] (S)-(5-플루오로-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)메타논 포르메이트 염(실시예 240)

[0748] 트리플루오로아세트산(1 mL)을 무수 디클로로메탄(1 mL) 중 tert-부틸 (S)-6-(5-플루오로-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노) 벤조[d] 티아졸-6-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(149)(17 mg, 0.0166 mmol, 1.0 eq)의 0℃의 냉각된 용액에 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 조 잔류물을 분취용 HPLC(포름산 첨가제)로 정제하여 원하는 생성물 (S)-(5-플루오로-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노)벤조[d] 티아졸-6-일)(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)메타논 포르메이트 염(실시예 189)을 미백색의 고체로서 수득하였다.

[0749] 수율: 9 mg (100%). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 - 8.36 (m, 3H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 5.84 - 5.72 (m, 1H), 3.98 (d, J =9.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.57 (m, 6H), 3.50 - 3.24 (m, 4H), 2.86 (s, 12H), 2.38 - 2.37 (m, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 1.09 - 1.04 (m, 3H). NH 치환성 양성자는 관찰되지 않음.; MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺.

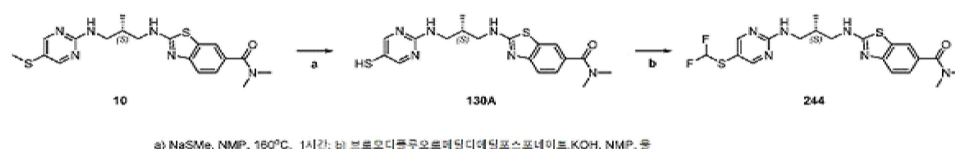
[0750] 반응식 34에 기술된 절차를 이용하여, 다음 실시예를 제조하였다:

[표 19]

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	241	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 - 8.37 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 5.72 - 5.69 (m, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 3H).	502
	242	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 5.71 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.08 - 1.06 (m, 3H).	451
	243	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.56 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 3.42 - 3.22 (m, 4H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	478

[0752]

[0753] 반응식 35



[0754]

[0755] 2-((3-((5-메르캅토피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)아미노)-N,N-디메틸벤조[d]티아졸-6-카복사미드 (130A)

[0756] N,N-디메틸-2-((2-메틸-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)프로필)아미노) 벤조[d] 티아졸-6-카복사미드(화합물 10, 75 mg, 0.18 mmol), 나트륨 메탄티올레이트(126 mg, 1.80 mmol, 10.0 eq 및 N-메틸피롤리딘(1.5 mL)을 질소 하에 극초단파 용기에 첨가하고, 밀봉한 다음, 1시간 동안 160°C까지 가열하였다. LCMS 분석은 원하는 티올 2-((3-((5-((디플루오로메틸)티오)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)아미노)-N,N-디메틸 벤조[d]티아졸-6-카복사미드(130A)로의 완전한 전환을 나타내었고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0757]

[0758] 2-((3-((5-((디플루오로메틸)티오)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)아미노)-N,N-디메틸벤조[d]티아졸-6-카복사미드 (244)

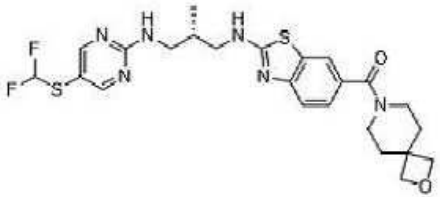
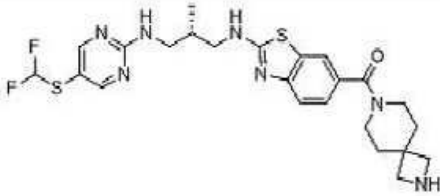
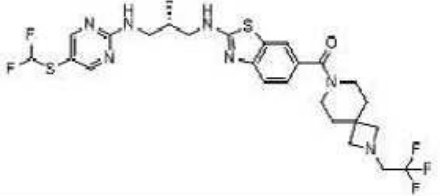
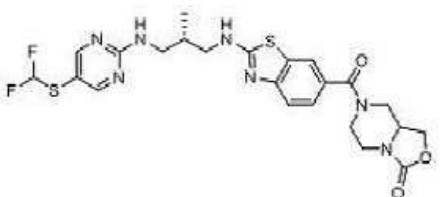
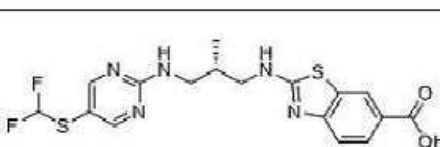
[0759] 수산화칼륨(201 mg, 3.58 mmol, 20.0 eq) 및 물(0.5 mL)을 N-메틸 피롤리딘(1.5 mL) 중 2-((3-((5-((디플루오로메틸)티오)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)아미노)-N,N-디메틸벤조[d]티아졸-6-카복사미드의 조 티올 용액에 첨가하고, 혼합물을 -70°C까지 냉각시키고, 고체로 동결시켰다. 브로모디플루오로메틸디에틸포스포네이트(40 µL, 0.215 mmol, 1.2 eq)를 한번에 첨가하고, 반응물을 1시간에 걸쳐 주위 온도까지 가온시킨 다음 -70°C까지 재냉각시켰다. 추가 분취량의 브로모디플루오로메틸디에틸포스포네이트(40 µL, 0.215 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 주위 온도까지 가온되도록 하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(20 mL) 및 염수(25 mL)로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 갈색 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄에서 메탄올 0~10%로 용리)로 정제한 다음, 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 2-((3-((5-((디플루오로메틸)티오)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)아미노)-N,N-디메틸벤조[d]티아졸-6-카복사미드(244)를 수득하였다.

딘-2-일)아미노)-2-메틸프로필)아미노)-*N,N*-디메틸벤조[*d*]티아졸-6-카복사미드(244)를 미백색의 고체로서 수득하였다.

[0760] 수율: 15 mg (19%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 - 8.39 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.09 - 1.06 (m, 3H); MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H)⁺.

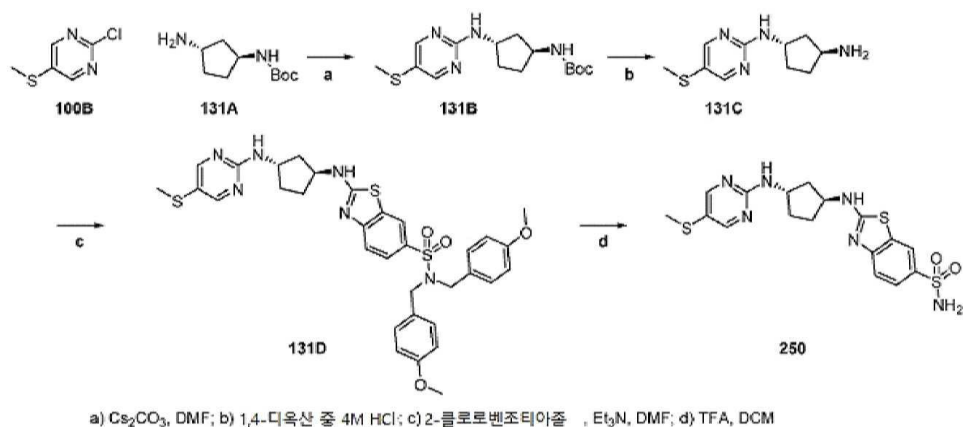
[0761] 반응식 35에 기술된 방법에 따라, 다음 실시예를 제조하였다:

[0762] [표 20]

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	245	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.68 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 6H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	535
	246	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 - 8.38 (m, 2H), 7.66 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.14 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 6H), 3.46 - 3.32 (m, 6H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.82 (m, 4H), 1.09 - 1.06 (m, 3H).	534
	247	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 - 8.39 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 6.12 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 6H), 3.44 - 3.30 (m, 3H), 3.25 - 3.23 (m, 4H), 3.02 (q, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 4H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).	616
	248	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 - 8.38 (m, 4H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.09 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 4.00 - 3.82 (m, 6H), 3.65 - 3.52 (m, 4H), 3.45 - 3.30 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).	550
	249	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 - 8.35 (m, 3H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 0.99 - 0.96 (m, 3H).	426

[0763]

[0764] 반응식 36



[0765]

[0766] *rac-tert*-부틸 ((1*R*,3*R*)-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)시클로펜틸)카바메이트 (131B)

[0767] 적용된 방법론은 일반적인 방법 1에 기술된 것과 유사하였다.

[0768] 수율: 220 mg (44%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 - 8.34 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.84 - 4.82 (m, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.36 (d, J = 1.0 Hz, 6H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 4H), 1.46 - 1.43 (m, 24H).; MS (ESI+) m/z 325 (M+H) $^+$.

[0769] *rac*-(1*R*,3*R*)-*N*'-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)시클로펜탄-1,3-디아민 염산염 (131C)

[0770] 적용된 방법론은 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사하였다.

[0771] 수율: 250 mg (정량 %). MS (ESI+) m/z 225 (M+H) $^+$.

[0772] 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0773] *rac-N,N*-비스(4-메톡시벤질)-2-(((트랜스)-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)시클로펜틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드 (131D)

[0774] 적용된 방법론은 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사하였다.

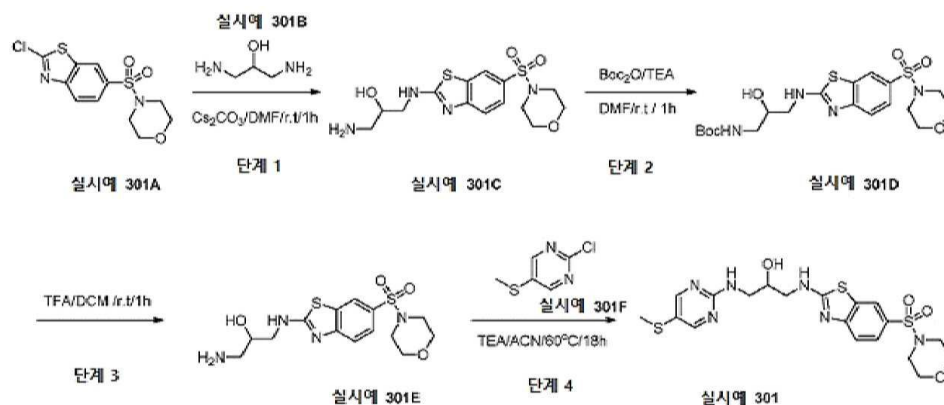
[0775] 수율: 52 mg (23%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 2H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 4H), 6.76 - 6.73 (m, 4H), 5.59 - 5.54 (m, 1H), 5.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.77 - 3.76 (m, 6H), 2.37 - 2.37 (m, 6H), 2.23 - 2.07 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 677 (M+H) $^+$.

[0776] *rac*-2-(((트랜스)-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)시클로펜틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드 (250)

[0777] 트리플루오로아세트산(1 mL)을 무수 디클로로메탄(1 mL) 중 *rac-N,N*-비스(4-메톡시벤질)-2-(((트랜스)-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)시클로펜틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(131D)(45 mg, 66.48 μmol , 1.0 eq)의 빙냉 용액에 적가하였다. 혼합물을 18시간에 걸쳐 주위 온도까지 가온시킨 다음, 감압 하에 농축 건조시켰다. 수득한 조 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하고, 수득한 깨끗한 분획을 동결 건조시켜 원하는 2-(((트랜스)-3-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)시클로펜틸)아미노)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(실시예 250)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0778] 수율: 23 mg (79%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.36 (s, 2H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 5.34 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.37 - 2.37 (m, 6H), 2.22 - 2.07 (m, 2H).; MS (ESI+) m/z 437 (M+H) $^+$.

[0779] 반응식 41



[0780]

[0781] 단계 1: 실시예 301C

[0782] DMF(30 mL) 중 실시예 301A(1 g, 3.14 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (2.05 g, 6.28 mmol) 및 실시예 301B(5.6 g, 62.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25°C까지 가열하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였다. 반응물을 여과하고 여액(조 실시예 301C)을 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0783] 단계 2: 실시예 301D

[0784] 실시예 301C의 용액을 Boc_2O (1.03 g, 4.72 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(100 mL)을 첨가한 다음, EA (50 mL x 2)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시킨 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1/5~1/1로 용리)로 정제하여 원하는 생성물(실시예 301D, 1.2 g, 수율 81%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573$

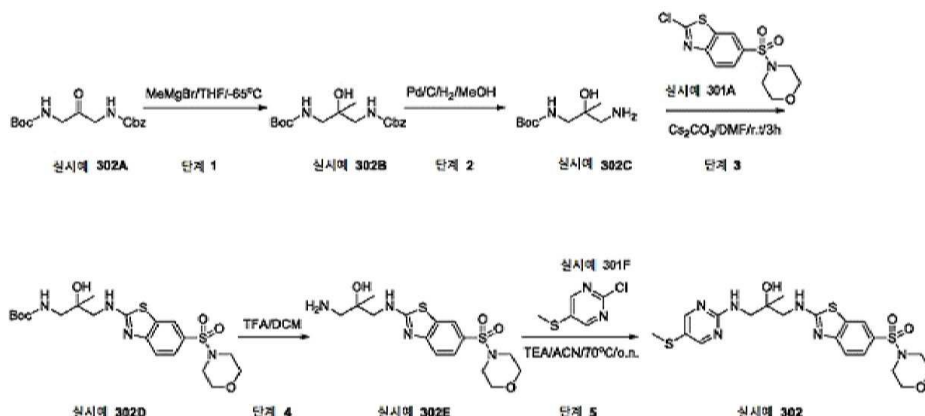
[0785] 단계 3: 실시예 301E

[0786] DCM(3 mL) 중 실시예 301D(1.2 g, 2.54 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였고, 혼합물을 농축시켜 원하는 생성물(실시예 301E 945 mg, 수율: 100%)을 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0787] 단계 4: 실시예 301

[0788] ACN(10 mL) 중 실시예 301E(945 mg, 2.54 mmol)의 용액에 TEA(514 mg, 5.08 mmol) 및 실시예 301F(408 mg, 2.54 mmol)를 실온에서, 그 후 70°C에서 18시간 동안 첨가하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=3/1~5/3으로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 실시예 301(780 mg, 수율: 61%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.94~3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 16.6, 11.9$ Hz, 6H), 3.39 (dd, $J = 19.4, 5.9$ Hz, 4H), 2.85~2.81 (m, 4H), 2.33 (s, 3H).

[0789] 반응식 42



[0790]

[0791] 단계 1: 실시예 302B

[0792] N₂ 분위기 하에 THF(200 mL) 중 실시예 302A(6.77g, 21 mmol)의 용액을 -65°C까지 냉각시켰다. MeMgBr(21 mL, 63.1 mmol, THF 중 3 M)을 적가한 다음, -65°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 2시간 동안 실온까지 가온하고, 물(200 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. EtOAc(200 mL x 2)로 추출한 후, 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=3/1로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 실시예 302B(4 g, 수율 56%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 339

[0793] 단계 2: 실시예 302C

[0794] MeOH(40 mL) 중 실시예 302B(4 g, 0.012 mmol)의 용액에 Pd/C(400 mg) 촉매 현탁액을 반응기에 도입하였다. 용기를 질소로 퍼징한 다음, 수소로 퍼징하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS는 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였다. 실시예 302C(4 g, 수율: 100%)를 여과하여 수득하고, 농축시키고, 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS [M+H]⁺ = 205

[0795] 단계 3: 실시예 302D

[0796] DMF(30 mL) 중 실시예 301A(154 mg, 0.48 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃(313 mg, 0.96 mmol) 및 실시예 302C(982 mg, 4.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 25°C까지 가열하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1/1~1/4로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 실시예 302D(500 mg, 수율: 100%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 487

[0797] 단계 4: 실시예 302E

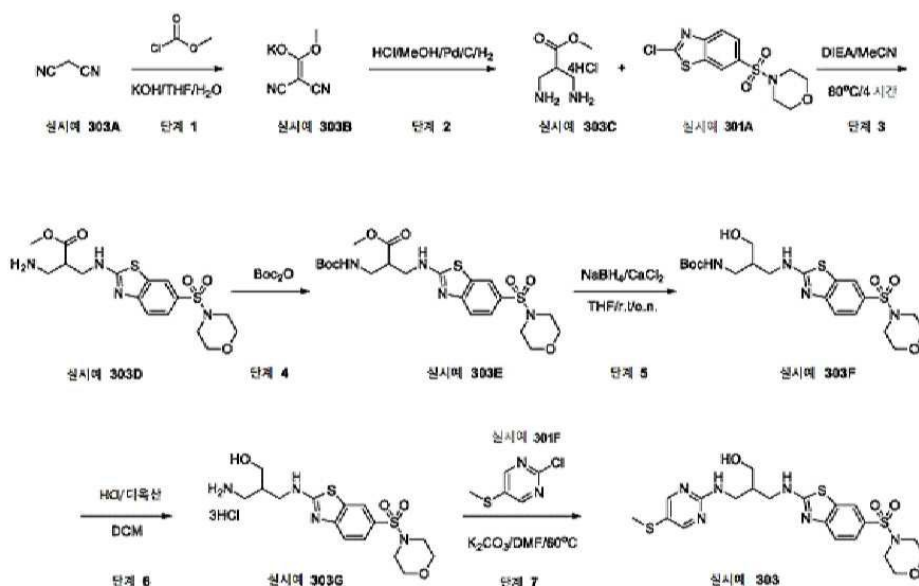
[0798] DCM(2 mL) 중 실시예 302D(486 mg, 2 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였고, 혼합물을 농축시켜 원하는 생성물 실시예 302E(532 mg, 수율: 100%)을 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0799] 단계 5: 실시예 302

[0800] 실시예 302E(193 mg, 0.5mmol), TEA(101 mg, 1 mmol) 및 실시예 301F(81 mg, 0.5 mmol)를 ACN(5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 18시간 동안 60°C까지 가열하였다. LCMS는 TM이 형성되었음을 탐지하였다. 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물 실시예 302(15 mg, 수율: 6%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 511

[0801] ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.41 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.04-2.98 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[0802] 반응식 43



[0803]

[0804] 단계 1: 실시예 303B

[0805] THF(75 mL) 중 실시예 303A(33 g, 500 mmol) 및 메틸 카르보노클로리데이트(49.5 g, 520 mmol)의 용액에 H₂O(50 mL) 중 KOH(56.1 g, 1000 mmol)를 30분에 걸쳐 첨가하였다(내부 온도를 40℃ 미만으로 유지). 첨가 후, 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 여과 케이크를 EtOH(50 mL x 3)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 원하는 생성물 실시예 303B(67 g, 수율 82.7%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 163

[0806] 단계 2: 실시예 303C

[0807] MeOH(300 mL) 및 HCl(5 mL, MeOH 중 4.0 M) 중 실시예 303B(4 g, 24.52 mmol)의 용액에 Pd/C(8 g)를 실온에서 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 44시간 동안 15 psi의 H₂ 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었고 원하는 생성물이 검출되었음을 보여주었다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 MeOH(30 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 생성물 실시예 303C(3.7 g, 수율: 54.4%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 133.2

[0808] 단계 3: 실시예 303D

[0809] MeCN(100 mL) 중 실시예 303C(2.18 g, 7.84 mmol), 실시예 301A(0.5 g, 1.57 mmol) 및 DIEA(13.35 g, 103.5 mmol)의 용액을 80℃까지 가열하고 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었고 원하는 생성물이 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물 실시예 303D를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS [M+H]⁺ = 415.5

[0810] 단계 4: 실시예 303E

[0811] Boc₂O(5 g, 22.9 mmol)를 실온에서 실시예 303D의 용액에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 반응물을 DCM(200 mL)으로 희석하고, 물(150 mL x 2), 염수(200 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=2/1~1/9로 용리)에 의해 정제하여 생성물 실시예 303E(680 mg, 수율: 2단계에 걸쳐 76.7%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 515.5

[0812] 단계 5: 실시예 303F

[0813] THF(20 mL) 중 실시예 303E(840 mg, 1.63 mmol)의 용액에 CaCl₂(363 mg, 3.27 mmol) 및 NaBH₄(124 mg, 3.27

mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)에 붓고, EtOAc(30 mL)로 희석하고 분리하였다. 수성층을 EtOAc(30 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기층을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=3/1~1/9로 용리)로 정제하여 생성물 **실시예 303F**(383 mg, 수율: 48.3%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487.6$

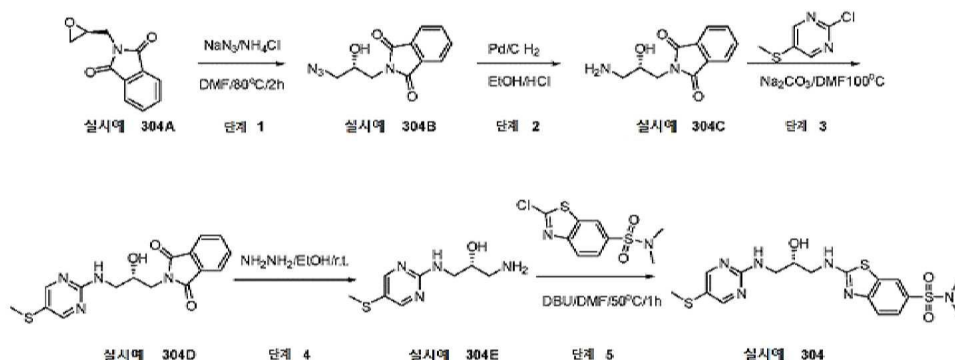
[0814] **단계 6:** 실시예 303G

[0815] DCM(10 mL)에 용해된 **실시예 303F**(553 mg, 1.14 mmol)의 용액에 실온에서 HCl/디옥산(4.0 M, 10 mL)을 첨가하고, 반응물을 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 생성물 **실시예 303G**(563 mg, 수율: 100%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.5$

[0816] **단계 7:** 실시예 303

[0817] DMF(10 mL) 중 **실시예 303G**(563 mg, 1.14 mmol) 및 K_2CO_3 (940 mg, 6.82 mmol)의 용액에 **실시예 301A**(183 mg, 1.14 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응물을 60℃까지 가열하고 16시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 EtOAc(30 mL)로 희석하고 물(20 mL)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc(20 mL x 4)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=3/1~1/9로 용리)로 정제하여 조 생성물을 수득하였고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 생성물 **실시예 303**(75.2 mg, 수율: 12.93%)을 연황색의 고체로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511$

[0818] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.66~7.58 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.83~3.73 (m, 5H), 3.59~3.44 (m, 5H), 3.01 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14~2.08 (m, 1H).



[0819]

[0820] **단계 1:** 실시예 304B

[0821] **실시예 304A**(23.6 g, 0.12 mol), NaN_3 (15.1 g, 0.23 mol) 및 NH_4Cl (7.5 g, 0.14 mol)을 DMF(250 mL)에 현탁시키고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 80℃까지 가열하였다. TLC가 반응이 완결되었음을 탐지한 후, EtOAc(1 L)를 첨가하고, 유기 추출물을 물(200 mL x 5)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=5/1로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 **실시예 304B**(29 g, 수율 100%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 247$

[0822] **단계 2:** 실시예 304C

[0823] EtOH(400 mL) 중 **실시예 304B**(29 g, 0.12 mol)의 용액에 HCl(22 mL) 및 Pd/C(1 g)를 첨가하고, 불균일한 혼합물을 H_2 하에 18시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC는 출발 물질이 대부분 소모되었음을 탐지하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 원하는 생성물 **실시예 304C**(21 g, 수율: 100%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221$

[0824] **단계 3:** 실시예 304D

[0825] DMF(50 mL) 중 **실시예 304C**(6.6 g, 3 mol)의 용액에 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘(2.4 g, 15 mmol) 및

TEA(7.6 g, 75 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1/1~1/4로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 **실시예 304D**(450 mg, 수율: 8%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 345$

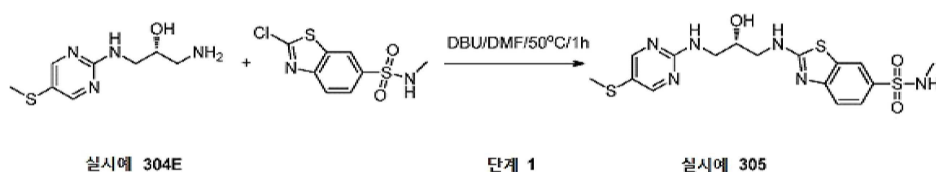
단계 4: 실시예 304E

EtOH(5 mL) 중 **실시예 304D**(450 mg, 1.3 mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(131 mg, 2.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 3시간 후 TLC가 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였고, 이 시점에서 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH=10/1로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 **실시예 304E**(120 mg, 수율: 43%)를 흰색 고체로서 수득하였다.

단계 5: 실시예 304

DMF(1 mL) 중 **실시예 304E**(43 mg, 0.20 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(37 mg, 0.13 mmol)의 용액에 DBU(40 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 탐지하였고, 반응 혼합물을 농축시키고 분취용 TLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 **실시예 304**(30 mg, 수율: 51%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 454.9$. ^1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.11 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 13.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.58 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).

반응식 45

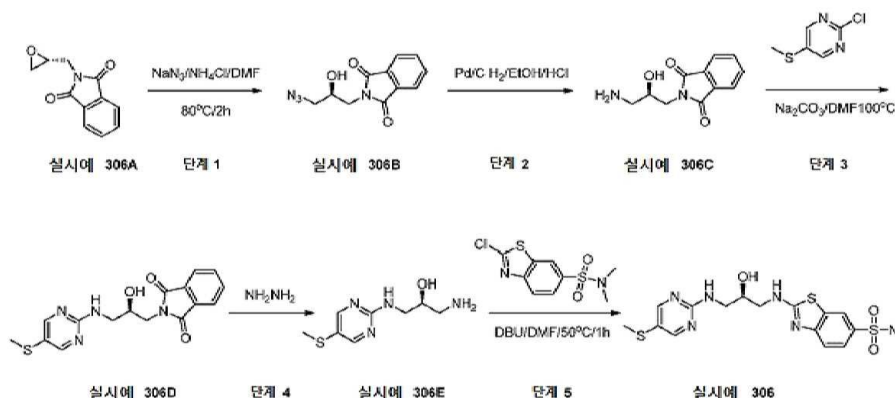


단계 1: 실시예 305

DMF(2 mL) 중 **실시예 304E**(30 mg, 0.14 mmol) 및 2-클로로-N-메틸벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(24.5 mg, 0.09 mmol)의 용액에 DBU(47 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소모되었음을 결정하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(5 mL)로 희석하고, 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기층을 농축시키고, 분취용 TLC로 정제하여 원하는 생성물 **실시예 305**(23.8 mg, 수율: 60%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 440.9$

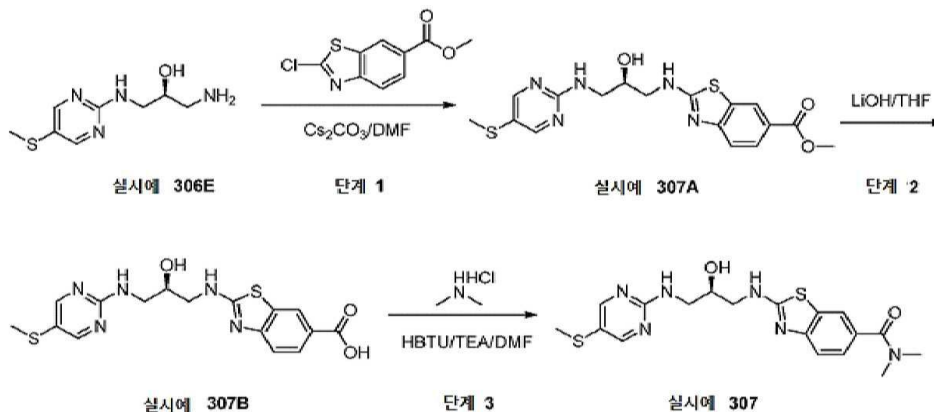
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.35 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 1H$), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.06 (m, 0.46H), 3.57 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

반응식 46



[0837] 실시예 306(30 mg, 수율: 50%)을 실시예 306A로부터 출발하여 백색 고체로서 유사한 방식으로 제조하였다: LCMS $[M+H]^+ = 454.9$. ^1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.04 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 9.3$, 5.1 Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

[0838] 반응식 47



[0839]

[0840] 단계 1: 실시예 307A

[0841] DMF(0.5 mL) 중 실시예 306E(100 mg, 0.47 mmol)의 용액에 DBU(89 mg, 0.58 mmol) 및 메틸 2-클로로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트 (89 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 50℃까지 가열하였다. TLC가 출발 물질이 소모되었음을 결정한 후, 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=1/1~1/4로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 실시예 307A(50 mg, 수율: 26%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 406$

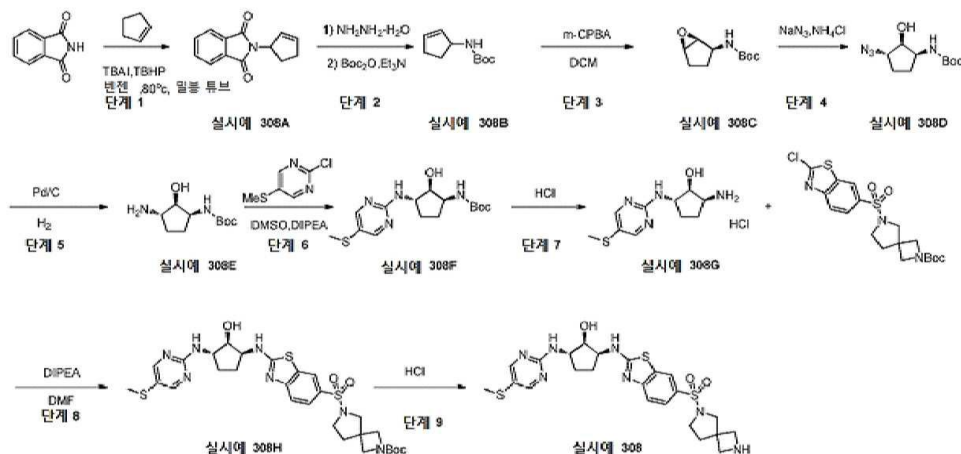
[0842] 단계 2: 실시예 307B

[0843] THF(1 mL) 중 실시예 307A(50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 LiOH(0.4 mL, 물 중 1 M)를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC가 출발 물질이 소모되었음을 결정한 후, 혼합물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH=10/1로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 실시예 307B(5 mg, 수율: 11%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 392$

[0844] 단계 3: 실시예 307

[0845] 실시예 307B(10 mg, 0.025 mmol)의 용액에 디메틸아민 염산염(2.5 mg, 0.031 mmol), TEA(8 mg, 0.075 mmol) 및 HBTU(14 mg, 0.038 mmol)를 채웠다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC가 출발 물질이 소모되었음을 탐지한 후, 혼합물을 농축시키고 분취용 TLC(EtOAc로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 실시예 307(2 mg, 수율: 19%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 419$. ^1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.36 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.3$, 1.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 13.8$, 6.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).

[0846] 반응식 48



[0847]

[0848] 단계 2: 실시예 308A

[0849] 자기 교반 막대가 장착된 Schlenk 튜브에 벤젠 250 mL 중 TBAI(5 g, 13.6 mmol), 시클로펜텐(9.25 g, 136 mmol) 및 0-프탈이미드(10 g, 68 mmol)를 채웠다. 바이알을 밀봉하기 전에 65%의 TBHP(18.8 g, 136 mmol) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 염수로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/에틸 아세테이트=5/1로 용리)로 정제하여 원하는 화합물 **실시예 308A**(6.5 g)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 214$.

[0850] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.08–2.17 (m, 1H), 2.32–2.47 (m, 1H), 2.41–2.53 (m, 1H), 2.80–2.88 (m, 1H), 5.33–5.46 (m, 1H), 5.61–5.70 (m, 1H), 6.07–6.16 (m, 1H), 7.67–7.75 (m, 2H), 7.80–7.87 (m, 2H).

[0851] 단계 2: 실시예 308B

[0852] THF(25 mL) 중 **실시예 308A**(5 g, 23.5 mmol)의 용액에 H_2O 중 50%의 하이드라진 수화물(3.52 g, 35.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 디-tert-부틸 디카보네이트(10.2 g, 47 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/에틸 아세테이트=5/1로 용리)로 정제하여 원하는 화합물 **실시예 308B**(550 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 184$.

[0853] 단계 3: 실시예 308C

[0854] DCM(5 mL) 중 **실시예 308B**(700 mg, 3.825 mmol)의 용액에 m-CPBA(790 mg, 4.59 mmol)를 0°C에서 소량씩 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, m-클로로벤조산을 여과하여 제거하고, 추가의 차가운 DCM으로 세척하였다. 합한 여액 및 세척물을 20%의 NaHSO_3 와 함께 30분 동안 교반하였다. DCM 층을 분리하고 3 N의 NaOH(3 x 30 mL), 포화 NaCl(30 mL)로 추출한 다음, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 증발시켜 백색 고체를 남겼고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/에틸 아세테이트=5/1로 용리)로 정제하여 원하는 화합물 **실시예 308C**(455 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 144$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.07–1.17 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.66–1.76 (m, 1H), 1.89–1.96 (m, 1H), 2.05–2.16 (m, 1H), 3.41–3.50 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 4.07–4.26 (m, 1H), 4.63–4.77 (m, 1H).

[0855] 단계 4: 실시예 308D

[0856] **실시예 308C**(445 mg, 2.28 mmol), NaN_3 (297 mg, 4.57 mmol), NH_4Cl (61 mg, 1.14 mmol), 2-메톡시에탄올(5 mL) 및 H_2O (1 mL)의 혼합물을 16시간 동안 80°C에서 유지시킨 조에서 교반하였다. 생성된 용액을 증발 건조시키고, 잔류물을 H_2O (5 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 NaCl로 포화시킨 다음, DCM(4 x 5 mL)으로 추출하였다. DCM 용액을 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM=3%~5%로 용리)로 정제하여 원하는 화합물 **실**

시예 308D(420 mg)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 188$.

[0857] **단계 5:** 실시예 308E

[0858] EtOH(5 mL) 중 **실시예 308D**(420 mg, 1.74 mmol), Pd/C(cat.)의 현탁액을 H₂ 분위기 하에서 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 건조시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. **실시예 308E**(320 mg). LCMS $[M+H]^+ = 217$.

[0859] **단계 6:** 실시예 308F

[0860] DMSO(5 mL) 중 **실시예 308E**(150 mg, 0.694 mmol), 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘(111 mg, 0.694 mmol), DIPEA(180 mg, 1.4 mmol)의 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 실온까지 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA=2/1로 용리)로 정제하여 원하는 화합물 **실시예 308F**(100 mg)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 341$.

[0861] ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 1.45 (s, 9H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.83-4.05 (m, 3H), 5.33 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 8.35 (s, 2H).

[0862] **단계 7:** 실시예 308G

[0863] DCM(3 mL) 중 **실시예 308F**(100 mg, 0.294 mmol)의 용액에 디옥산(3 mL) 중 4 M의 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 건조시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. **실시예 308G**(70.6 mg). LCMS $[M+H]^+ = 241$.

[0864] **단계 8:** 실시예 308H

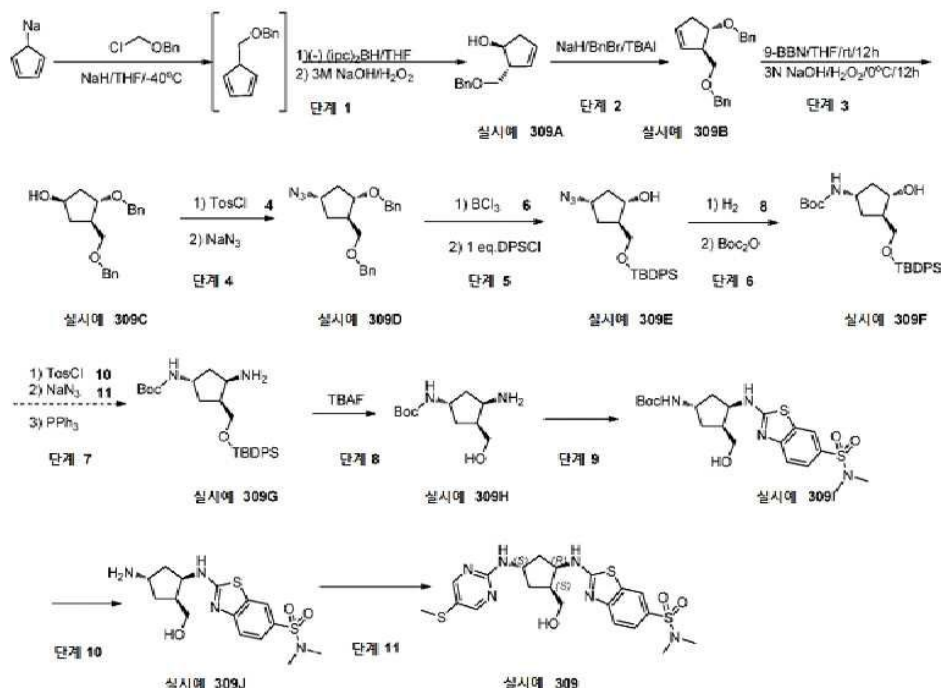
[0865] DMF(4mL) 중의 **실시예 308G**(70.6 mg, 0.256 mmol), tert-부틸 6-((2-클로로벤조[d]티아졸-6-일)설폰닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(130 mg, 0.294 mmol), DIPEA (99 mg, 0.768 mmol)의 혼합물을 40℃에서 2일 동안 교반하였다. 생성된 용액을 실온까지 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM=5%로 용리)로 정제하여 원하는 화합물 **실시예 308H**(70 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 648$.

[0866] **단계 9:** 실시예 308

[0867] DCM(3 mL) 중 **실시예 308H**(70 mg, 0.108 mmol)의 용액에 디옥산(3 mL) 중 4 M의 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 **실시예 308**(20 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 548$.

[0868] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47 - 1.56 (m, 1 H), 1.63 - 1.73 (m, 1 H), 1.97 (t, J=6.98 Hz, 2 H), 2.06 - 2.23 (m, 2 H), 2.31 - 2.41 (m, 3 H), 3.19 (t, J=6.98 Hz, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 3.68 (t, J=6.04 Hz, 4 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 4.15 (br. s., 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 7.48 (d, J=8.33 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.33, 1.88 Hz, 2 H), 8.16 (d, J=1.88 Hz, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 8.49 (d, J=7.79 Hz, 2 H), 8.66 (br. s., 1 H).

[0869] 반응식 49



[0870]

[0871]

단계 1: 실시예 309A

[0872]

나트륨 시클로펜타디에닐리드(THF 중 2 M의 용액, 50 mL, 100 mmol, 1 equiv)를 -40°C에서 DMF(200 mL) 중 벤질클로로메틸 에테르(90%, 23 g, 130 mmol, 1.3 equiv)의 용액에 적가하였다. -40°C에서 20분 동안 격렬하게 교반한 후, 반응 혼합물을 펜탄/빙냉수(900 mL)의 2:1 혼합물에 부었다. 진탕시켜 상이 분리되도록 한 후, 유기층을 150 mL의 냉수로 2회 세척하고 교반하면서 Na₂SO₄로 건조시키고, 이중 결합의 이성질화를 피하기 위해 온도를 0°C 미만으로 유지시켰다. 여과에 의해 건조제를 제거한 후, 펜탄을 진공 하에 0°C에서 제거하여 (벤질옥시메틸)시클로펜트-2,4-엔 1을 얻은 오렌지색 오일로서 수득하였다. 생성된 조 물질을 아르곤 하에 0°C로 유지시키고, THF(160 mL)로 희석하고, -78°C까지 냉각시키고, 캐놀러를 통해 -78°C에서 THF(400 mL) 중 (-)-Ipc₂BH(THF 중 1 M의 용액, 100 mL, 100 mmol, 1 equiv)의 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 -10°C까지 서서히 가온시키고, 그 온도에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 MeOH(40 mL), 이어서 NaOH(40 mL) 및 30%의 H₂O₂(40 mL)의 3M의 수용액을 첨가하여 퀀칭시켰다. 실온에서 24시간 동안 격렬하게 교반한 후, THF를 감압 하에 제거하고 남은 수성 현탁액을 EtOAc(400 mL)와 염수(200 mL) 사이에 분배하였다. 추출 후, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 조 오렌지색 오일을 컬럼 크로마토그래피(용리액: 9:1 ~ 8:2 헵탄:EtOAc)에 의해 정제하여 실시예 309A(4.8 g, 23.53 mmol, 23%)를 담황색 오일로서 수득하였다. *R*_f = 0.29 (용리액: 7:3 헵탄:EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.23-2.32 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.4, 9.1 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 4.1, 7.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.53-5.58 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H).

[0873]

단계 2: 실시예 309B

[0874]

무수 THF(100 mL) 중 실시예 309A(4.8 g, 23.53 mmol, 1 equiv)의 용액에 NaH(광유 중 50%, 1.13 g, 28.2 mmol, 1.2 equiv)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 온도에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 브롬화벤질(BnBr, 3.6 mL, 30.5 mmol, 1.3 equiv) 및 요오드화테트라부틸암모늄(TBAI, 100 mg, 0.3 mmol, 0.01 equiv)를 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 15시간 후, 분쇄된 얼음을 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. EtOAc(150 mL)로 추출한 후, 유기층을 H₂O(150 mL), 염수(150 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(용리액: 98:2 ~ 95:5 헵탄:EtOAc)에 의한 정제에 의해 실시예 309B(6.3 g, 21.4 mmol, 80%)를 무색의 시럽으로서 수득하였다. *R*_f = 0.41 (용리액: 9:1 헵탄:EtOAc). LCMS [M+H]⁺ = 295.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 3.07 (brs, 1H),

3.33 및 3.44 (ABX, $J_{AB} = 9.2$ Hz, $J_{AX} = 5.7$ Hz, $J_{BX} = 7.3$ Hz, 2H), 4.08 (ddd, $J = 3.0, 3.3, 7.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.64-5.66 (m, 1H), 5.74-5.75 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H).

[0875] **단계 3:** 실시예 309C

[0876] THF(88 mL, 44 mmol) 중 9-BBN의 0.5 M 용액을 질소 하에 0℃에서 무수 THF(10 mL) 중 **실시예 309B**(6.50 g, 22.0 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 서서히 실온까지 밤새 가온시켰다. 반응물을 0℃까지 냉각시키고 EtOH(7 mL), 3 N의 NaOH 용액(20 mL) 및 H₂O₂(33%, 20 mL)로 순차적으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 잔류물을 여과하고 EtOAc(200 mL)로 세척하였다. 이 현탁액에 물(150 mL)을 첨가하고 상을 분리한 후 수성층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카겔(용리액: 1:1 헵탄:EtOAc) 상에서 정제하여 **실시예 309C**(6.0 g, 19.3 mmol, 87%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 313$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 10H, CH-arom.), 4.52 (s, 2 H, CH₂-벤질), 4.49 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHH-벤질), 4.44 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CHH-벤질), 4.33-4.28 (m, 1H, H-1), 4.07 (ddd, 1H, $J = 6.6$ Hz, 6.6 Hz, 4.1 Hz, H-3), 3.53 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 4.2 Hz, OCHH), 3.49 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 4.3 Hz, OCHH), 2.35-2.25 (m, 2H, H-4, H-5a), 2.05 (dddd, 1H, $J = 13.5$ Hz, 6.7 Hz, 3.5 Hz, 1.7 Hz, H-2a), 1.89-1.82 (m, 1H, H-2b), 1.52-1.46 (m, 1H, H-5b).

[0877] **단계 4:** 실시예 309D

[0878] 화합물 **실시예 309C**(6.0 g, 19.3 mmol)를 건조 피리딘(30 mL)에 용해시키고 0℃까지 냉각시켰다. TosCl(5.5 g, 28.9 mmol)을 30분에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 현탁액을 에틸 아세테이트(300 mL) 및 H₂O(200 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 포화 NH₄Cl 용액(3 x 200 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 5:1)로 정제하여 (1R,3S,4R)-3-(벤질옥시)-4-((벤질옥시)메틸)시클로펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.4 g, 3.0 mmol, 15%)를 무색 오일로서 수득하였다. R_f=0.26 (헥산 중 20% 에틸 아세테이트). LCMS $[M+H]^+ = 467$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 12H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.48-3.40 (td, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H).

[0879] 화합물 (1R,3S,4R)-3-(벤질옥시)-4-((벤질옥시)메틸)시클로펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.4 g, 3.0 mmol)를 건조 DMF(20 mL)에 용해시키고, NaN₃(2.1 g, 15.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 14시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(300 mL)를 첨가한 후, 유기층을 포화 NaHCO₃ 용액(2 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 10:1)로 정제하여 **실시예 309D**(1.0 g, 2.95 mmol, 95%)를 무색 오일로서 수득하였다. R_f=0.54 (헥산 중 20% 에틸 아세테이트). LCMS $[M+H]^+ = 338$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.25 (m, 10H), 4.52 (dd, $J = 26.0, 18.6$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.86 (td, $J = 7.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 1 H), 2.24 (td, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.99 (dddd, $J = 13.4, 8.7, 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 1.84 (dddd, $J = 28.2, 20.8, 9.5, 4.2$ Hz, 2H).

[0880] **단계 5:** 실시예 309E

[0881] 화합물 **실시예 309D**(1.0 g, 2.95 mmol)를 무수 CH₂Cl₂(20 mL)에 용해시키고 -78℃까지 냉각시켰다. CH₂Cl₂ 중 1 M의 BCl₃(40 mL)의 용액을 적하 깔때기를 사용하여 45분에 걸쳐 첨가하고 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온까지 가온시켰다. 반응을 -78℃에서 무수 MeOH(20 mL)로 퀀칭시키고, 밤새 실온까지 가온되도록 하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 1:1)에서 정제하여 황색 오일로서 수득된 (1S,2R,4S)-4-아지도-2-(하이드록시메틸)시클로펜탄올(420 mg, 2.67 mmol, 90%)을 얻었다. LCMS $[M+H]^+ = 158$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (dd, $J = 13.3, 6.0$ Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.79 (ddd, $J = 10.4, 5.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.4, 8.0$ Hz, 1H), 2.36-2.20 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.77 (dddd, $J = 14.0, 6.0, 4.5, 1.6$ Hz, 1H), 1.58 (ddd, $J = 13.9, 9.8, 6.8$ Hz, 1H).

[0882] 화합물 (1S,2R,4S)-4-아지도-2-(하이드록시메틸)시클로펜탄올(0.42 g, 2.67 mmol)을 건조 DMF(10 mL)에 용해시키고, 이미다졸(198 mg, 2.94 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 0℃에서 TBDPSCl(808 mg, 2.94 mmol)을 소량씩 첨

가한 후, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 (200 mL)로 희석하고 포화 NH_4Cl (70 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 생성물을 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 10:1)로 정제하여 황색 오일로서 수득된 **실시예 309E** (630 mg, 1.6 mmol, 60%)를 얻었다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 6H), 4.15 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.08 (s, 9H).

[0883] **단계 6:** 실시예 309F

[0884] 10%의 Pd/C (63 mg)를 건조 EtOH (100 mL) 중 화합물 **실시예 309E** (630 g, 1.6 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 불활성 기체 분위기를 교환하기 위해 반응물을 두 번 배기시킨 다음, H_2 로 채워진 두 개의 풍선에 연결하였다. 현탁액을 실온에서 15시간 동안 격렬하게 교반하였다. PTFE-필터(Whatman Puradisc)를 이용하여 팔라듐 촉매를 제거하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 아민 (588 g, 100%)을 무색 액체로서 수득하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370$.

[0885] 0°C 에서 DCM (50 mL) 중의 아민 (588 mg, 1.6 mmol) 용액에 DCM (10 mL) 중의 Boc_2O (700 mg, 3.2 mmol)를 첨가하고, 0°C 에서 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 5:1)로 정제하여 무색 오일로서 수득된 **실시예 309F** (650 mg, 1.38 mmol, 87%)를 얻었다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 4.97 (br s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.74 (dd, $J = 4.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.07 (s, 9H).

[0886] **단계 7:** 실시예 309G

[0887] DCM (50 mL) 중 화합물 **실시예 309F** (630 mg, 1.34 mmol), DIEA (300 mg, 2.28 mmol) 및 DMAP (278 mg, 2.28 mmol)을 0°C 에서 TosCl (384 mg, 2.0 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 다음 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 10:1)로 정제하여 무색 오일로서 수득된 (1S,2R,4S)-4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)시클로펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 (590 mg, 0.94 mmol, 70%)를 얻었다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 625$.

[0888] (1S,2R,4S)-4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)시클로펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 (590 g, 0.94 mmol)를 건조 DMF (10 mL)에 용해시키고, NaN_3 (92 mg, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C 에서 14시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가한 후, 유기층을 포화 NaHCO_3 용액 (2×50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 5:1)로 정제하여 tert-부틸 ((1S,3R,4S)-3-아지도-4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)시클로펜틸)카바메이트 (460 mg, 0.93 mmol, 99%)를 무색 오일로서 수득하였다. $R_f = 0.54$ (헥산 중 20% 에틸 아세테이트). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.67 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 6H), 4.45 (br s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.80-1.47 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.08 (s, 9H).

[0889] 10%의 Pd/C (46 mg)를 건조 EtOH (50 mL) 중 tert-부틸 ((1S,3R,4S)-3-아지도-4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)시클로펜틸)카바메이트 (460 g, 0.93 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 불활성 기체 분위기를 교환하기 위해 반응물을 두 번 배기시킨 다음, H_2 로 채워진 두 개의 풍선에 연결하였다. 현탁액을 실온에서 15시간 동안 격렬하게 교반하였다. PTFE-필터(Whatman Puradisc)를 이용하여 팔라듐 촉매를 제거하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 아민 **실시예 309G** (460 mg, 0.93 mmol, 정량)를 무색 액체로서 수득하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$

[0890] **단계 8:** 실시예 309H

[0891] THF (5 mL) 중 화합물 **실시예 309G** (70 mg, 0.17 mmol)의 용액에 1 M의 TBAF (1.7 mL, 0.17 mmol)를 N_2 하에 0°C 에서 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물 **13**을 얻었고, 조 생성

물은 다음 단계였다. LCMS $[M+H]^+ = 231$.

[0892] **단계 9:** 실시예 309I

[0893] DMSO 중 화합물 **실시예 309H**(조 물질, 0.17 mmol), 2-클로로-N,N-디메틸벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(46 mg, 0.17 mmol) 및 DIEA(65 mg, 0.51 mmol)의 혼합물을 밤새 60°C에서 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 화합물 **실시예 309I**(38 mg, 47%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 472$.

[0894] **단계 10:** 실시예 309J

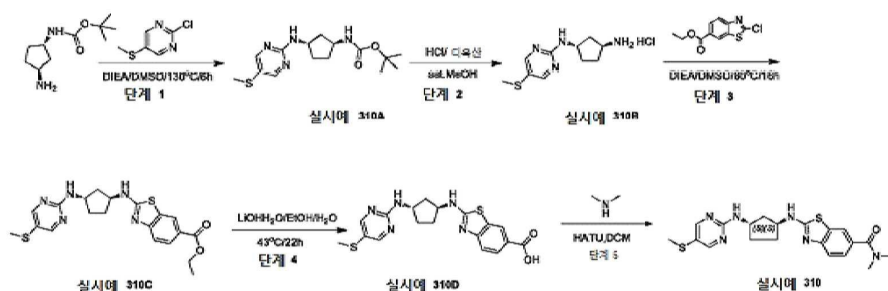
[0895] 4 M의 HCl/디옥산(5 L)의 용액을 DCM(1 mL) 중 화합물 **실시예 309I**(38 mg, 0.08 mmol)에 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 화합물 **실시예 309J**(30 mg, 100%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 372$.

[0896] **단계 16:** 실시예 309

[0897] DMSO(2.5 mL) 중의 화합물 **실시예 309J**(30 mg, 0.08 mmol), 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘(15 mg, 0.09 mmol) 및 DIEA(34 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 120°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 화합물 **실시예 309**(5 mg, 12%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 496$.

[0898] ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 2.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.62 (br s, 5H), 4.54 (br m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H).

[0899] 반응식 50



[0900]

[0901] **단계 1:** 실시예 310A

[0902] 디메틸 설폭사이드(28 mL) 중 tert-부틸 ((1S,3S)-3-아미노시클로펜틸)카바메이트(1.5 g, 7.5 mmol), 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘(1.3 g, 8.3 mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(3.7 mL, 22.5 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 6.5시간 동안 130°C에서 교반하였다. 이어서, 혼합물에 물(90 mL) 및 에틸 아세테이트(160 mL)를 첨가하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=20:1~PE:EA=6:1)로 정제하여 **실시예 310A**(1.8 g, 수율 76%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 325$.

[0903] **단계 2:** 실시예 310B

[0904] 메탄올(2 mL) 중 **실시예 310A**(1.8 g, 5.7 mmol)의 혼합물에 실온에서 HCl/디옥산(8.0 mL, 4 mol/L)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 증발시켜 **실시예 310B**(1.5 g, 수율 100%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 225$.

[0905] **단계 3:** 실시예 310C

[0906] DMSO(28 mL) 중 **실시예 310B**(1.5 g, 5.7 mmol), 에틸 2-클로로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트(1.4 g, 5.7 mmol)의 혼합물에 DIEA(2.9 mL, 17.3 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 18시간 동안 80°C에서 교반하였다. 이어서, 혼합물에 물(80 mL) 및 에틸 아세테이트(150 mL)를 첨가하였다. 합한 유기

층을 염수(90 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=30:1~5:1)로 정제하여 **실시예 310C**(1.9 g, 수율 77%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 430$.

단계 4: 실시예 310D

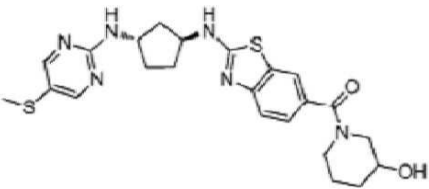
에탄올(20 mL) 및 물(10 mL) 중 **실시예 310C**(1.9 g, 4.4 mmol)의 혼합물에 실온에서 수산화리튬 일수화물(372 mg, 8.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 pH=5가 될 때까지 물(60 mL) 및 HCl(3 mol/L)을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 여과 케이크를 건조시켜 **실시예 310D**(1.5 g, 수율 84%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 402$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.49-8.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.26-8.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.55-7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.98-1.94 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H).

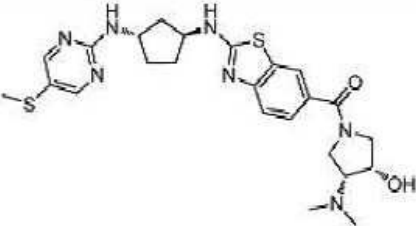
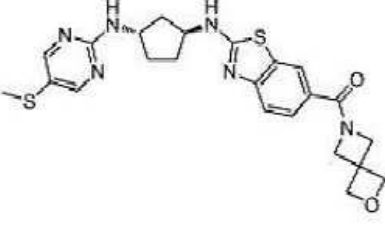
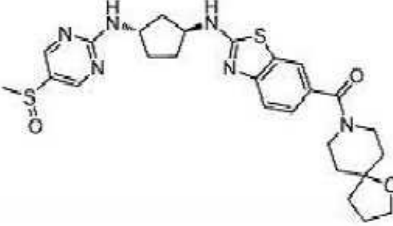
단계 E: 실시예 310

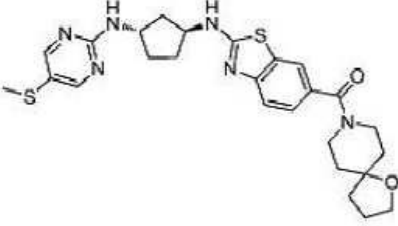
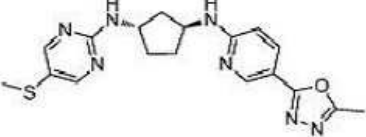
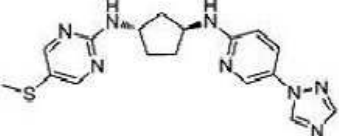
DCM 중 **실시예 310D**(30 mg, 0.075 mmol), 디메틸아민(6.75 mg, 0.15 mmol), HATU(28.5 mg, 0.075 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 **실시예 310**(20 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+ = 429$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 1.54-1.64 (m, 2H), 1.98 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 4.35 (br s, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.35, 1.49$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.58 (br s, 1H).

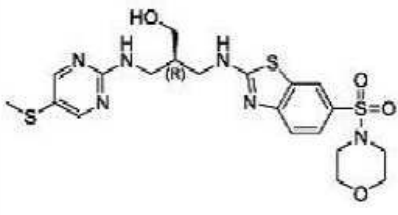
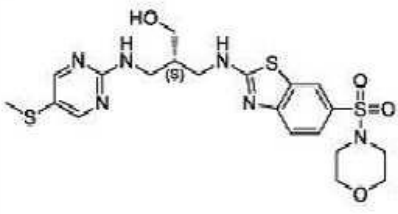
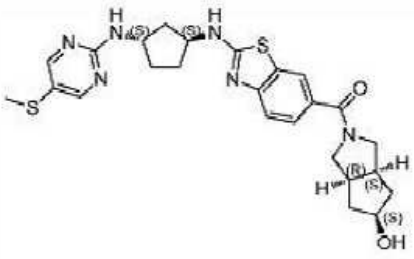
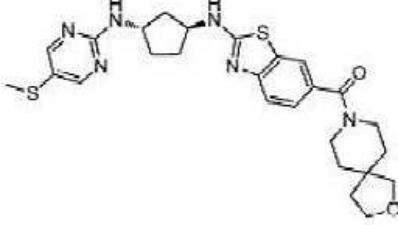
위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

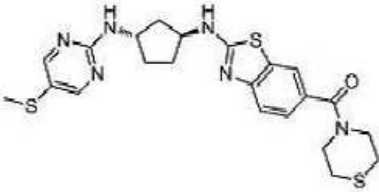
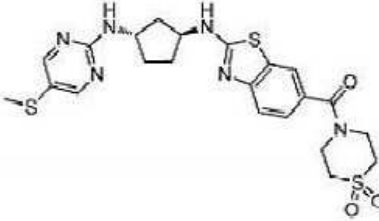
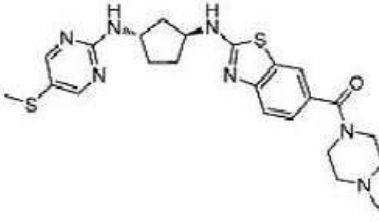
[표 31]

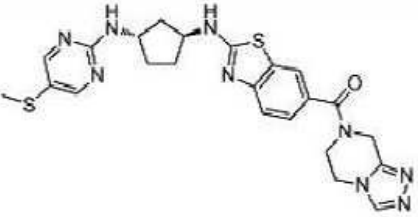
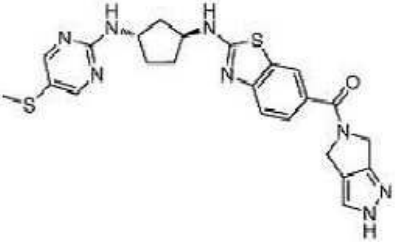
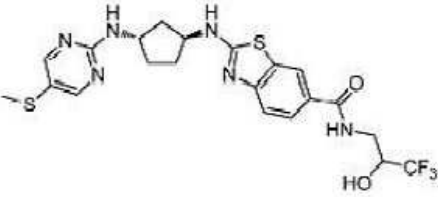
구조	실시예#	^1H NMR	LC-MS ($M+H$) $^+$
	311	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.96-4.79 (m, 1H), 4.34 (td, $J = 6.9, 13.7$ Hz, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H).	485

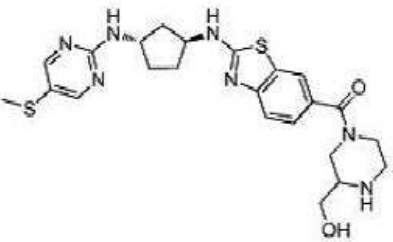
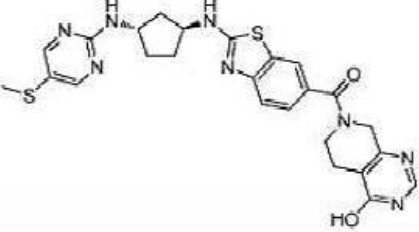
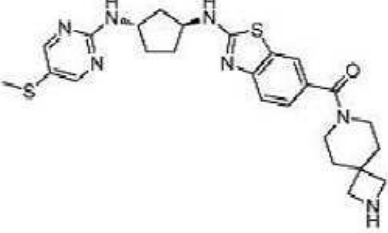
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.35 (td, <i>J</i> = 6.5, 13.5 Hz, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.79-3.34 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 4H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H).	514
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.51 (br s, 2H), 4.34 (td, <i>J</i> = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 4.19 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H).	483
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.58 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.49-4.30 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.40-3.29 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.87 (quin, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 6H).	541

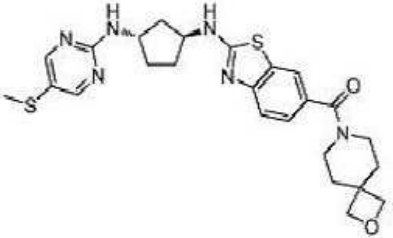
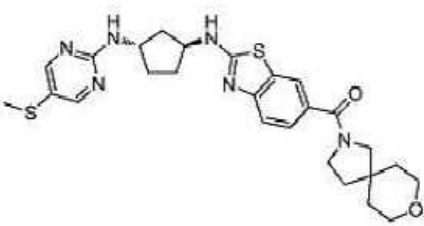
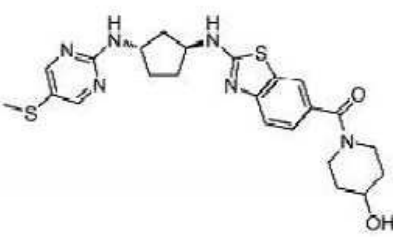
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.40-3.26 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.87 (quin, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.68 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.62-1.47 (m, 6H).	315 525
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H).	316 384
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 1.7, 5.5 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H).	317 369

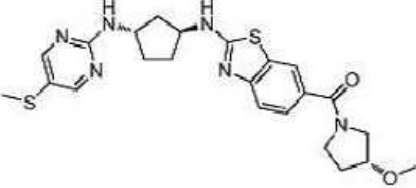
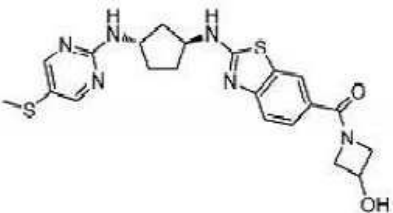
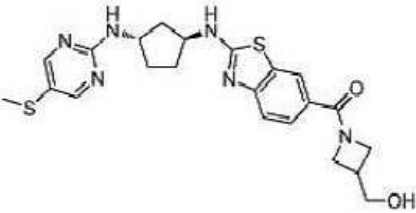
	318	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H).	511
	319	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H).	511
	320	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 4.35 (td, <i>J</i> = 6.8, 13.7 Hz, 2H), 4.06 (quin, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H).	525
	321	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.37 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s,	487

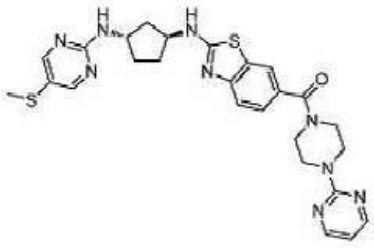
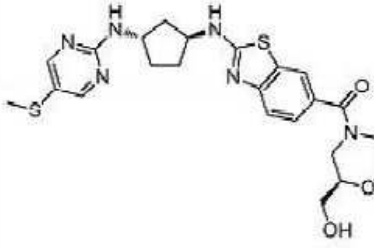
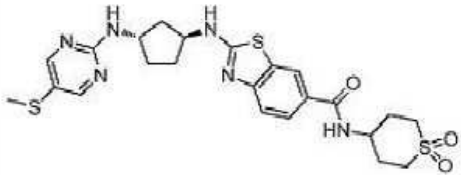
		3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.74 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 6H).	
	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.34 (td, $J = 6.9, 13.7$ Hz, 2H), 3.72 (br. s., 4H), 2.63 (br. s., 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H).	519
	323	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.24 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H).	511
	324	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 4.59-4.18 (m, 2H), 4.34 (td, $J = 6.9, 13.7$ Hz, 2H), 3.92-3.48 (m, 2H), 3.11-2.86 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 4H).	510

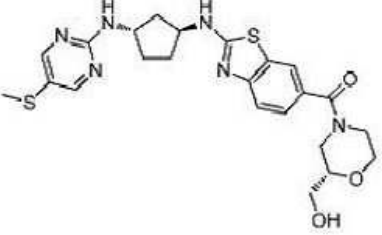
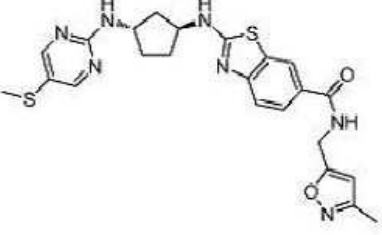
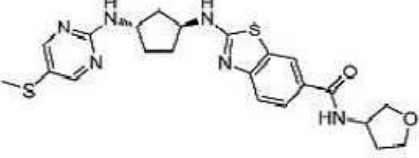
	325 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 4.15 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.89 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H).	508
	326 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.71 (br s, 1H), 8.38-8.30 (m, 3H), 7.97 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.57 (brs, 2H), 4.40-4.31 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H).	493
	327 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.61 (td, <i>J</i> = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H).	513

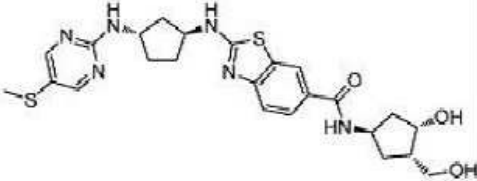
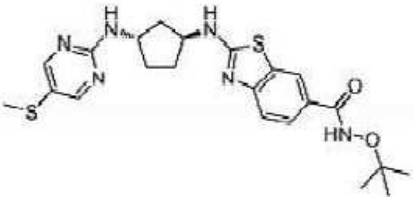
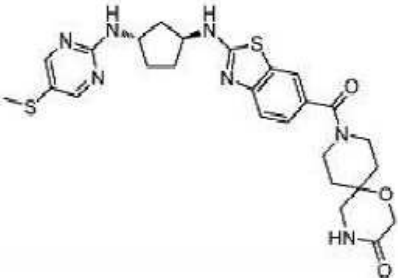
	328 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.82-3.56 (m, 1H), 3.41-3.12 (m, 4H), 2.86 (br s, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H).	500
	329 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.45 (br s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 4.43 (br s, 2H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H).	535
	330 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.34 (td, <i>J</i> = 6.8, 13.8 Hz, 2H), 3.37 (br s, 4H), 3.23 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.68 (br s, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H).	510

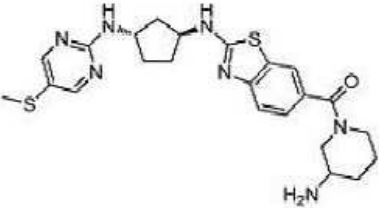
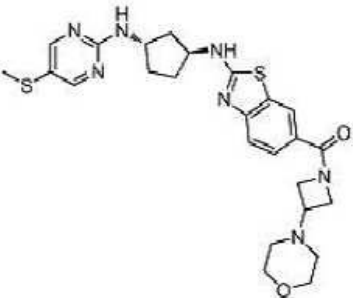
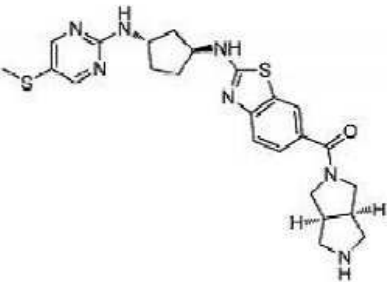
	331 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 6H), 3.40 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (br s, 4H), 1.60-1.54 (m, 2H).	511
	332 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.41-4.32 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 5H), 3.48-3.35 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 25.2 Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.43 (br s, 2H).	525
	333 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.73 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H).	485

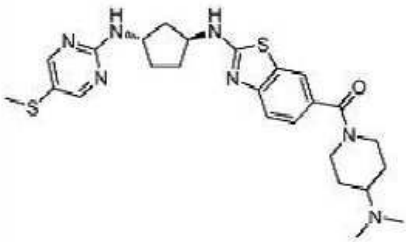
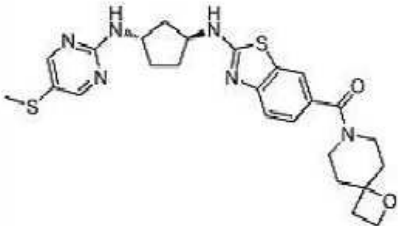
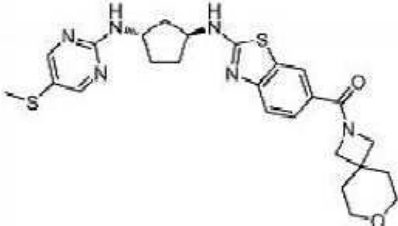
	334	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 30 Hz, 1H), 3.68-3.42 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H).	485
	335	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = .6 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H).	457
	336	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 3H), 4.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 2H).	471

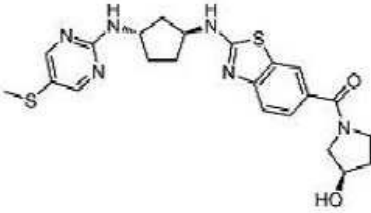
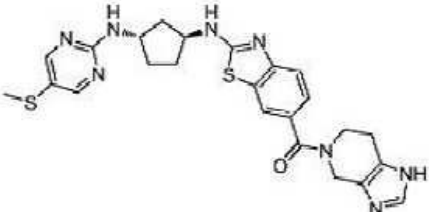
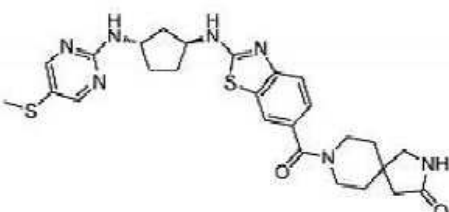
	337	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.36 (q, <i>J</i> = 13.2, 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.58 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H).	548
	338	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.35 (q, <i>J</i> = 13.6, 7.2 Hz, 2H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 4H), 3.29-2.58 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H).	501
	339	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (q, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 6H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H).	533

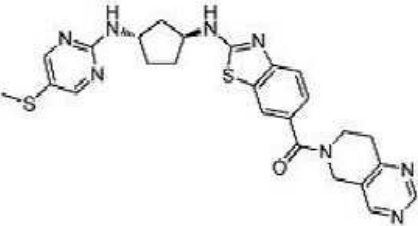
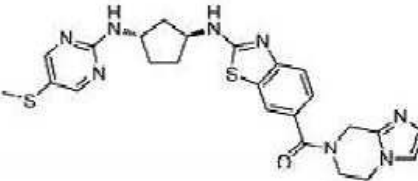
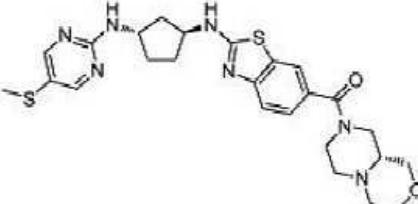
	340	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.03-3.82 (m, 1H), 3.55-3.37 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 4H).	501
	341	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.36 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H).	496
	342	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39-8.71 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.71 (q, <i>J</i> = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 3.57 (q, <i>J</i> = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H).	471

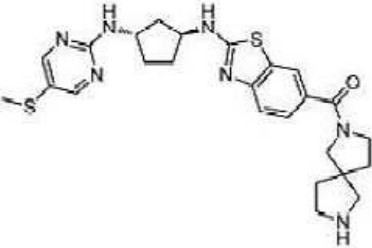
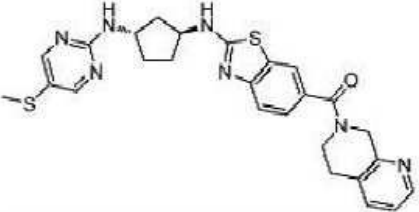
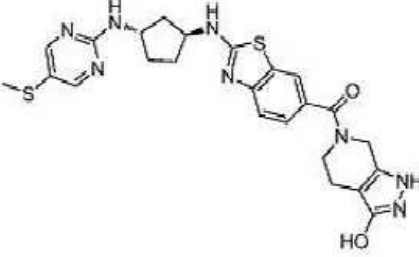
	343 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 3H), 4.25 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 3H).	515
	344 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).	473
	345 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.68 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 4H).	554

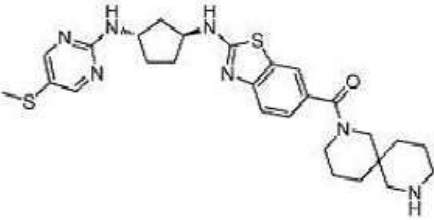
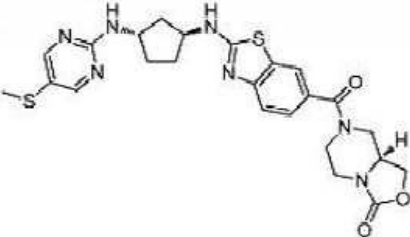
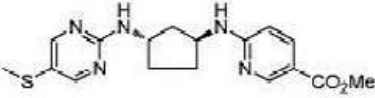
	346 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 4H), 1.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H).	484
	347 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.36 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H).	526
	348 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.44 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.64 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H).	496

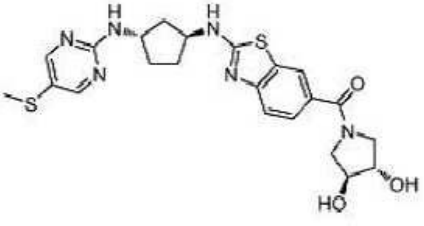
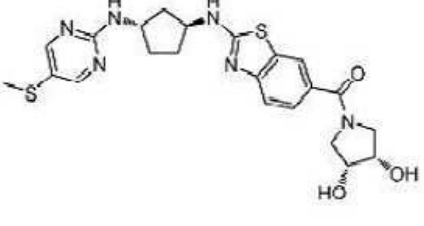
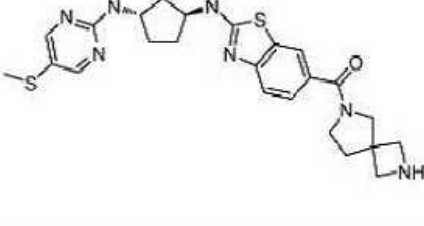
	349	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.25 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.19, 1.48 Hz, 1H), 4.35 (dt, <i>J</i> = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 4H).	512
	350	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45-8.18 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.61 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.19, 1.75 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 4H), 4.35 (dt, <i>J</i> = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.42-2.29 (m, 5H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.80 (br s, 4H), 1.61 - 1.40 (m, 2H).	511
	351	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45-8.26 (m, 3H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.61 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.53 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 16.39 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 6.98 Hz, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.71 (t, <i>J</i> =	511

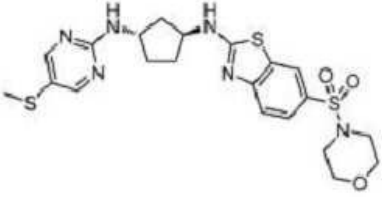
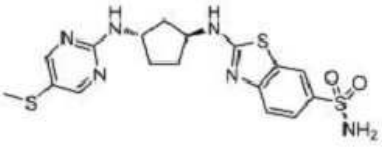
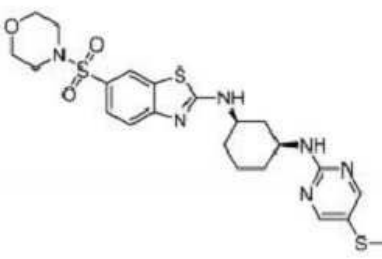
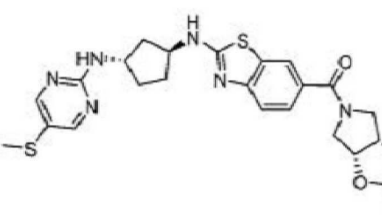
		5.10 Hz, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H).	
	352	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45-8.22 (m, 3H), 7.87 (br s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.68-3.14 (m, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.05-2.24 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.62-1.47 (m, 2H).	471
	353	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.91 (br s, 1H), 8.41-8.26 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 40 Hz, 2H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.97 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H).	507
	354	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.25 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.19, 1.48 Hz, 1H), 4.35 (dt, <i>J</i> = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> =	538

		6.72 Hz, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.40-1.62 (m, 4H).	
	355	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.47-8.47 (m, 3H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.06 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H).	519
	356	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42-8.31 (m, 3H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.52 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.33, 1.88 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.43-4.29 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H).	507
	357	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 1.61, 8.33 Hz, 1H), 5.35 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.18 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11.28 Hz, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 10.61 Hz, 2H), 3.28 (br s, 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 3H), 2.32-2.49 (m,	526

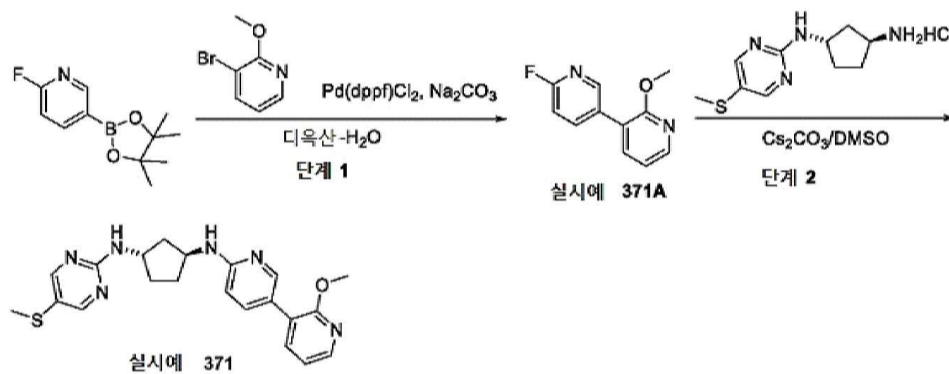
		8H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 3H).	
	358	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 16.39 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.18 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 6.45 Hz, 2H), 3.38-3.55 (m, 4H), 3.31 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.45 Hz, 5H), 1.86 (br s, 1H), 1.50 - 1.63 (m, 2H).	510
	359	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 4.03 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.61 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.35 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 6.98 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.94 (br s, 2H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.78 Hz, 2H), 2.37-2.47 (m, 5H), 2.18-2.26 (m, 2H), 1.67 (s, 1H).	518
	360	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31-8.38 (m, 3H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.53 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 1.53, 8.24 Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 2.41 (t, <i>J</i> = 5.49 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 2.11 (d, <i>J</i> = 7.02 Hz, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> =	523

		6.71 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 3.97, 7.02 Hz, 2H).	
	361	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.66 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.72 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 4.84, 13.03 Hz, 2H), 3.27 (br s, 2H), 2.92 (br s, 4H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.08-2.28 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 8H)	510
	362	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.31 (d, J = 6.85 Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.85 (d, J = 9.67 Hz, 2H), 2.99-3.15 (m, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.26-2.51 (m, 5H), 2.04-2.21 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H).	526
	363	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 8.36 (s, 2 H), 8.22 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 6.71 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.80 (s, 3 H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.02-1.86 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 2H).	360

	364	¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400MHz) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 5.19 (br m, 1H), 5.08 (br m, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 3.97 (br m, 1H), 3.90 (br m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.70-3.65 (br m, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	487
	365	¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400MHz) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 4.24 (br m, 2H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.09 (br m, 1H), 3.99 (br m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	487
	366	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆ + D₂O) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.5-4.02 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	496

	367 ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400MHz) δ 8.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.756-7.53 (m, 3H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 2.84 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	507
	368 ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, 400MHz) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (br s, 2H), 4.40-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).	437
	369 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.93 Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 4H), 2.83 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90 (br s, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 2H), 1.67 (br s, 4H), 1.36 (br s, 1H), 1.23 (s, 1H).	521
	370 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 5H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 4H).	513

[0914] 반응식 51



[0915]

[0916] **단계 1:** 실시예 371A

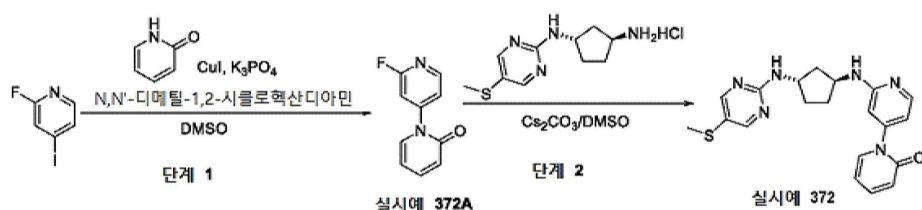
[0917] 디옥산:H₂O= 4:1(50 mL) 중 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(1.0 g, 4.5 mmol), 3-브로모-2-메톡시피리딘(930 mg, 4.9 mmol), Pd(dppf)Cl₂(320 mg, 0.45 mmol) 및 Na₂CO₃(950 mg, 9.0 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 물(50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:EtOAc = 5:1로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 **실시예 371A**(660 mg, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0918] **단계 2:** 실시예 371

[0919] DMSO(5 mL) 중 (1S, 3S)-N1-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)시클로펜탄-1,3-디아민 염산염(100 mg, 0.38 mmol), **실시예 371A**(86 mg, 0.42 mmol) 및 Cs₂CO₃(376 mg, 1.15 mmol)의 혼합물을 130℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 물(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL x 5)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 **실시예 371**(10 mg, 6.4%)을 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 409.

[0920] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 2H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 1H).

[0921] **반응식 52**



[0922]

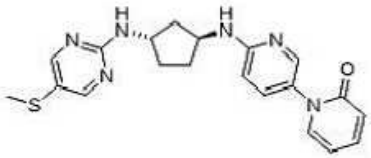
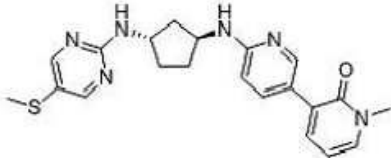
[0923] **단계 1:** 실시예 372A

[0924] DMSO(5 mL) 중 2-플루오로-4-요오도피리딘(200 mg, 0.9 mmol), 피리딘-2(1H)-온(102 mg, 1.1 mmol), CuI(17 mg, 0.09 mmol), N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민(19 mg, 0.17 mmol) 및 K₃PO₄(381 mg, 1.8 mmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 물(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 조 생성물을 수득하였다. 이를 석유 에테르:EtOAc = 5:1~1:1로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 **실시예 372A**(97 mg, 57%)를 미백색의 고체로서 수득하였다.

[0925] **단계 2:** 실시예 372

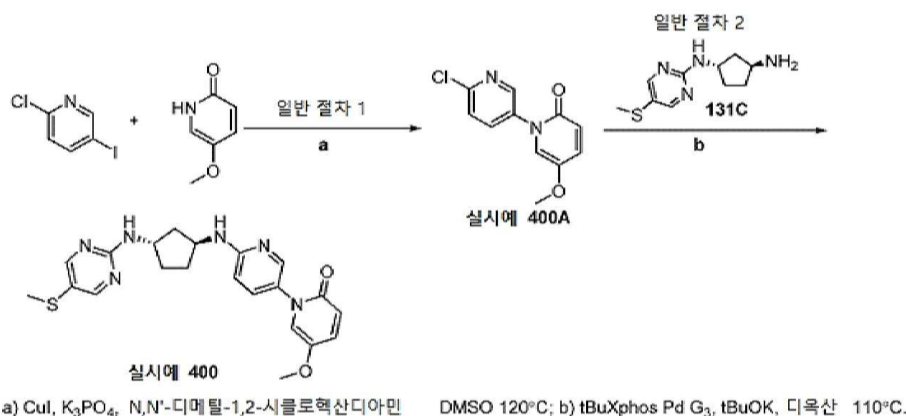
[0926] DMSO(3 mL) 중의 **실시예 372A**(50 mg, 0.19 mmol), (1S,3S)-N1-(5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 시클로펜탄-1,3-디아민 염산염(40 mg, 0.21 mmol) 및 Cs₂CO₃(185 mg, 0.57 mmol)의 혼합물을 130℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL x 5)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 **실시예 372**(10 mg, 13%)을 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 395. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H).

[0927] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	373	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ 8.42 (s, 2H), 8.11-8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99-7.96 (dd, J = 2.0 Hz, J = 2.4 Hz 1H), 7.97-7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.16-7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.68-6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 4.52-4.49 (t, J = 6.8 Hz 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H).	395
	375	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.23 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.46 - 2.25 (m, 5H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H).	409

[0928]

[0929] 반응식 54



[0930]

[0931] 일반적인 방법 1

[0932] 6'-클로로-5-메톡시-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (실시예 400A)

[0933] DMSO(5 mL) 중 화합물 2-클로로-5-요오도피리딘(191 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq), 5-메톡시피리딘-2(1H)-온(100 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq), CuI(15 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq), N,N'-디메틸-1, 2-시클로헥산디아민(23 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq) 및 K₃PO₄(339 mg, 1.6 mmol, 0.2 eq)의 혼합물을 N₂ 분위기에서 밤새 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 물(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30

mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, PE:EA = 1:1로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토 그래피로 정제하여 **400A**(60 mg, 0.23 mmol, 32%)를 미백색의 고체로서 수득하였다.

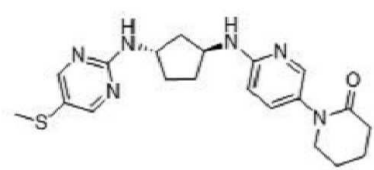
[0934] **일반적인 절차 2**

[0935] **5-메톡시-6'-((((1S,3S)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (실시예 400)**

[0936] 디옥산(5 mL) 중 **400A**(53 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq), **131C**(50 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq), tBuXphos Pd G3(18 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq) 및 tBuOK(49 mg, 0.44 mmol, 0.2 eq)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 밤새 110℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 액을 농축시키고, 분취용 TLC에 이어서 분취용 HPLC로 정제하여 **화합물 400**(50 mg, 53%, TFA 염)을 미백색의 고체로서 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 425.

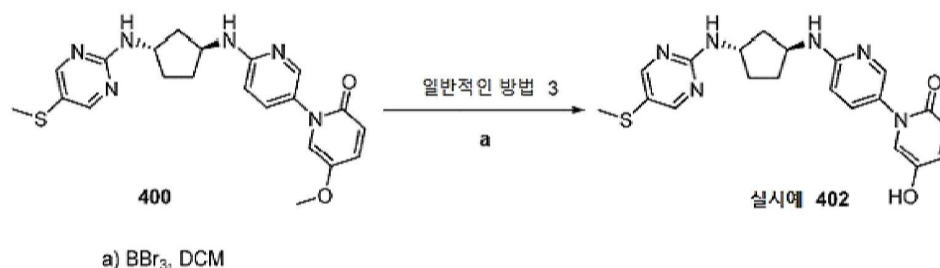
[0937] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 5H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H).

[0938] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	401	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 8.35 (s, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.47-4.43 (t, J = 14 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.67-3.64 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.53-2.50 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.40-2.28 (m, 5H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 2H).	399.4

[0939]

[0940] **반응식 55**



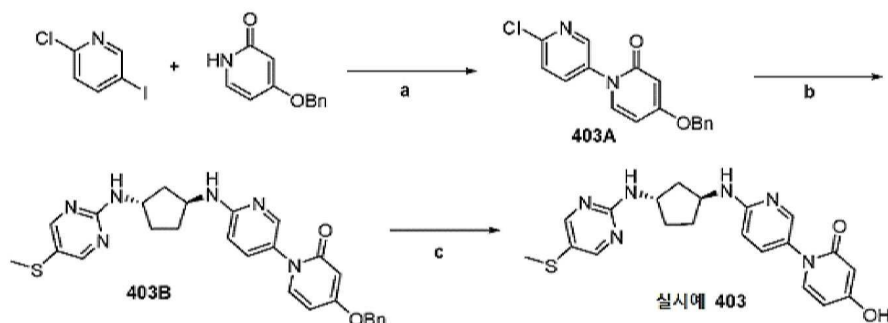
[0941]

[0942] **5-하이드록시-6'-((((1S,3S)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (실시예 402)**

[0943] DCM(10 mL) 중 **400**(50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)의 용액에 BBr₃(1 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, MeOH로 웅칭시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC에 이어서 분취용 HPLC로 정제하여 **합물 실시예 402**(50 mg, 53%, TFA 염)를 미백색의 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 5H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.79-1.73 (m,

2H). $[M+H]^+ = 411$.

[0944] 반응식 56



a) 일반적인 절차 1; b) 일반적인 절차 2; c) 일반적인 절차 3.

[0945]

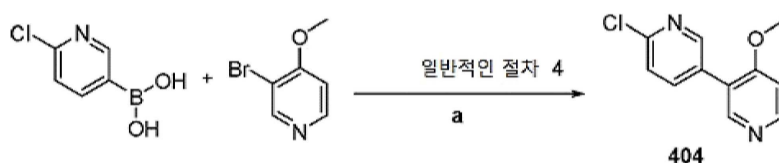
[0946] 4-하이드록시-5'-(((1S,3S)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2H-[1,2'-비피리딘]-2-온 (실시예 403)

[0947]

출발 물질 4-(벤질옥시)피리딘-2(1H)-온으로부터 일반적인 방법 1, 일반적인 방법 2 및 일반적인 방법 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.48 - 4.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 2H). $[M+H]^+ = 411.49$.

[0948]

반응식 57



a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , 디옥산 / H_2O , 105°C .

[0949]

일반적인 절차 4

[0950]

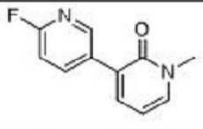
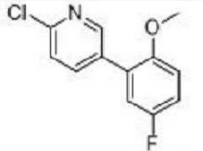
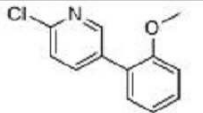
6'-클로로-4-메톡시-3,3'-비피리딘 (404)

[0951]

디옥산(8 mL) 및 물(2 mL) 중 (6-클로로피리딘-3-일)보론산(1.0 g, 6.4 mmol, 1 eq), 3-브로모-4-메톡시피리딘(1.2 g, 6.4 mmol, 1 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (468 mg, 0.64 mmol, 0.1 eq) 및 Na_2CO_3 (1.3 g, 12.8 mmol, 2 eq)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 105°C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(10 mL)로 웬칭시켰다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르: EtOAc =5:1로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 404(200 mg, 14%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

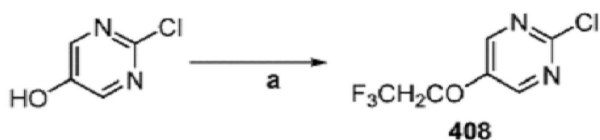
[0952]

[0953] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #
	405
	406
	407

[0954]

[0955] 반응식 58

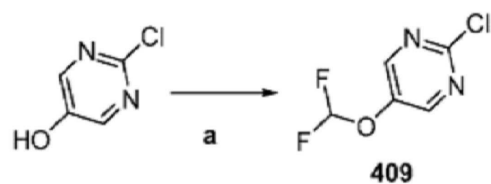


[0956] a) 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트, Cs_2CO_3 , DMF, rt

[0957] 2-클로로-5-(2, 2, 2-트리플루오로에톡시) 피리미딘 (408)

[0958] DMF(20 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-올(0.5 g, 3.8 mmol, 1.0 eq) 및 Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.6 mmol, 1.2 eq)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(0.97 g, 4.2 mmol, 1.1 eq)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, EtOAc(30 mL)와 물(80 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 수성층을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 408(0.74 g)을 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213$.

[0959] 반응식 59



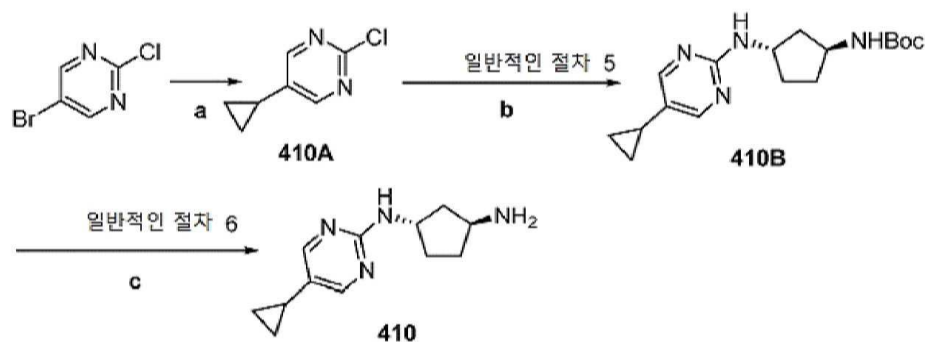
[0960] a) 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트, Cs_2CO_3 , DMF, 100°C

[0961]

[0962] 2-클로로-5-(디플루오로메톡시) 피리미딘 (409)

[0962] DMF(2000 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-올(101.6 g, 0.76 mol, 1.0 eq)의 용액을 Cs_2CO_3 (300 g, 0.92 mol, 1.2 eq)로 채운 후, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(340 g, 2.3 mol, 3.0 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 L)에 붓고 EA(3 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 409(70 g)를 얻었다.

[0963] 반응식 60



a) 시클로프로필보론산, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 디옥산, 110°C ; b) *tert*-부틸 ((1*S*,3*S*)-3-아미노시클로펜틸)카바메이트, DIPEA, DMSO, 110°C ; c) 디옥산 중 HCl, MeOH

[0964]

[0965] 2-클로로-5-시클로프로필피리미딘 (410A)

[0966] 디옥산(1.5 L) 중 5-브로모-2-클로로피리미딘(100 g, 518 mmol, 1.0 eq), 시클로프로필보론산(53 g, 616 mmol, 1.2 eq) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 g, 13.7 mmol, 0.03 eq)의 용액에 Cs_2CO_3 (250 g, 769 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고 N_2 하에 110°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트=15:1로 용리)로 정제하여 410A(55 g)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 155$.

[0967] 일반적인 절차 5

[0968] *Tert*-부틸 ((1*S*, 3*S*)-3-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 카바메이트 (410B)

[0969] DMSO(400 mL) 중 410A(40 g, 260 mmol, 1 eq) *tert*-부틸 ((1*S*,3*S*)-3-아미노시클로펜틸) 카바메이트(55 g, 275 mmol, 1.05 eq) 및 DIPEA(105 g, 814 mmol, 3.13 eq)의 혼합물을 N_2 하에 110°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(1000 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트=5:1 내지 4:1로 용리)로 정제하여 화합물 410B(55 g)를 옅은색의 고체로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319$.

[0970] 일반적인 절차 6

[0971] (1*S*, 3*S*)- N^1 -(5-시클로프로필피리미딘-2-일) 시클로펜탄-1, 3-디아민 (410C)

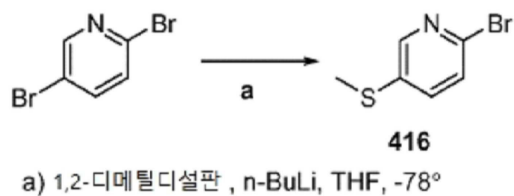
[0972] MeOH(250 mL) 중 410B(44 g, 13.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HCl(디옥산 중 4 M, 250 mL)을 적가하고 생성된 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeOH(500 mL)에 재용해시키고, 이온 교환 수지(Ambersep® 900 OH^- 형태)를 첨가하여 pH를 약 8로 조정하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 410C(44.5)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 219$.

[0973] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #
	411
	412
	413
	414
	415
	415A

[0974]

[0975] 반응식 61

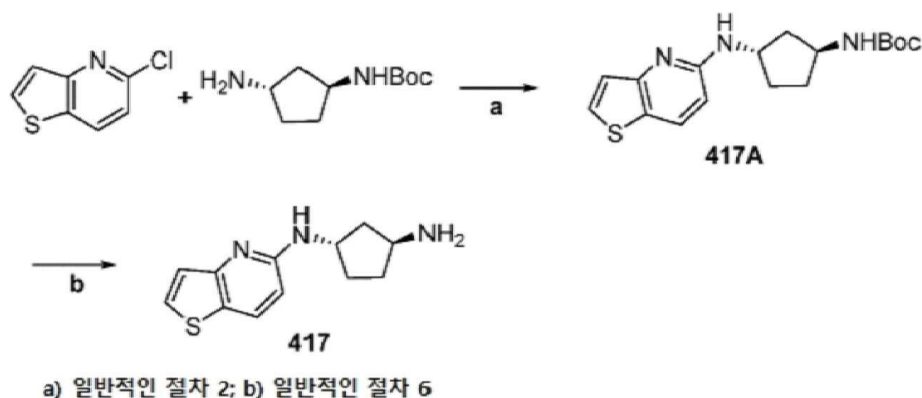


[0976]

[0977] 2-브로모-5-(메틸티오) 피리딘 (416)

[0978] THF(20 mL) 중 2,5-디브로모피리딘(1 g, 4.22 mmol, 1 eq)의 용액을 N₂ 하에 -78℃까지 냉각시켰다. 그런 다음, -78℃에서 n-BuLi(2.5 M, 1.77 mL, 4.43 mmol, 1.05 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 1,2-디메틸디설판(0.411 mL, 4.64 mmol, 1.1 eq)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 1시간 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl로 킨칭시켰다. 반응 혼합물을 EA(100 mL) 및 물(100 mL)로 추출한 다음, 염수로 세척하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE: EA = 10:1)로 정제하여 **416**(86.8 mg)을 수득하였다: ESI [M+H]⁺ = 204.1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.9, 8.3, 1.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 3H).

[0979] 반응식 62



[0980]

[0981] (1S,3S)-N1-(티에노[3,2-b] 피리딘-5-일) 시클로펜탄-1,3-디아민 (417)

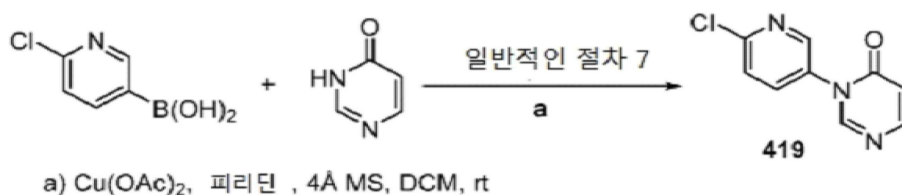
[0982] 출발 물질 5-클로로티에노[3,2-b]피리딘으로부터 일반적인 방법 2 및 일반적인 방법 6에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다.

[0983] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	418		224.3

[0984]

[0985] 반응식 63



[0986]

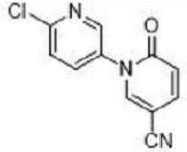
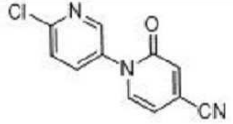
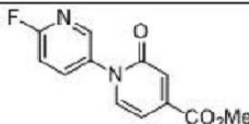
[0987] 일반적인 절차 7

[0988] 3-(6-클로로피리딘-3-일) 피리미딘-4(3H)-온 (419)

[0989] DCM(60 mL) 중 피리미딘-4(3H)-온(1.5 g, 15.61 mmol, 1.0 eq), (6-클로로피리딘-3-일) 보론산(2.9 g, 18.73 mmol, 1.2 eq), Cu (OAc)₂(7.9 g, 43.71 mmol, 2.8 eq), 피리딘(2.5 mL, 31.22 mmol, 2.0 eq) 및 4 Å의 분자체(8 g)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축시키고 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc: 1:1)으로 정제하여 실시예 419를 황색 고체로서 얻었다(170 mg, 5.3% 수율).

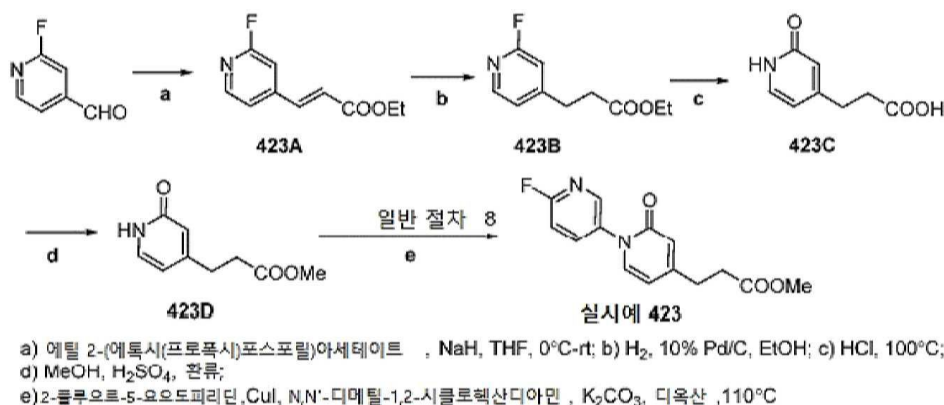
[0990] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 208.0 (M+H)⁺

[0991] 반응식 63에 기술된 절차를 이용하여, 다음 실시예를 제조하였다:

구조	실시예 #
	420
	421
	422

[0992]

[0993] 반응식 64



[0994]

[0995] 에틸 (E)-3-(2-플루오로피리딘-4-일) 아크릴레이트 (423A)

[0996]

THF(15 mL) 중 60%의 NaH(1.54 g, 38.4 mmol, 1.2 eq)의 현탁액에 THF 중 에틸 2-(에톡시(프로폭시)포스포릴)아세테이트(8.6 g, 38.4 mmol, 1.2 eq)의 용액을 N₂ 분위기 하에서 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 25분 동안 교반한 다음, DMF(15 mL) 중 2-플루오로이소니코틴알데히드(4.0 g, 32.0 mmol, 1.0 eq)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl로 0°C에서 퀀칭시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE에서 PE: EA = 1:15)로 정제하여 423A(3.0 g, 50% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LCMS: m/z 196 [M+H]⁺, rt 2.890 min. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0997]

에틸 3-(2-플루오로피리딘-4-일) 프로파노에이트 (423B)

[0998]

EtOH(20 mL) 중 423A(3.0 g, 20.5 mmol)의 용액에 10%의 Pd/C(400 mg)를 첨가하였다. 반응 시스템을 H₂로 퍼징하고 혼합물을 H₂ 분위기 하에 밤새 교반하였다. Pd/C를 여과하고 여액을 진공하에 농축시켜 423B(2.3 g, 수율 76.7%)를 얻었고, 이를 직접 사용하였다: LCMS: m/z 198.1 [M+H]⁺, rt 2.801 min. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.13 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

[0999] 3-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일) 프로판산 (423C)

[1000] 423B(1.53 g, 7.77 mmol)가 있는 100 mL 플라스크에 진한 HCl(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 100 °C까지 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온까지 냉각시키고 2 mL의 물을 첨가하였다. 고체 NaHCO₃를 소량씩 첨가하여 pH를 6까지 조정하였다. 혼합물을 CHCl₃ 중의 30%의 *i*-PrOH로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM)로 정제하여 423C(1.6 g, 수율 91%)를 얻었고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: *m/z* 167.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

[1001] 메틸 3-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일) 프로파노에이트 (423D)

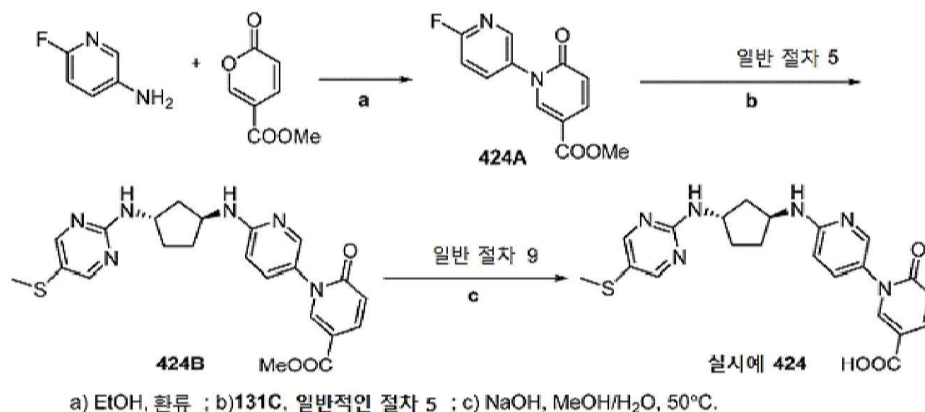
[1002] MeOH(28 mL) 중 조 423C(1.6 g)의 용액이 있는 100 mL 플라스크에 98%의 H₂SO₄(0.15 mL)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 90°C까지 가열한 다음, 실온까지 냉각시켰다. 포화 수성 NaCl를 상기 혼합물에 첨가하고, 이를 CHCl₃중의 30% *i*-PrOH로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH:DCM = 1:15)로 정제하여 생성물 423D(702 mg, 수율 55%)를 얻었다. LCMS: *m/z* 182.1 [M+H]⁺.

[1003] 일반적인 절차 8

[1004] 메틸 3-(6'-플루오로-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-4-일) 프로파노에이트 (423)

[1005] 밀봉된 튜브에 423D(100.0 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq), 2-플루오로-5-요오도피리딘(147 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq), CuI(21.0 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq), N, N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민(15.5 mg, 0.10 mmol, 0.2 eq) 및 K₂CO₃(151.0 mg, 1.10 mmol, 2.0 eq)를 첨가하였다. 디옥산(3 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 N₂로 퍼징하고 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 여과하였다. 여액을 물로 세척하고 분리하였다. 수성상을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 423(42 mg, 수율 27.6%)을 얻었다. LCMS: *m/z* 278.08 [M+H]⁺

[1006] 반응식 65



[1007]

[1008] 메틸 6'-플루오로-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카르복실레이트 (424A)

[1009] EtOH(10 mL) 중 6-플루오로피리딘-3-아민(1.1 g, 10 mmol, 1.0 eq) 및 메틸 2-옥소-2H-피란-5-카르복실레이트(1.5 g, 10 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 밤새 환류 교반한 다음, 실온까지 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 석유 에테르: EtOAc = 2:1로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 화합물 424A(440 mg, 18%)를 미백색의 고체로서 수득하였다.

[1010] 메틸 6'-(((1S,3S)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-5-카르복실레이트 (424B)

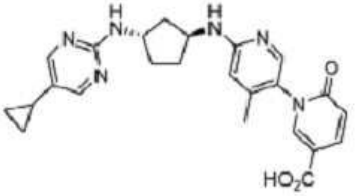
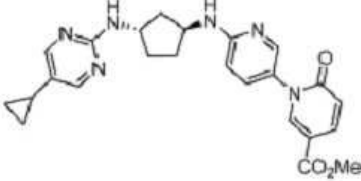
[1011] 출발 물질 131C 및 424A로부터 전술한 것과 유사한 방법으로 424B를 얻었다.

[1012] 일반적인 절차 9

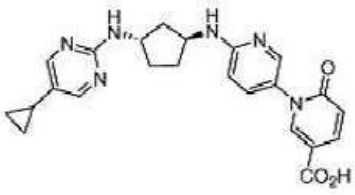
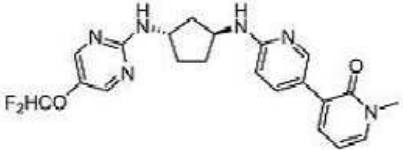
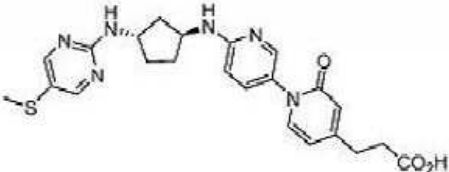
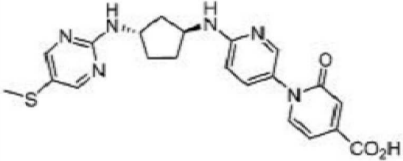
[1013] 6'-(((1S, 3S)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2-옥소-2H-[1, 3'-비피리딘]-5-카르복시산 (실시예 424)

[1014] MeOH:H₂O = 5:1(10 mL) 중 화합물 **424B**(100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOH(35 mg, 0.88 mmol, 4.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온까지 냉각시킨 후 pH=5~6까지 산성화하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고 THF(50 mL)에 재용해시켰다. 고체를 여과하고 여액을 농축시키고, EA:MeOH=5:1로 트리뷰레이션시켜 **실시예 424**(90 mg, 93%)를 연황색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.35(s, 2H), 8.25s, 1H), 8.10 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 2H).

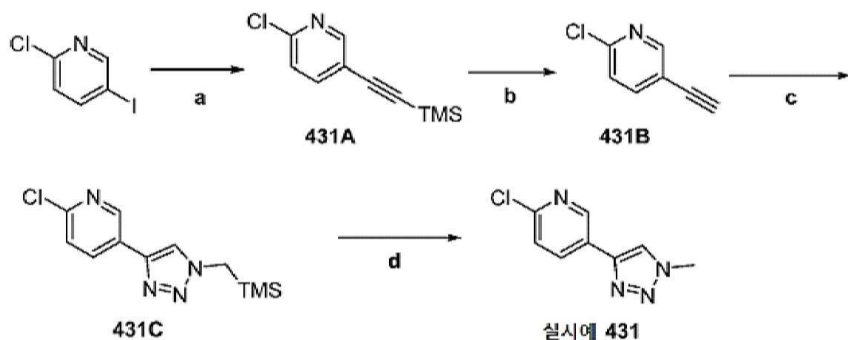
[1015] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	425	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.11 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.33- 4.27 (m, 1H), 2.50 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 5H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.78 - 0.65 (m, 2H).	447.5
	426	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.87 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.18 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H), 0.99- 0.97 (m, 2H), 0.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H).	

[1016]

	427	¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.37-8.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.10-8.06(m, 2H), 8.04-8.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.97 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.42 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.31-4.29 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.15-2.11 (t, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 3H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H).	433.4
	428	¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8.49-8.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.24-8.19 (m, 3H), 7.83- 7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.09-7.07 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.88-6.47 (m, 2H), 4.47- 4.40 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.66-3.64 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz 3H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.19- 2.07 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H).	429
	429	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.87 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 2.72 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 – 2.25 (m, 3H), 2.08 (dt, <i>J</i> = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.71 (m, 2H).	467
	430	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.378 (s, 2H), 8.12(s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73-7.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10- 7.08 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.92- 6.90 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.38-2.33 (m, 5H), 2.16-2.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.76-1.75 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H).	439

반응식 66



a) 에틸트리메틸실란, CuI, Pd(PPh₃)Cl₂, Et₃N, 120°C; b) K₂CO₃, MeOH, rt; c) (아지도메틸)트리메틸실란, CuI, Et₃N, THF, rt; d) TBAF, THF, rt;

2-클로로-5-((트리메틸실릴)에티닐) 피리딘 (431A)

트리에틸아민(35 mL) 중 2-클로로-5-요오도피리딘(5 g, 20.88 mmol, 1.0 eq)의 탈기 용액에 에틸트리메틸실란(3.2 mL, 22.97 mmol, 1.1 eq), CuI(397.7 mg, 2.09 mmol, 0.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.5 g, 2.09 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물(150 mL)을 첨가하고 시스템을 Et₂O(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 431A(6.2 g, 검은색 고체)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI+) m/z 209.9 (M+H)⁺

2-클로로-5-에티닐피리딘 (431B)

메탄올(50 mL) 중 431A(조물질, 20.88 mmol, 1.0 eq) 및 K₂CO₃(2.9 g, 20.88 mmol, 1.0 eq)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거한 후, DCM(150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc = 10:1)으로 정제하여 화합물 432B를 황색 고체로서 수득하였다(1.0 g, 2단계에서 34.8% 수율). MS (ESI+) m/z 138.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H).

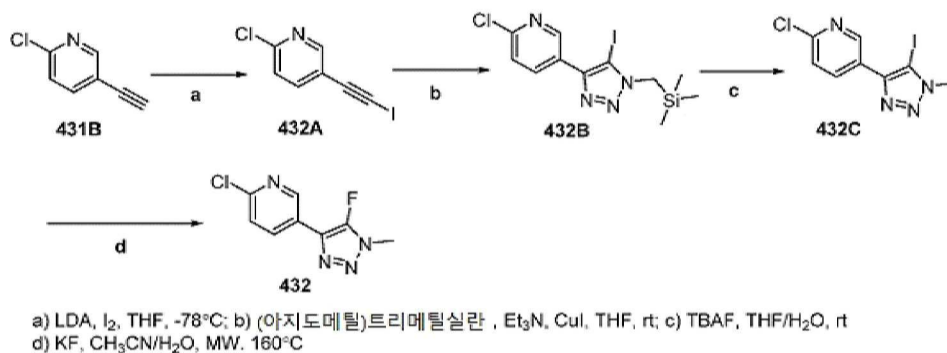
2-클로로-5-(1-((트리메틸실릴)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일) 피리딘 (431C)

THF(10 mL) 중 431B(345 mg, 2.54 mmol, 1.0 eq), (아지도메틸)트리메틸실란(327 mg, 2.54 mmol, 1.0 eq), CuI(48 mg, 0.25 mmol, 0.1 eq), NEt₃(513 mg, 5.08 mmol, 2.0 eq)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켜 431C(673 mg)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

2-클로로-5-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일) 피리딘 (431)

THF(10 mL) 중 431C의 용액에 TBAF(0.80 g, 3.0 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=1:1)로 정제하여 431(150 mg)을 수득하였다.

[1027] 반응식 67



[1028]

[1029] 2-클로로-5-(요오도에틸닐) 피리딘 (432A)

[1030] LDA(4.4 mL, 8.73 mmol, 1.2 eq)를 질소 하에 -78°C에서 THF(15 mL) 중 **431B**(1.0 g, 7.27 mmol, 1.0 eq)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, THF(10 mL) 중 요오드(2.0 g, 8.00 mmol, 1.1 eq)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온까지 서서히 가온시키고, 추가로 5시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액(25 mL)을 첨가하여 퀀칭시켰다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc(50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂S₂O₃(25 mLx2) 및 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc: 20:1)으로 정제하여 **432A**를 황색 고체로서 수득하였다(1.56 g, 82.1% 수율). MS (ESI⁺) m/z 263.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

[1031]

[1032] 2-클로로-5-(5-요오도-1-((트리메틸실릴)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일) 피리딘 (432B)

[1032] CuI(108.4 mg, 5.69 mmol, 1.0 eq) 및 Et₃N(1.6 mL, 11.39 mmol, 2.0 eq)을 질소 하에 실온에서 1시간 동안 THF(60 mL) 중에서 교반하였다. THF(20 mL) 중 **432A**(1.5 g, 5.69 mmol, 1.0 eq) 및 (아지도메틸)트리메틸실란(735.8 mg, 5.69 mmol, 1.0 eq)의 용액을 상기 촉매 용액에 단일 부분으로 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 10%의 염화암모늄 용액(15 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물(30 mL) 및 EtOAc(8 mL)로 세척하여 **432B**를 황색 고체로서 수득하고(1.6 g, 72.7% 수율), 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 0.00 (s, 9H). MS (ESI⁺) m/z 393.0 (M+H)⁺

[1033]

[1034] 2-클로로-5-(5-요오도-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일) 피리딘 (432C)

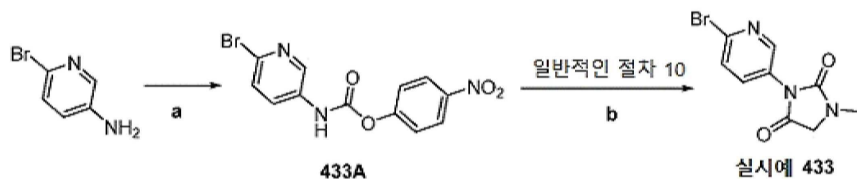
[1034] THF(70 mL) 중 **432B**(1.6 g, 4.07 mmol, 1.0 eq)의 용액에 물(0.15 mL, 8.15 mmol, 2.0 eq)을 첨가한 다음, TBAF(4.9 mL, 4.89 mmol, 1.2 eq)를 0°C에서 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하고 물(100 mL)에 붓고, 이를 DCM(300 mL)으로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc: DCM: 2:1:1)으로 정제하여 **432B**를 황색 고체로서 얻었다(810 mg, 62.3% 수율). MS (ESI⁺) m/z 320.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

[1035]

[1036] 2-클로로-5-(5-플루오로-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일) 피리딘 (432)

[1036] 아세트니트릴/물(14 mL, 1:1) 중 **406B**(800 mg, 2.50 mmol, 1.0 eq) 및 KF(1.5 g, 25.00 mmol, 10.0 eq)의 현탁액을 극초단파 반응기에서 160°C에서 20분 동안 반응시켰다. 감압 하에 증발시킨 후, 잔류물을 DCM(300 mL)으로 용해시키고 여과하였다. 여액을 농축시키고, 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc: DCM: 2:1:1)으로 정제하여 **실시예 432**를 황색 고체로서 수득하였다(220 mg, 41.4% 수율). MS (ESI⁺) m/z 213.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

[1037] 반응식 68



a) 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트, CH_3CN ; b) 메틸 2-(메틸아미노)아세테이트 염산염, DIPEA, CH_3CN

[1038]

[1039]

4-니트로페닐 (6-브로모피리딘-3-일) 카바메이트 (433A)

[1040]

아세트니트릴(20 mL) 중 6-브로모피리딘-3-아민(600 mg, 3.47 mmol, 1.0 eq)의 용액에 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트(768.9 mg, 3.81 mmol, 4 mL)의 아세트니트릴 중, 1.1 eq)를 적가하고, 시스템 온도를 40℃ 미만으로 유지시켰다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 30분 동안 계속 교반하였고, 황색 침전물이 관찰되었다. 침전물을 여과하고, 아세트니트릴(2 mL)로 세척하여 **433A**를 황색 고체(1.1 g, 약 50%의 순도)로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1041]

일반적인 절차 10

[1042]

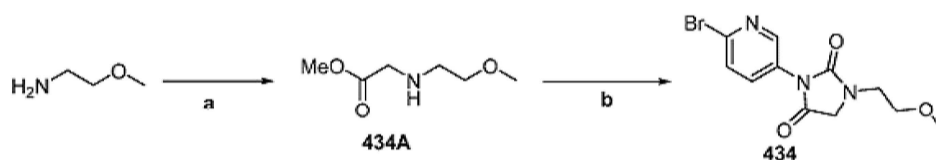
3-(6-브로모피리딘-3-일)-1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (실시예 433)

[1043]

아세트니트릴(15 mL) 중 메틸 2-(메틸아미노)아세테이트 염산염(454.1 mg, 3.25 mmol, 1.0 eq) 및 DIPEA(1.7 mL, 9.76 mmol, 3.0 eq)의 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. **433A**(1.1 g, 3.25 mmol, 1.0 eq)를 첨가하고, 생성된 시스템을 실온에서 10분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래시 컬럼(석유에테르: EtOAc: 1:1)으로 정제하여 화합물 **실시예 433**을 황색 오일(510 mg, 2단계에 의해 54.6% 수율)로서 수득하였다. MS (ESI+) m/z 270.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 - 8.52 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.00 (s, 3H).

[1044]

반응식 69



a) 메틸 2-브로모아세테이트, TEA, THF rt; b) **433A**, 일반적인 절차 10

[1045]

[1046]

메틸 (2-메톡시에틸) 글리시네이트 (434A)

[1047]

THF(40 mL) 중 2-메톡시에탄-1-아민(2.9 mL, 33.36 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Et_3N (9.3 mL, 66.90 mmol, 2.0 eq)을 적가한 다음, 메틸 2-브로모아세테이트(2.8 mL, 29.58 mmol, 0.9 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA로 희석한 다음, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(DCM: MeOH = 20:1)로 정제하여 **434A**(830 mg)를 무색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.62 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

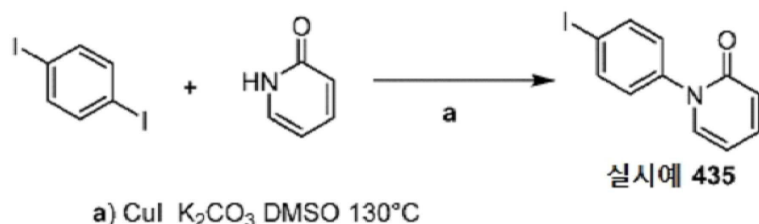
[1048]

3-(6-브로모피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸) 이미다졸리딘-2, 4-디온 (실시예 434)

[1049]

출발 물질 **434A** 및 **433A**로부터 상기 기술된 것과 유사한 방법으로 실시예 **434**를 황색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 314.3.

[1050] 반응식 70

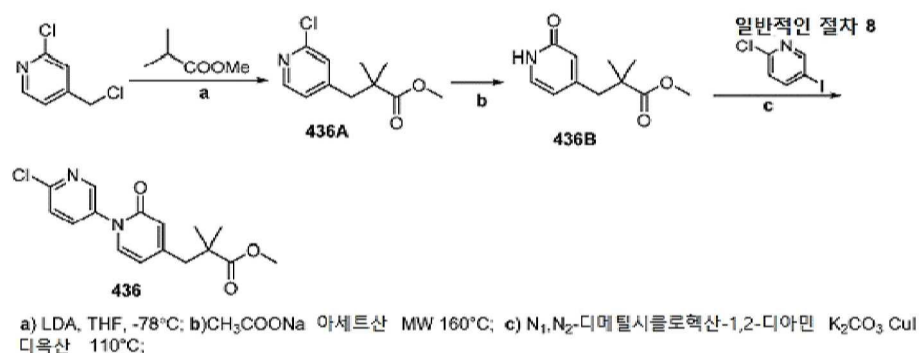


[1051]

[1052] 1-(4-요오도페닐) 피리딘-2(1H)-온 (435)

[1053] DMSO(10 mL) 중 1,4-디요오도벤젠(1.0 g, 3.0 mmol, 1.0 eq), 피리딘-2(1H)-온(288 mg, 3 mmol, 1.0 eq), CuI(58 mg, 0.3 mmol, 0.1 eq) 및 K₂CO₃(828 mg, 6 mmol, 2.0 eq)의 용액을 N₂하에 130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하였다. 유기 혼합물을 물 및 염수로 차례로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 10:1 내지 EA)로 정제하여 200 mg의 **실시예 435**를 백색 고체로서 수득하였다. ESI (M+H)⁺ = 298.09

[1054] 반응식 71



[1055]

[1056] 메틸 3-(2-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸프로파노에이트 (436A)

[1057] THF(25 mL) 중 메틸 이소부티레이트(3.3 g, 32.0 mmol, 2.08 eq)의 용액을 -78°C에서 N₂ 분위기 하에 15분에 걸쳐 THF(50 mL) 중 LDA(17 mL, 34.0 mmol, 2.2 eq)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 45분 동안 교반한 다음, THF(6 mL) 중 2-클로로-4-(클로로메틸)피리딘(2.5 g, 15.4 mmol, 1.0 eq)의 용액으로 5분에 걸쳐 처리하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 1.0 N의 수성 염산을 상기 용액(50 mL)에 적가하여 반응을 퀀칭시켰다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **436A**(3.2 g)를 황색 오일로서 제공하였다: LCMS: m/z 228.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 - 8.21 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

[1058] 메틸 2,2-디메틸-3-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일) 프로파노에이트 (436B)

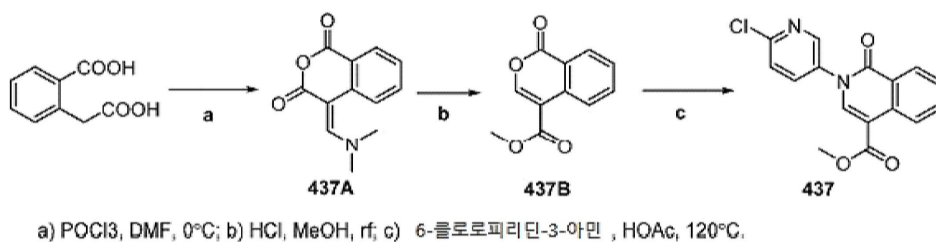
[1059] 아세트산(5.3 mL) 중 **436A**(1.2 g, 5.3 mmol, 1.0 eq), 아세트산나트륨(868 mg, 10.6 mmol, 2.0 eq)의 용액을 극초단파 반응기에서 160°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물에 부었다. 수성상을 DCM 중 15%의 이소프로판올로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(DCM: MeOH = 20:1)로 정제하여 **436B**(330 mg)를 백색 고체로서 수득하였다: ESI [M+H]⁺ = 210.24.

[1060] 일반적인 절차 11

[1061] 메틸 3-(6'-클로로-2-옥소-2H-[1,3'-비피리딘]-4-일)-2,2-디메틸프로파노에이트 (436C)

[1062] 디옥산(8 mL) 중 436B(330 mg, 1.58 mmol, 1.0 eq), 2-클로로-5-요오도피리딘(567 mg, 2.37 mmol, 1.5 eq), N₁,N₂-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(44.8 mg, 0.316 mmol, 0.2 eq), CuI(60 mg, 0.316 mmol, 0.2 eq) 및 K₃CO₃(436 mg, 3.16 mmol, 2.0 eq)의 현탁액을 N₂ 하에 밤새 110℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE: EtOAc = 3:1 내지 PE: EtOAc = 1:1)로 정제하여 436C(350 mg)를 황색 오일로서 수득하였다: ESI [M+H]⁺ =321.77.

[1063] 반응식 72



[1064]

[1065] (E)-4-((디메틸아미노) 메틸렌) 이소크로만-1, 3-디온 (437A)

[1066] 0℃에서 DMF(100 mL) 중 2-(카르복시메틸)벤조산(10 g, 50 mmol, 1.0 eq)의 용액에 포스포릴 클로라이드(10 mL, 107 mmol, 2.1 eq)를 교반하면서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 얼음물에 부었다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 437A를 황색 고체로서 수득하였다(10 g).

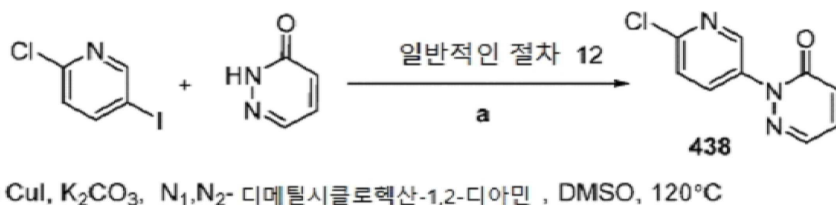
[1067] 메틸 1-옥소-1H-이소크로만-4-카르복실레이트 (437B)

[1068] 건조 염화수소 기체를 실온에서 2시간 동안 메탄올(180 mL) 중 437A(6.2 g, 0.03 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 통과시켰다. 용액을 환류 하에 2시간 동안 가열한 다음 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석한 다음, DCM(20 mLx3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1)로 정제하여 437B(1.9 g)를 수득하였다.

[1069] 메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일)-1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-4-카르복실레이트 (실시예 437)

[1070] AcOH(15 mL) 중 437B(0.83 g, 0.41 mmol, 1.0 eq) 및 6-클로로피리딘-3-아민(0.53 g, 0.41 mmol, 1.0 eq)의 용액을 120℃까지 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 시스템을 실온까지 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=10:1)로 정제하여 실시예 437(400 mg)을 수득하였다.

[1071] 반응식 73



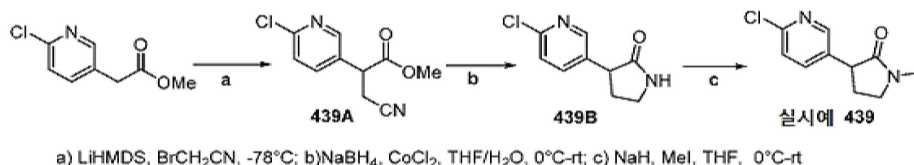
[1072]

[1073] 일반적인 절차 12

[1074] 2-(6-클로로피리딘-3-일) 피리다진-3(2H)-온 (438)

[1075] DMSO(25 mL) 중 2-클로로-5-요오도피리딘(5.95 g, 25 mmol, 1.0 eq), 피리다진-3(2H)-온(2.52 g, 26.3 mmol, 1.05 eq), CuI(475 mg, 2.5 mmol, 0.1 eq), 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민(534 mg, 3.76 mmol, 0.15 eq) 및 K₂CO₃(6.9 g, 50 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 밤새 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 여액을 물로 희석한 다음, EA(200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 PE:EA= 5:1~1:1로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 438(3.6 g, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다.

반응식 74



메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일)-3-시아노프로파노에이트 (439A)

THF(30 mL) 중 메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일) 아세테이트(3.0 g, 16.2 mmol, 1.0 eq)의 차가운(-78°C) 용액에 LiHMDS(24.24 mL, 24.24 mmol, 1.5 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 2-브로모아세토니트릴(1.7 mL, 24.24 mmol, 1.5 eq)을 -78°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 추가 2시간 동안 교반한 후 물로 킨칭시켰다. 반응 혼합물을 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 2:1)로 정제하여 439A(1.46 g)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI (M+H)⁺ = 225.3

3-(6-클로로피리딘-3-일) 피롤리딘-2-온 (439B)

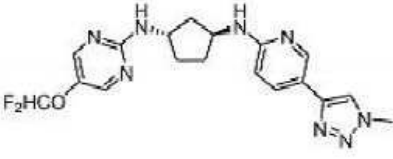
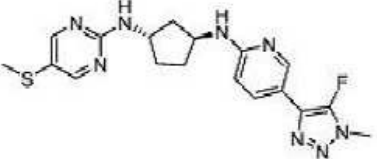
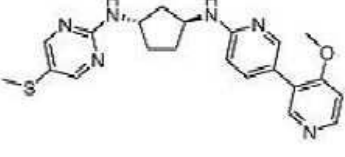
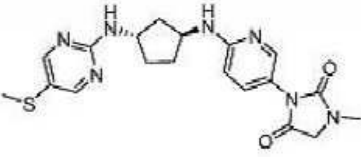
THF/물(6 mL/3 mL) 중 439A(700 mg, 3.1 mmol, 1.0 eq) 및 CoCl₂(370 mg, 1.56 mmol, 0.5 eq)의 차가운(0°C) 용액에 NaBH₄(590 mg, 15.6 mmol, 5.0 eq)를 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 온도가 실온까지 가온되도록 하였다. 이어서, 반응을 포화 NH₄Cl로 킨칭시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE: EA = 1:1)로 정제하여 439B(360 mg)를 백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 2.66 (ddd, J = 13.5, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 1H). ESI (M+H)⁺ = 197.2.

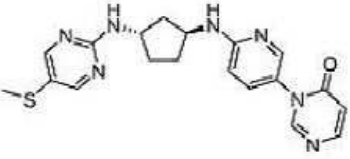
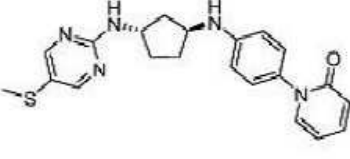
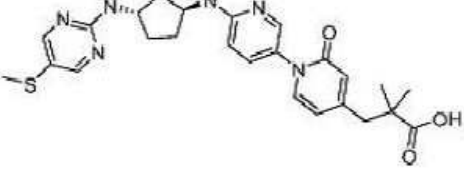
3-(6-클로로피리딘-3-일)-1-메틸피롤리딘-2-온 (실시예 439)

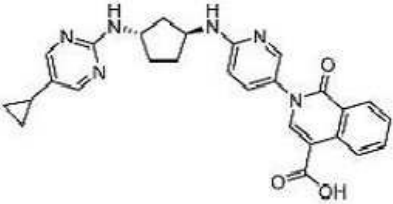
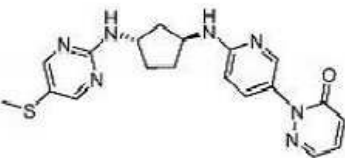
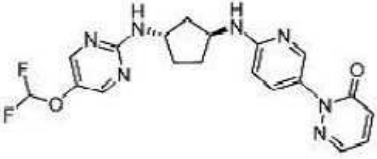
THF(10 mL) 중 439B(210 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq)의 차가운(0°C) 용액에 60%의 NaH(64 mg, 1.6 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 후, THF(0.5 mL) 중 요오도메탄(0.053 mL, 0.8 mmol, 0.8 eq)을 적가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 추가로 2시간 동안 계속 교반하고 포화 NH₄Cl로 킨칭시켰다. 시스템을 분배시키고 분리한 다음, 수성상을 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 1:4)로 정제하여 실시예 439(80 mg)를 갈색 오일로서 수득하였다. ESI (M+H)⁺ = 211.2

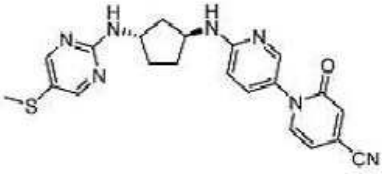
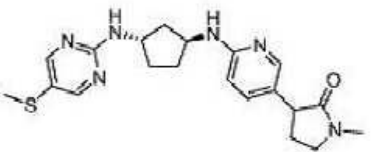
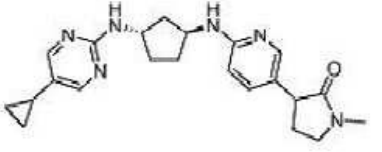
위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

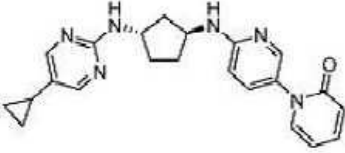
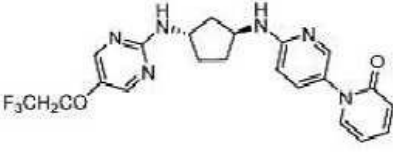
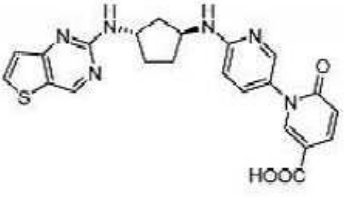
구조	실시예#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	440	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).	383

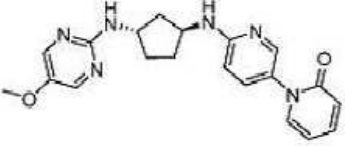
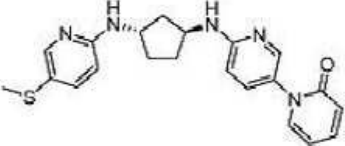
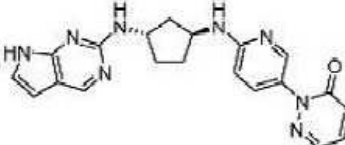
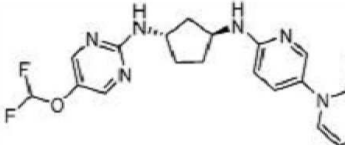
		2.28-2.24 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H).	
	441	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H).	403.1
	442	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (s, 2H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.51 (m, 1H), 4.19 - 4.32 (m, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 2.25 - 2.47 (m, 5H), 2.10 - 2.22 (m, 2H), 1.68 - 1.83 (m, 2H).	401
	443	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.36-8.28 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H).	409
	444	¹ H NMR (METHANOL- <i>d</i> ₄) δ: 8.32 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.08 (s, 2H).	414

		3.02 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 - 2.31 (m, 2H), 1.93 - 2.07 (m, 2H), 1.52 - 1.67 (m, 2H)	
	445	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 - 8.47 (m, 3H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 1H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 2.27 - 2.47 (m, 5H), 2.06 - 2.22 (m, 2H), 1.68 - 1.85 (m, 2H)	396
	446	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, <i>J</i> = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 2H).	394.5
	447	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).	495

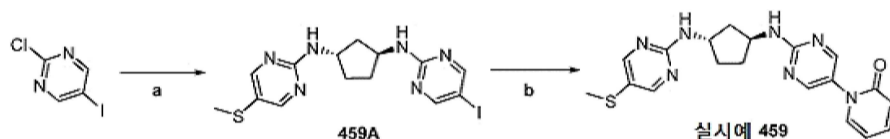
	448	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12.87 (s, 1H), 8.87-8.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.58-6.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.93-1.66 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H).	483.3
	449	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.42 – 8.31 (m, 3H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 4.47 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 1H), 2.50 – 2.24 (m, 2H), 2.22 – 2.04 (m, 1H), 1.86 – 1.64 (m, 1H).	395.5
	450	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.16-8.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.87-6.50 (m, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H).	416.5

	451 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H).	
	452 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.82 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.75 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.93 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 5H), 2.18-2.02 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 2H).	399.3
	453 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 2H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.63	

		- 1.50 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 2H), 0.65 - 0.55 (m, 2H).	
	454	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.07 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.46-6.45 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H).	389.2
	455	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8.14 (s, 2H), 7.93 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.46 (dt, J = 1.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.531 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.36-4.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H).	447.1
	456	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.84 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.39-4.366 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H).	449.4

	457	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (td, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H).	379.4
	458	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 2H), 6.47 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 8.0, 5.0 Hz, 2H), 4.30 (dp, <i>J</i> = 25.7, 6.4 Hz, 2H), 2.32 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.99 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 2H).	394.4
	458A	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.30–4.28 (m, 1H), 4.26–4.25 (m, 1H), 2.21–2.18 (m, 2H), 1.97–	389
		1.93 (m, 2H), 1.54–1.52 (m, 2H).	
	458B	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.48 – 6.44 (m, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 2.33 – 2.16 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H).	415.2

반응식 75



a) 131C, 일반적인 절차 5; b) 피리딘-2(1H)-온, 일반적인 절차 1.

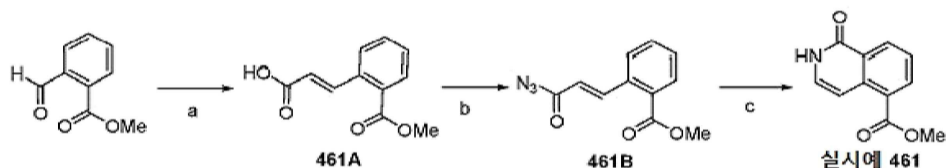
1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노) 피리미딘-5-일) 피리딘-2(1H)-온 (실시예 459)

출발 물질 2-클로로-5-요오도피리미딘으로부터 일반적인 방법 5 및 일반적인 방법 1에 기술된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 8.34 (s, 2H), 7.63-7.59(m, 2H), 6.63-6.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 2.40-2.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.08-2.05 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H).

위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	^1H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	460	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.04 (dd, $J = 3.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 2.26 (td, $J = 10.3, 4.6$ Hz, 2H), 2.01 (dt, $J = 11.3, 5.5$ Hz, 2H), 1.75 (td, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H).	391.3

반응식 76



a) 말론산, 모르폴린, 피리딘, 100°C; b) DPPA, Et₃N, 톨루엔, rt; c) 디에틸 말레이트, 80-240°C.

(E)-3-(2-(메톡시카르보닐) 페닐) 아크릴산 (461A)

메틸 2-포르밀벤조에이트(2.5 g, 15.23 mmol, 1.0 eq), 말론산(1.8 g, 17.67 mmol, 및 1.16 eq), 모르폴린(0.15 mL) 및 피리딘(4 mL)의 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 생성된 용액을 설페팅(50 g) 및 35%의 수성 HCl(25 mL)의 혼합물에 부었다. 침전물을 여과하고, 물(25 mLx2)로 세척하였다. 이어서, 백색 고체를 메탄올로부터 재결정화하여 461A(2.0 g, 63.7% 수율)를 수득하였다: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

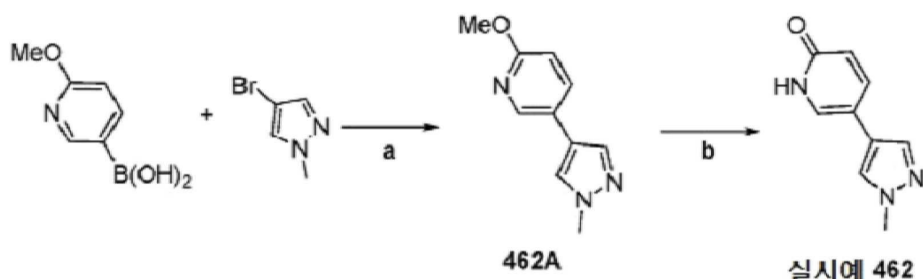
(E)-메틸 2-(3-아지도-3-옥소프로프-1-엔-1-일) 벤조에이트 (461B)

[1097] 톨루엔(15 mL) 중 **461A**(1.2 g, 5.82 mmol, 1.0 eq) 및 Et₃N(1.6 mL 11.64 mmol, 2.0 eq)의 용액에 DPPA(1.2 mL, 5.53 mmol, 0.95 eq)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 용액을 농축시키고 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc = 10:1)으로 정제하여 **461B**를 백색 고체로서 수득하였다(1.0 g, 74.6% 수율): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

[1098] 메틸 1-옥소-1, 2-디하이드로이소퀴놀린-5-카르복실레이트 (**461**)

[1099] 디페닐메탄(3 mL) 중 **461B**(500 mg, 2.16 mmol, 1.0 eq)의 용액을 질소 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 240℃에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc: 2:1)으로 정제하여 조 생성물을 수득하고, 분취용 HPLC에 의해 추가로 정제하여 **실시예 461**을 백색 고체로서 수득하였다(30 mg, 6.8% 수율): MS (ESI+) *m/z* 204.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.51 (br. s., 1H), 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.46 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).

[1100] 반응식 77



a) Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃, 디옥산 /H₂O, 110℃; b) HBr, EtOH, 80℃.

[1101]

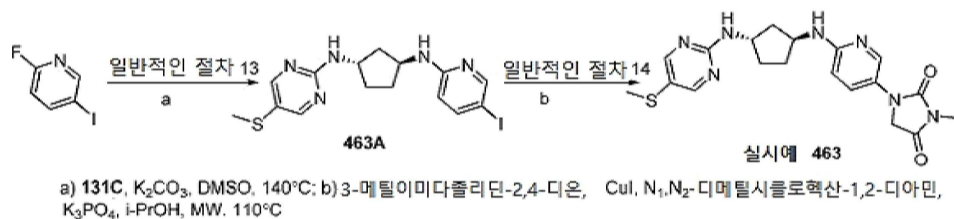
[1102] 2-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 피리딘 (**462A**)

[1103] 디옥산/물(40 mL/10 mL) 중 (6-메톡시피리딘-3-일)보론산(820 mg, 5.4 mmol, 1.0 eq), 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸(1.04 g, 6.4 mmol, 1.2 eq), Pd(dppf)Cl₂(392.3 mg, 0.54 mmol, 0.1 eq) 및 Cs₂CO₃(3.5 g, 10.8 mmol, 2.0 eq)의 현탁액을 N₂ 하에 16시간 동안 110℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(DCM: MeOH = 20:1)로 정제하여 **462A**(662.4 mg)를 황색 고체로서 수득하였다: ESI (M+H)⁺ = 190.1.

[1104] 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일) 피리딘-2(1H)-온 (**실시예 462**)

[1105] EtOH(0.5 mL) 중 **462A**(200 mg, 1.1 mmol)의 용액에 HBr 용액(H₂O 중 40%, 2.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 수성 NH₃를 적가하여 염기화시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고 조 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM: MeOH: NH₄OH) = 10:1:0.1)로 정제하여 **실시예 462**(120 mg)를 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 21.7, 9.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 176.1.

반응식 78.



일반적인 방법 13

(1*S*, 3*S*)- N^1 -(5-요오도피리딘-2-일)- N^3 -(5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 시클로펜탄-1, 3-디아민 (463A)

DMSO(5 mL) 중 **131C**(150 mg, 0.669 mmol, 1.0 eq), 2-플루오로-5-요오도피리딘(178.9 mg, 0.802 mmol, 1.2 eq) 및 K_2CO_3 (277.2 mg, 2.006 mmol, 3.0 eq)의 현탁액을 140°C에서 N_2 하에 16.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)로 정제하여 **463A**(125.5 mg)를 수득하였다. ESI (M+H)⁺ = 428.1.

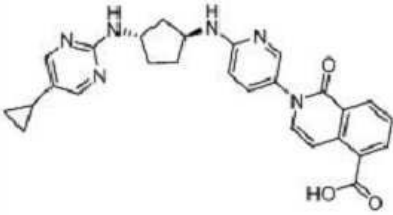
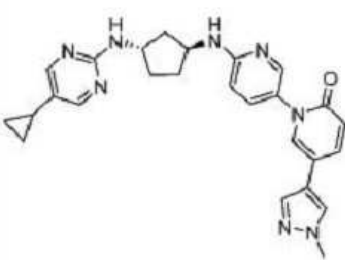
일반적인 방법 14

3-메틸-1-(6-(((1*S*, 3*S*)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노) 피리딘-3-일) 이미다졸리딘-2, 4-디온 (463)

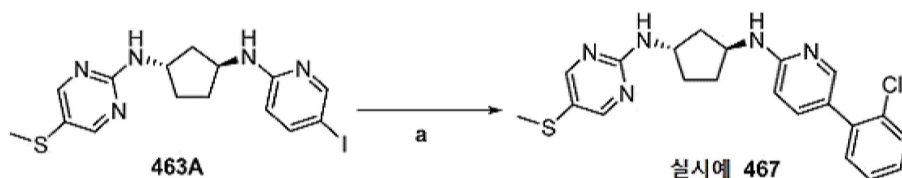
i-PrOH (3 mL) 중 **463A**(65.5 mg, 0.153 mmol, 1.0 eq), 3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온(35.0 mg, 0.307 mmol, 2.0 eq), N_1, N_2 -디메틸시클로헥산-1, 2-디아민(10.9 mg, 0.077 mmol, 0.5 eq), CuI(14.6 mg, 0.077 mmol, 0.5 eq) 및 K_3PO_4 (97.6 mg, 0.460 mmol, 3.0 eq)의 현탁액을 N_2 로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 극초단파 조사 하에 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(DCM: MeOH = 20:1)로 정제하여 **실시예 463**(20 mg)을 백색 분말로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, TFA- d_4) δ 8.8 (brs, 2H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.56-4.39 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.62 - 2.49 (m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H). ESI (M+H)⁺ = 414.3.

위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예#	^1H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	464	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.58 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H).	407.5

	465	¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13.34 (br. s., 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.99 - 8.11 (m, 3H), 7.46 - 7.70 (m, 4H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.48 (m, 2H), 2.06 - 2.25 (m, 2H), 1.84 - 2.02 (m, 2H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.42 - 1.60 (m, 2H), 0.78 - 0.92 (m, 2H), 0.54 - 0.68 (m, 2H)
	466	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 2.21 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 1.86 (t, <i>J</i> = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.76 - 0.62 (m, 2H).

[1116] 반응식 79



a) (2-클로로페닐)보론산, 일반적인 절차 4

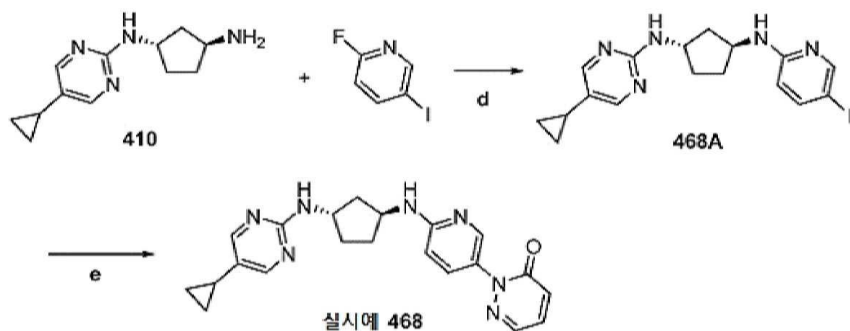
[1117]

[1118] (1*S*, 3*S*)-*N*¹-(5-(2-클로로페닐) 피리딘-2-일)-*N*³-(5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 시클로펜탄-1, 3-디아민 (실시예 467)

[1119]

출발 물질 **463A** 및 (2-클로로페닐)보론산으로부터 일반적인 방법 4에 기술된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.20 (s, 1H), 8.53(brs, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.95 (dd, *J* = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 2H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.24 (brs, 1H), 2.52 - 2.29 (m, 5H), 2.20 (ddt, *J* = 20.7, 13.8, 7.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 1H). ESI (M+H)⁺ = 412.3.

[1120] 반응식 80



d) 일반적인 방법 6 ;

e) 피리다진-3(2H)-온, CuI, (1S,2S)-N¹,N²-디메틸시클로헥산-1,2-디아민, K₂CO₃, DMSO, 135°C

[1121]

[1122] (1S, 3S)-N¹-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)-N³-(5-요오도피리딘-2-일) 시클로펜탄-1, 3-디아민 (468A)

[1123]

출발 물질 425C(44.5 g, 208.7 mmol, 1.0 eq)로부터 전술한 것과 유사한 방법으로 425D(24.7 g)를 담색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+H]⁺ = 422.

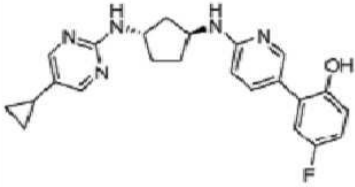
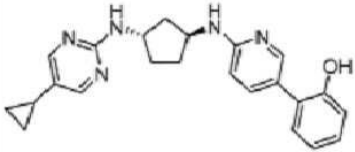
[1124]

2-(6-(((1S, 3S)-3-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜탄) 아미노) 피리딘-3-일) 피리다진-3(2H)-온 (실시예 468)

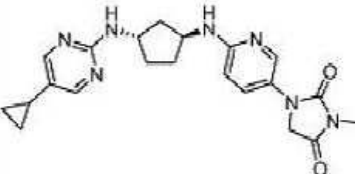
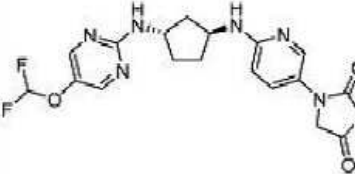
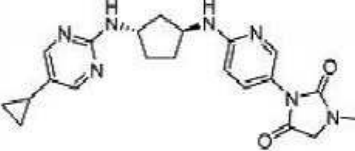
[1125]

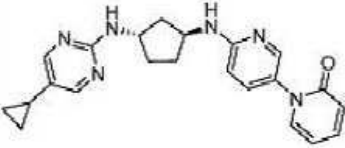
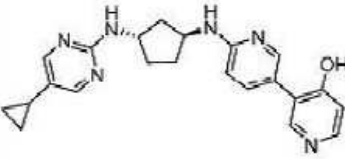
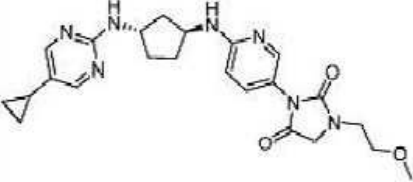
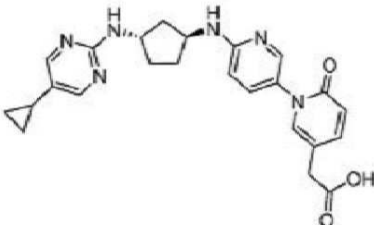
DMSO(150mL) 중 468A(18.7 g, 44.4 mmol, 1.0 eq), 피리다진-3(2H)-온(8.53 g, 88.8 mmol, 2.0 eq), (1S, 2S)-N¹,N²-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(1.26 g, 8.88 mmol, 0.2 eq) 및 CuI(0.85 g, 4.44 mmol, 0.1 eq)의 용액에 K₂CO₃(18.5 g, 133.2 mmol, 3.0 eq)을 첨가하고, 생성된 시스템을 N₂ 하에서 12시간 동안 135°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(1 L)에 붓고, 에틸 아세테이트(150 mL x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 에틸 아세테이트상을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH = 100:1 내지 50:1로 용리)로 정제하여 실시예 468(25.3 g)을 연황색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 8.02 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.66 - 0.54 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 390.

[1126] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

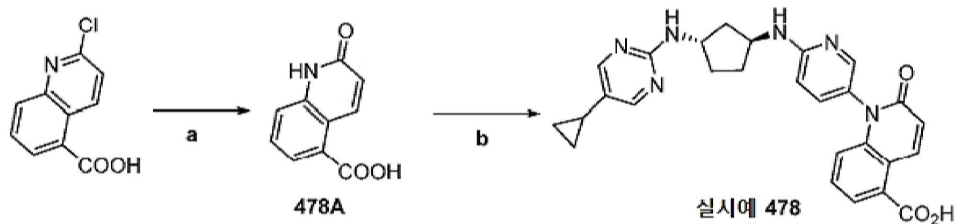
구조	실시예#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	469	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.8 Hz, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.24 (m, 2H), 2.37 – 2.15 (m, 3H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.75 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.60 (dd, <i>J</i> = 12.7, 8.8 Hz, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H), 0.60 (dt, <i>J</i> = 6.2, 4.7 Hz, 2H).	406.3
	470	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H),	388.3

[1127]

		5.14 (s, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.58 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H).	
	471	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 10.2, 5.3 Hz, 2H), 1.72 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 0.92 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.0 Hz, 2H), 0.59 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H).	408.4
	472	¹ H NMR (400 MHz, TFA-d) δ 8.47 (t, <i>J</i> = 103.6 Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.61 (t, <i>J</i> = 70.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 2H).	434.3
	473	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.75 (ddd, <i>J</i> = 17.0, 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H).	408.4

		0.90 (ddd, $J = 12.8, 7.4, 4.1$ Hz, 2H), 0.63 – 0.58 (m, 2H).	
	474	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.00-1.97 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 2H) 0.68-0.64 (m, 2H).	389
	475	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39-8.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 4H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.09-7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.61-6.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H).	301
	476	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.50 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.50 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 1.84 (tt, $J = 8.5, 5.2$ Hz,	452.5
		1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.05 – 0.93 (m, 2H), 0.77 – 0.60 (m, 2H).	
	477	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.15 (s, 2H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.79-7.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.54-7.53 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.96-6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.63-6.60 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H).	447.4

[1128] 반응식 74



a) AcOH, H₂O, 130°C; b) CuI, K₂CO₃, 퀴놀린-8-올, DMSO, 120°C, MW.

[1129]

[1130] 2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-5-카르복시산 (478A)

[1131] AcOH(5 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 2-클로로퀴놀린-5-카르복시산(300 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq)의 현탁액을 130°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 0°C까지 냉각시키고 0.5시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 진공에서 건조시켜 478A(250 mg)를 얻었다.

[1132] 1-(6-(((1S, 3S)-3-((5-시클로프로필피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노) 피리딘-3-일)-2-옥소-1, 2-디하이드로퀴놀린-5-카르복시산 (실시예 478)

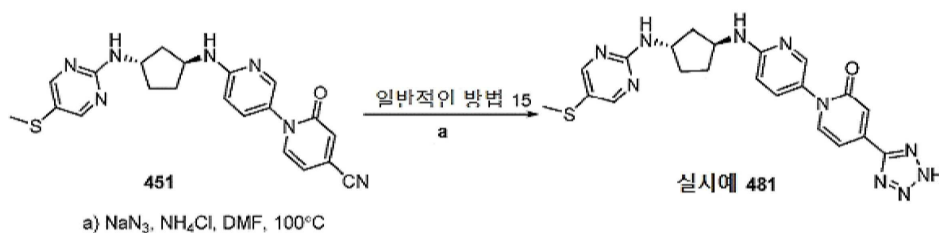
[1133] DMSO(3mL) 중 478A(18 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq), (1S,3S)-N1-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)-N3-(5-요오도피리딘-2-일) 시클로펜탄-1,3-디아민(40 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq), 퀴놀린-8-올(3 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq), CuI(4 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq), K₂CO₃(20 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq)의 현탁액을 N₂로 퍼징하였다. 이어서, 반응 혼합물을 극초단파 조사 하에 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트(5 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배하였다. 분리 후, 수성상을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 실시예 478(4.7 mg)을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.11 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.53 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 1.91-1.68(m, 3H), 1.03-0.92(m, 2H), 0.73-0.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H). ESI (M+H)⁺ = 483.

[1134] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	479	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 2H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.56- 4.44 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.51 – 2.29 (m, 2H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 1H), 0.76-0.60(m, 1H)	439
	480	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 3H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 0.94 – 0.86 (m, 2H), 0.63 – 0.56 (m, 2H).	395

[1135]

[1136] 반응식 75



[1137]

[1138] 일반적인 방법 15

[1139] 6'-(((1*S*, 3*S*)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-4-(2*H*-테트라졸-5-일)-2*H*-[1, 3'-*비*피리딘]-2-온 (실시예 481)

[1140]

DMF(2 mL) 중 **451**(35 mg, 0.083 mmol, 1.0 eq), NH₄Cl(44 mg, 0.83 mmol, 10.0 eq) 및 NaN₃(54 mg, 0.83 mmol, 10.0 eq)의 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 **실시예 481**(13 mg, 33.7%)을 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.37 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.98(dd, *J* = 2.1 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 0.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 2.43-2.43 (m, 5H), 2.11-2.18 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 463.4.

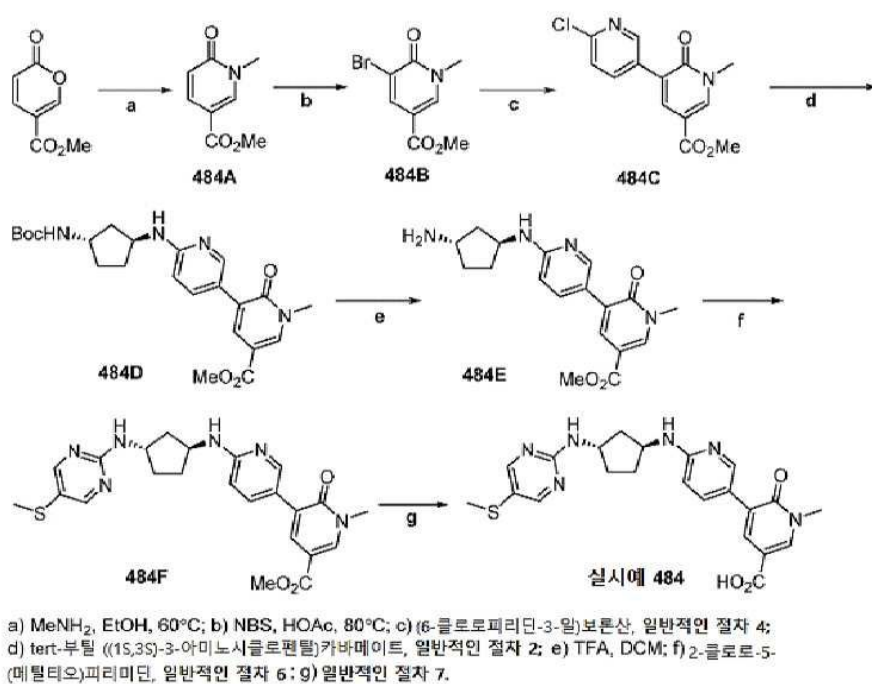
[1141] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	482	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.28(s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.07(d, J = 9.2Hz, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.43-2.30(m, 2H), 2.19-2.14(m, 2H), 1.78-1.72(m, 3H), 0.99-0.97(m, 2H), 0.72-0.689(m, 2H).	457.5
	483	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23(s, 2H), 8.17-8.14 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 0.8, 9.6 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.17-2.14(m, 2H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H).	457.4

[1142]

[1143]

반응식 76



[1144]

[1145]

메틸 1-메틸-6-옥소-1, 6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (484A)

[1146]

EtOH(10 mL) 중 메틸 2-옥소-2H-피란-5-카르복실레이트(3 g, 19.465 mmol, 1.0 eq) 및 메틸아민(EtOH 중 33%,

1.904 g, 20.439 mmol, 1.05 eq)의 용액을 밀봉된 튜브에서 18시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 1:2)로 정제하여 **484A**(393.6 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. ESI (M+H)⁺ = 168.1

[1147] 메틸 5-브로모-1-메틸-6-옥소-1, 6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (**484B**)

[1148] AcOH(16 mL) 중 **484A**(393.6 mg, 2.355 mmol, 1 eq) 및 NBS(628.6 mg, 3.532 mmol, 1.5 eq)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE: EA = 1:1)로 정제하여 **484B**(377.3 mg)를 백색 고체로서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 246.0.

[1149] 메틸 6'-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-[3,3' -비피리딘]-5-카르복실레이트 (**484C**)

[1150] 출발 물질 **484B** 및 (6-클로로피리딘-3-일) 보론산으로부터 전술한 것과 유사한 방법으로 **484C**를 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 279.2

[1151] 메틸 6'-(((1*S*, 3*S*)-3-((*tert*-부톡시카르보닐) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-1-메틸-2-옥소-1, 2-디하이드로-[3, 3' -비피리딘]-5-카르복실레이트 (**484D**)

[1152] 출발 물질 **484C** 및 *tert*-부틸 ((1*S*,3*S*)-3-아미노시클로펜틸) 카바메이트로부터 전술한 것과 유사한 방법으로 **484D**를 수득하였다: ESI (M+H) = 443.3

[1153] 메틸 6'-(((1*S*, 3*S*)-3-아미노시클로펜틸) 아미노)-1-메틸-2-옥소-1, 2-디하이드로-[3, 3' -비피리딘]-5-카르복실레이트 (**484E**)

[1154] DCM(1 mL) 중 **484D**(35 mg)의 용액에 TFA(1 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH에 용해시킨 다음, 이온 교환 수지(Ambersep® 900 OH⁻ 형태)를 첨가하여 pH 수준을 8까지 조정하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축시켜 **484E**(27 mg) 8을 황색 오일로서 수득하였다.

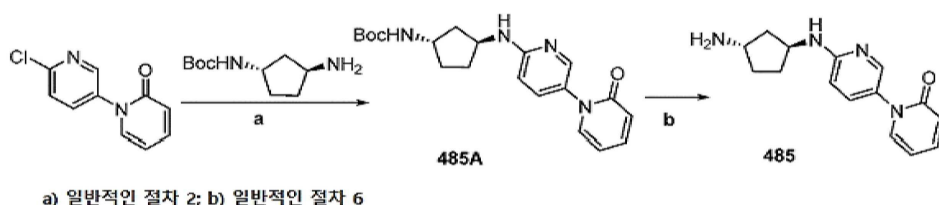
[1155] 메틸 1-메틸-6'-(((1*S*, 3*S*)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2-옥소-1, 2-디하이드로-[3, 3' -비피리딘]-5-카르복실레이트 (**484F**)

[1156] 출발 물질 **484E** 및 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘으로부터 전술한 것과 유사한 방법으로 **484F**를 수득하였다: ESI (M+H)⁺ = 467.2.

[1157] 1-메틸-6'-(((1*S*, 3*S*)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2-옥소-1, 2-디하이드로-[3,3'-비피리딘]-5-카르복시산 (실시예 **484**)

[1158] 출발 물질 **484F**로부터 전술한 것과 유사한 방법으로 실시예 **484**를 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (dd, *J* = 14.0, 2.1 Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.25 (dd, *J* = 10.7, 2.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 2H). ESI (M+H)⁺ = 453.3.

[1159] 반응식 77



[1160]

[1161] 6'-(((1S,3S)-3-아미노시클로펜틸) 아미노)-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (485)

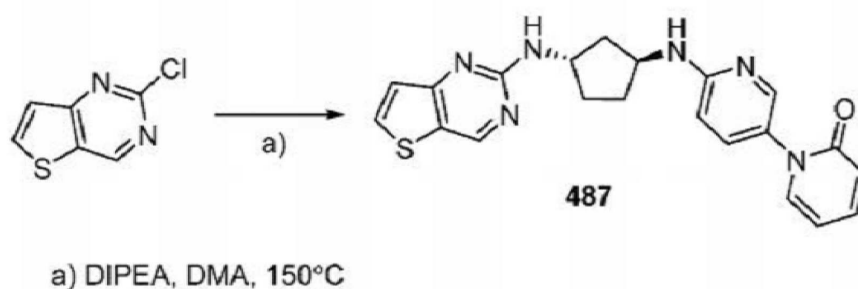
[1162] 출발 물질 6'-클로로-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온으로부터 일반적인 방법 2 및 일반적인 절차 6에 기술된 것과 유사한 방법으로 485를 수득하였다: m/z 271.0 $[M+H]^+$.

[1163] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	^1H NMR	LC-MS ($M+H$) $^+$
	486		271.1

[1164]

[1165] 반응식 78

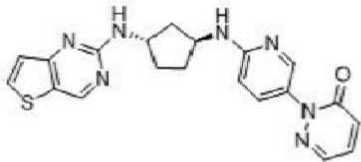


[1166]

[1167] 6'-(((1S, 3S)-3-(티에노 [3, 2-d] 피리미딘-2-일아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2H-[1, 3'-비피리딘]-2-온 (487)

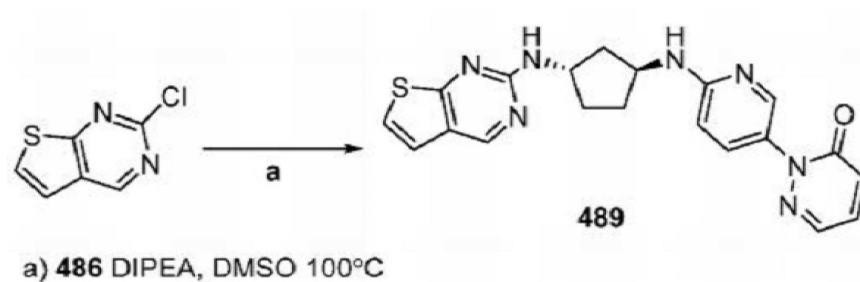
[1168] DMA(2 mL) 중 485(150 mg, 0.405 mmol, 1.0 eq), DIPEA(260 mg, 2.0 mmol, 5.0 eq) 및 2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘(69 mg, 0.405 mmol, 1.0 eq)의 용액을 150°C에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고, 물(2x10 mL)로 세척하고, 수성상을 에틸 아세테이트(4x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 하에 농축시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 487(12 mg)을 백색 고체로서 수득하였다: LCMS m/z 405 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 (brs, 1H), 10.21 (brs, 1H), 9.03 (brs, 1H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 6.38 - 6.29 (m, 1H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 1H), 2.52 - 2.31 (m, 3H), 2.08 (dt, J = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.77 (m, 2H).

[1169] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	488	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, <i>J</i> = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.49 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.36 (p, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.22 (m, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.63 (ddt, <i>J</i> = 15.5, 9.8, 5.0 Hz, 2H).	406.1

[1170]

[1171] 반응식 79



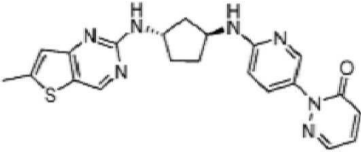
[1172]

[1173] 2-(6-(((1S, 3S)-3-(티에노 [2, 3-d] 피리미딘-2-일아미노) 시클로펜틸) 아미노) 피리딘-3-일) 피리다진-3(2H)-온 (489)

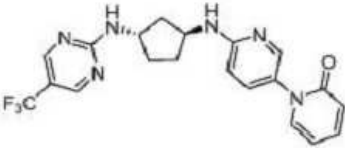
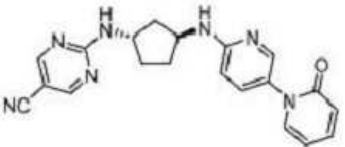
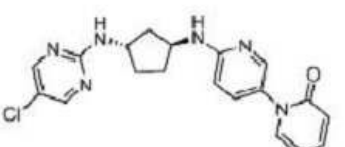
[1174]

DMSO(5 mL) 중 **486**(50 mg, 0.18 mmol), 5-클로로티아졸로[4,5-d] 피리미딘(30.5 mg, 0.18 mmol), DIPEA(70 mg, 0.54 mmol)의 용액을 밤새 N₂ 하에서 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EA 및 물로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 분취용 TLC 및 분취용 HPLC로 정제하여 2.6 mg의 **489**(2.3 mg)를 얻었다: ESI (M+H)⁺ = 406.48; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 4.67 – 4.48 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H).

[1175] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

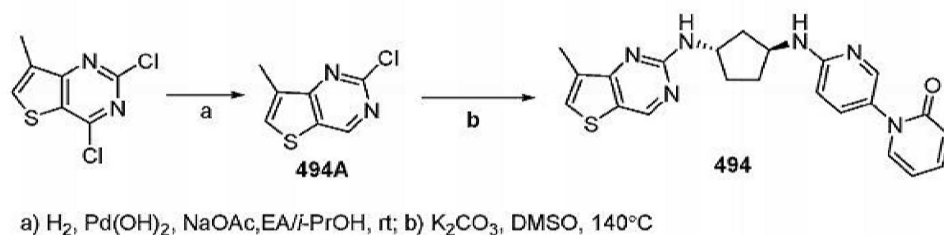
구조	실시예#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	490	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.52 – 2.30 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).	420.5

[1176]

	491	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (s, 2H), 7.95–7.74 (m, 1H), 7.63–7.57 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.60–6.63 (m, 2H), 6.44–6.48 (m, 1H), 4.52–4.48 (m, 1H), 4.37–4.34 (m, 1H), 2.31–2.24 (m, 2H), 2.07–2.00 (m, 2H), 1.66–1.61 (m, 2H).	417.3
	492	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 0.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 2H), 7.46–7.43 (m, 1H), 6.62–6.60 (m, 2H), 6.48–6.44 (m, 1H), 4.52–4.50 (m, 1H), 4.36–4.34 (m, 1H), 2.28–2.25 (m, 2H), 2.05–1.77 (m, 2H), 1.62–1.66 (m, 2H).	374.2
	493	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 0.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.63–6.60 (m, 2H), 6.48–6.44 (m, 1H), 4.39–4.32 (m, 2H), 2.28–2.23 (m, 2H), 2.02–1.97 (m, 2H), 1.64–1.58 (m, 2H).	383.3

[1177]

반응식 80



[1178]

[1179]

2-클로로-7-메틸티에노 [3, 2-d] 피리미딘 (494A)

[1180]

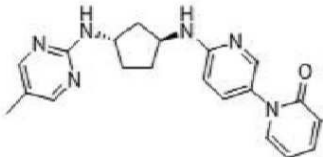
EA(8 mL) 및 i-PrOH(1 mL) 중 2,4-디클로로-7-메틸티에노[3,2-d] 피리미딘(500 mg, 2.3 mmol, 1 eq), Pd(OH)₂

(탄소 상의 20%, 200 mg, 0.14 mmol, 0.55 eq) 및 NaOAc(400 mg, 4.8 mmol, 2.0 eq)의 현탁액을 Parr 장치에서 H₂ 분위기(50 psi) 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고 여액을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 4:1)로 정제하여 **494A**(320 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. ESI (M+H)⁺ = 185.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 7.73 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

[1181] **6'-(((1*S*, 3*S*)-3-((7-메틸티에노 [3, 2-*d*] 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-2H-[1, 3'-비피리딘]-2-온 (494)**

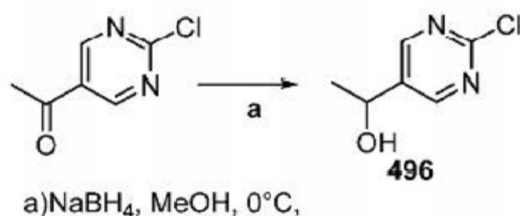
[1182] DMSO(5 mL) 중의 **494A**(28.45 mg, 0.1541 mmol, 1.0 eq), **485**(50 mg, 0.185 mmol, 1.2 eq) 및 K₂CO₃(63.9 mg, 0.462 mmol, 3.0 eq)의 현탁액을 N₂ 하에서 16시간 동안 140℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(DCM: MeOH = 20:1)로 정제하여 **494**(10.4 mg)를 백색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.27 (td, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.16 (dd, *J* = 9.8, 5.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 1H). ESI (M+H)⁺ = 419.3

[1183] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	495	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.53 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.56(brs, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.79 (ddd, <i>J</i> = 12.5, 11.1, 7.0 Hz, 1H).	363.4

[1184]

[1185] 반응식 81



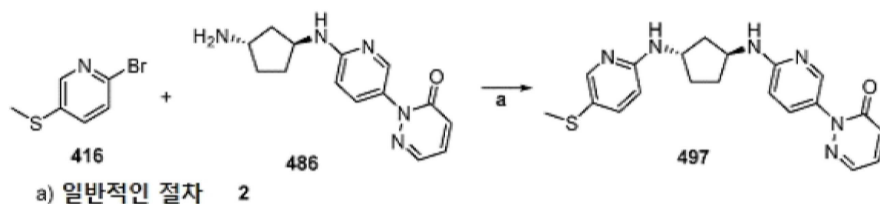
[1186]

[1187] **1-(2-클로로피리미딘-5-일) 에탄-1-올 (496)**

[1188] MeOH(15 mL) 중 1-(2-클로로피리미딘-5-일) 에탄-1-온(500 mg, 3.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaBH₄(240 mg, 6.4 mmol, 2.0 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 물(5 mL)을 상기 혼합물에 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에

틸 아세테이트 = 5:1 내지 에틸 아세테이트)로 정제하여 **496**을 담색의 고체(100 mg)로서 얻었다. ESI $[M+H]^+$ = 159.1.

반응식 82



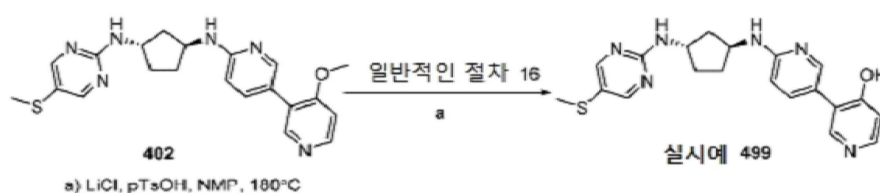
2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(메틸티오) 피리딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노) 피리딘-3-일) 피리다진-3(2H)-온 (497)

출발 물질 **416** 및 **486**에서 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 **497**을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.6, 6.5, 5.0 Hz, 3H), 4.37 - 4.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H). ESI $(M+H)^+$ = 395.3

위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	^1H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	498	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 2H), 7.59 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.72 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (d, J = 10 Hz, 3H).	393.2

반응식 83



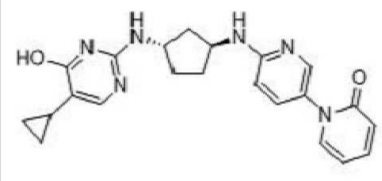
일반적인 절차 16

6'-(((1S, 3S)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 아미노)-[3, 3' -비피리딘]-4-올 (실시예 499)

NMP(3 mL) 중 화합물 **402**(40 mg, 0.1 mmol, 1 eq)의 용액에 LiCl(42 mg, 1 mmol, 10 eq) 및 *p*-톨루엔설폰산(172 mg, 1 mmol, 10 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 180°C에서 4시간 동안 교반하고 실온까지 냉각시켰다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석한 다음, 포화 NaHCO_3 으로 pH=10까지 염기화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL x 6)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 499(10 mg, 26%)를 황색 고체로서 수득하였다: LCMS $[M+H]^+$ =

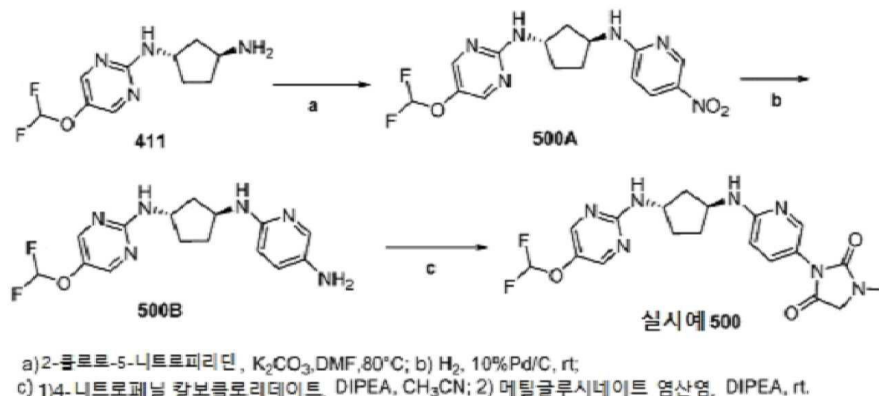
395; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.33 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H).

[1200] 위의 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시예 #	^1H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	499A	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.65 - 6.55 (m, 2H), 6.46 (td, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 1.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 3H), 0.84 - 0.73 (m, 2H), 0.49 (s, 2H).	405

[1201]

[1202] 반응식 84



[1203]

[1204] (1S, 3S)-N¹-(5-(디플루오로메톡시) 피리미딘-2-일)-N3-(5-니트로피리딘-2-일) 시클로펜탄-1,3-디아민 (500A)

[1205] DMSO(500 mL) 중 411(43 g, 176 mmol, 1.0 eq), 2-클로로-5-니트로피리딘(27.9 g, 176 mmol, 1.0 eq) 및 K_2CO_3 (48.6 g, 382 mmol, 2.0 eq)의 현탁액을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 여액을 EA(400 mL)와 물(400 mL) 사이에 분배하고; 수성상을 EA(300 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(400 mL)로 세척한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1)로 정제하여 500A(52 g)를 얻었다.

[1206] N²-((1S, 3S)-3-((5-(디플루오로메톡시) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜텐) 피리딘-2,5-디아민 (500B)

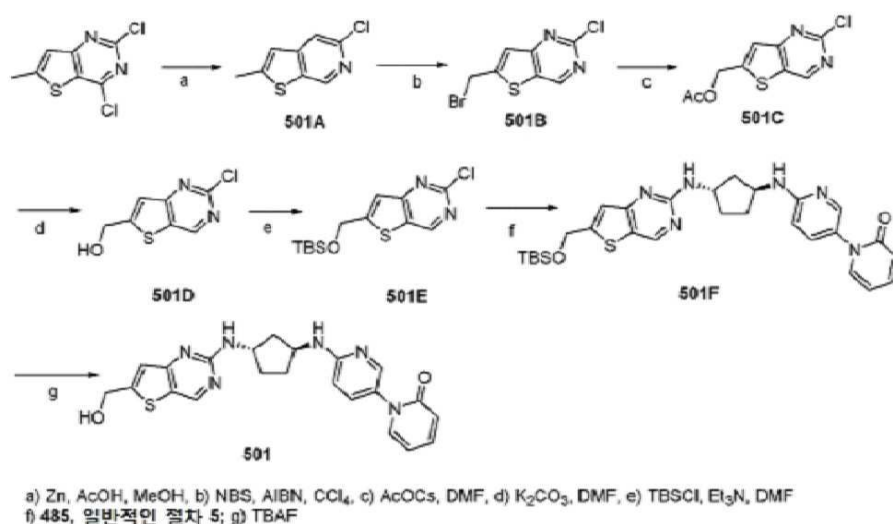
[1207] MeOH(450 mL) 중 500A(45 g, 123 mmol, 1.0 eq)의 용액에 10% Pd/C(4.5 g)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2 로 3회 탈기하고 H_2 하에 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(EA:MeOH=30:1)로 정제하여 500B(31 g)를 얻었다.

[1208] 3-(6-(((1S, 3S)-3-((5-(디플루오로메톡시) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜텐) 아미노) 피리딘-3-일)-1-메틸미다졸리딘-2,4-디온 (실시예 500)

[1209] 아세트니트릴(280 mL) 중 500B(27.2 g, 81 mmol, 1.0 eq) 및 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트(16.3 g, 81 mmol, 1.0 eq)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸 메틸글루시네이트 염산염(11.8 g, 84 mmol, 1.1

eq) 및 DIPEA(31.3 g, 24.2 mmol, 3.0 eq)를 반응물에 첨가하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM(70 mL)과 물(70 mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH=40:1)로 정제하여 조 생성물을 슬러리로 수득하였다. 화합물을 PE/EA(4:1, 40 mL) 중 트리튬레이션에 의해 추가로 정제하고, MeOH 중 활성탄으로 탈색시켜 **실시예 500**(25 g)을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.43 (m, 2H), 4.47 - 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 1.87 (m, 2H), 1.69 - 1.46 (m, 2H).

[1210] 반응식 85



[1211]

[1212] 2-클로로-6-메틸티에노 [3, 2-d] 피리미딘 (501A)

[1213] 메탄올(30 mL) 중 2,4-디클로로-6-메틸티에노[3,2-d] 피리미딘(1.5 g, 6.85 mmol, 1.0 eq), 아연(1.8 g, 27.39 mmol, 4.0 eq) 및 아세트산(2.4 mL, 41.08 mmol, 6.0 eq)의 용액을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 메탄올(30 mL x 2)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc = 4:1)으로 정제하여 **501A**(620 mg, 47.6% 수율)를 백색 고체로 얻었다. MS (ESI+) m/z 185.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1214] 6-(브로모메틸)-2-클로로티에노[3,2-d] 피리미딘 (501B)

[1215] 사염화탄소(20 mL) 중 **501A**(600 mg, 3.25 mmol, 1.0 eq), N-브로모석신이미드(694.0 mg, 3.90 mmol, 1.2 eq) 및 AIBN(26.7 mg, 0.16 mmol, 0.05 eq)의 용액을 16시간 동안 밀봉된 튜브에서 환류시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc = 4:1)으로 정제하여 **501B**(614 mg, 71.2% 수율)를 황색 고체로 얻었다. MS (ESI+) m/z 262.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1216] (2-클로로티에노 [3,2-d]피리미딘-6-일)메틸 아세테이트 (501C)

[1217] DMF(15 mL) 중 **501B**(600 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq) 및 아세트산세슘(2.2 g, 11.4 mmol, 5.0 eq)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(80 mL) 및 염수(60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 농축시키고, 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc = 4:1)으로 정제하여 **501C**(373 mg, 67.5% 수율)를 백색 고체로 얻었다. MS (ESI+) m/z 243.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 1H), 5.43 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H).

[1218] (2-클로로티에노 [3, 2-d] 피리미딘-6-일) 메탄올 (501D)

[1219] 메탄올(15 mL) 중 **501C**(160 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq) 및 탄산칼륨(136.7 mg, 0.99 mmol, 1.5 eq)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 농축하고, 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc = 1:1)으로 정제하여 **501D**(100 mg, 75.8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다: MS (ESI+) m/z 201.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1220] 6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘 (501E)

[1221] DMF(5 mL) 중 501D(100 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq)의 용액을 0°C까지 냉각시켰다. TBSCl(97.6 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq)를 첨가한 다음, 트리에틸아민(0.14 mL, 1.00 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하고, 물(60 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여액을 농축시키고, 플래시 컬럼(석유 에테르: EtOAc: 4:1)으로 정제하여 501D(126 mg, 80.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다: MS (ESI+) m/z 315.2 (M+H)⁺

[1222] 6'-(((1S,3S)-3-((6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)아미노)시클로펜틸)아미노)-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (501F)

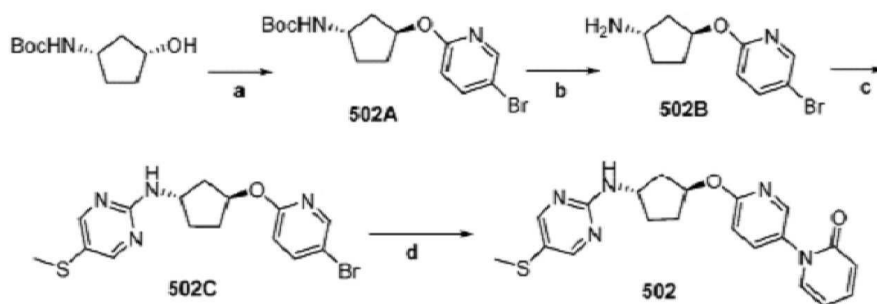
[1223] 출발 물질 501E 및 485로부터 일반적인 방법 5에 기술된 것과 유사한 방법으로 501F를 수득하였다:

[1224] 6'-(((1S, 3S)-3-((6-(하이드록시메틸) 티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)아미노)시클로펜틸)아미노)-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (501)

[1225] TBAF(3 mL)를 DMSO(10 mL) 중 501F(조물질, 0.16 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mLx2)로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여액을 농축시키고, 실리카겔 상의 플래시 컬럼(DCM: MeOH: 15:1)으로 정제하여 조 화합물을 얻었고, 이를 분취용 HPLC로 추가 정제하여 순수한 501(2.3 mg, 2단계에 의해 3.3% 수율)을 백색 고체로서 얻었다: MS (ESI+) m/z 435.1 (M+H)⁺

[1226] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 2H), 7.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.55 (dt, J = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 6.41 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 2.22 - 2.39 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 2H), 1.63 - 1.77 (m, 2H).

[1227] 반응식 86



a) 5-브로모피리딘-2-올, PPh₃, DEAD, THF, 0°C; b) 일반적인 절차 6 3) 일반적인 절차 5;

d) 피리딘-2(1H)-온, 일반적인 절차 14.

[1228]

[1229] Tert-부틸 ((1S, 3S)-3-((5-브로모피리딘-2-일) 옥시) 시클로펜틸) 카바메이트 (502A)

[1230] THF(20 mL) 중 tert-부틸 ((1S, 3R)-3-하이드록시시클로펜틸) 카바메이트(865 mg, 4.3 mmol, 1.5 eq) 및 5-브로모피리딘-2-올(500 mg, 2.9 mmol, 1.0 eq)의 차가운(0°C) 용액에 PPh₃(1.884 g, 7.2 mmol, 2.5 eq)를 첨가한 다음, N₂ 하에서 DEAD(1.04 mL, 7.2 mmol, 2.5 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EA와 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 5:1)로 정제하여 502A(1.02 g)를 백색 고체로서 수득하였다: ESI (M+H)⁺ = 357.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 13.9, 7.8, 6.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.20 (tt, J = 12.3, 6.3 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.58 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

[1231] (1S, 3S)-3-((5-브로모피리딘-2-일) 옥시) 시클로펜탄-1-아민 (502B)

[1232] 출발 물질 502A로부터 일반적인 방법 6에 기술된 것과 유사한 방법으로 502B를 황색 오일로서 수득하였다.

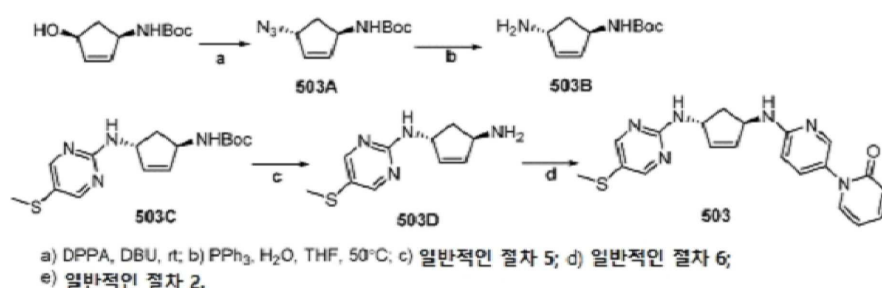
[1233] N-((1S, 3S)-3-((5-브로모피리딘-2-일) 옥시) 시클로펜틸)-5-(메틸티오)피리미딘-2-아민 (502C)

[1234] 출발 물질 502B 및 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘으로부터 일반적인 방법 5에 기술된 것과 유사한 방법으로 502C를 황색 고체로서 수득하였다: ESI (M+H)⁺ = 381.1

[1235] 6'-(((1S, 3S)-3-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜틸) 옥시)-2H-[1, 3'-비피리딘]-2-온 (502)

[1236] 출발 물질 502 및 피리딘-2(1H)-온으로부터 일반적인 방법 14에 기술된 것과 유사한 방법으로 502를 백색 고체로서 수득하였다: ESI (M+H)⁺ = 396.3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 2H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 8.8, 0.5 Hz, 1H), 6.63 (dt, J = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 5.61 - 5.53 (m, 1H), 4.51 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.91 (tdd, J = 10.0, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H).

[1237] 반응식 87



[1238]

[1239] tert-부틸 ((1R,4R)-4-아지도시클로펜트-2-엔-1-일)카바메이트 (503A)

[1240] THF(10 mL) 중 tert-부틸 ((1R,4S)-4-하이드록시시클로펜트-2-엔-1-일)카바메이트 (200 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 DPPA(414 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) 및 DBU(230 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq)를 실온에서 첨가한 후, 2일 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 상기 용액에 첨가한 다음, 이를 EtOAc(10 mL x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, PE:EA=5:1로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 503A(200 mg, 89%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1241] Tert-부틸 ((1R, 4R)-4-아미노시클로펜트-2-엔-1-일) 카바메이트 (503B)

[1242] THF: H₂O=4:1(10 mL) 중 503A(200 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq)의 용액에 N₂ 분위기 하에 실온에서 PPh₃(234 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 50°C에서 밤새 교반한 다음, 실온까지 냉각시켰다. 여액을 농축시키고, DCM: MeOH = 20:1~3:1로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 503B(100 mg, 57%)를 받고체로서 수득하였다.

[1243] tert-부틸 ((1R,4R)-4-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)시클로펜트-2-엔-1-일)카바메이트 (503C)

[1244] 출발 물질 503B 및 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘으로부터 일반적인 방법 5에 기술된 것과 유사한 방법으로 503C를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1245] (1R, 3R)-N1-(5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 시클로펜트-4-엔-1,3-디아민 (503D)

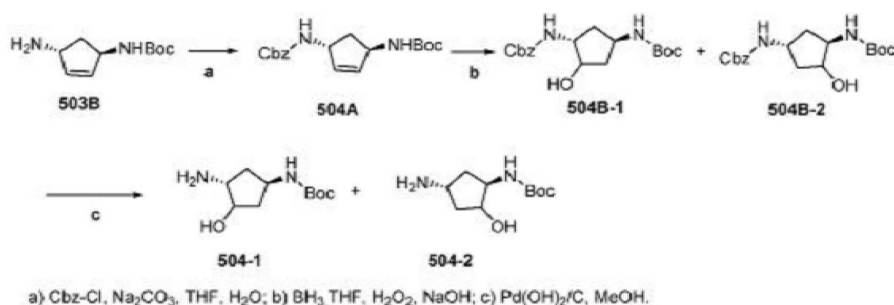
[1246] 출발 물질 503C로부터 일반적인 방법 6에 기술된 것과 유사한 방법으로 503D를 갈색 오일로서 수득하였고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1247] 6'-(((1R, 4R)-4-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일) 아미노) 시클로펜트-2-엔-1-일) 아미노)-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (503)

[1248] 출발 물질 503D로부터 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 503을 미백색의 고체로서 수득하였다: LCMS [M+H]⁺ = 393; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 6.50-6.46 (m, 1H), 6.02-6.00 (m, 2H), 5.20-5.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H),

2.20-2.16 (m, 2H).

[1249] 반응식 88



[1250]

[1251] 벤질 tert-부틸 ((1R, 3R)-시클로펜탄-4-엔-1, 3-디일)디카바메이트 (504A)

[1252] THF(10 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 503B(0.5 g, 2.5 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Na₂CO₃(0.65 g, 5.8 mmol, 2.5 eq) 및 Cbz-Cl(510 mg, 3.0 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(25 mL x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 504A(566 mg)를 담색의 고체로 얻었다. ESI [M+H]⁺ = 333.

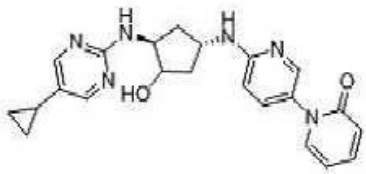
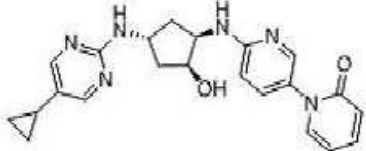
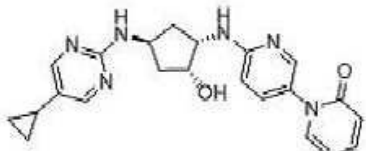
[1253] 벤질 tert-부틸 ((1R,3R)-4-하이드록시시클로펜탄-1,3-디일)디카바메이트 (504B-1) & 벤질 tert-부틸 ((1R,3R)-4-하이드록시시클로펜탄-1,3-디일)디카바메이트 (504B-2)

[1254] THF(10 mL) 중 504A(524 mg, 1.7 mmol, 1 eq)의 용액에 BH₃.THF(1 N, 7.8 mL, 7.8 mmol, 4.5 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. H₂O(7.5 mL) 및 NaOH(3 M, 12 mL)를 첨가한 다음, H₂O₂(30%, 20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가 10분 동안 교반한 후, EtOH(7.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)에 부은 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(15 mL x 6)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기상을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:2)로 정제하여 표제 화합물(총 566 mg)을 담색의 고체로서 수득하였다: ESI [M+H]⁺ = 351.

[1255] tert-부틸 ((1R,3R)-3-아미노-4-하이드록시시클로펜틸)카바메이트 (504-1) & tert-부틸 ((1R,4R)-4-아미노-2-하이드록시시클로펜틸)카바메이트 (504-2)

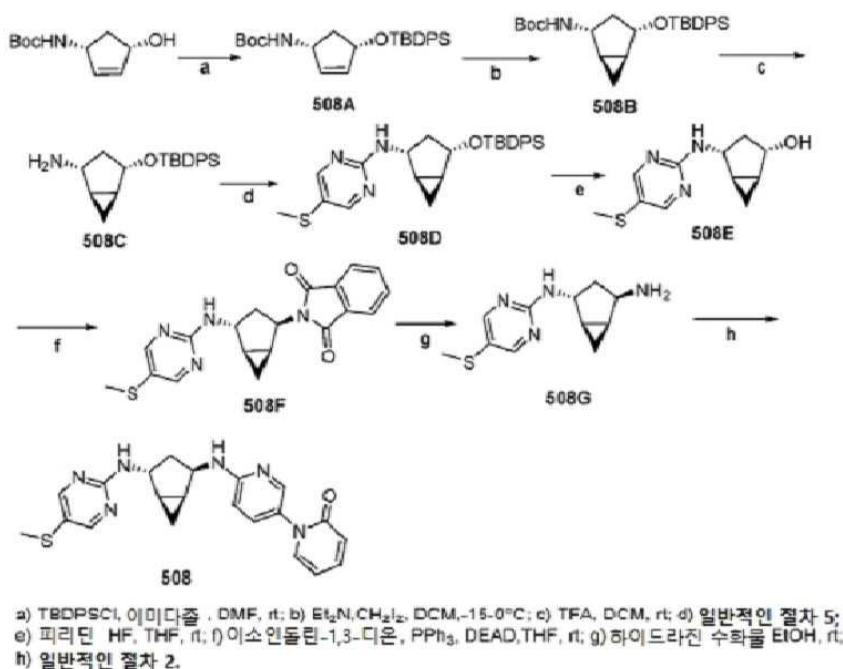
[1256] MeOH(25 mL) 중 출발 물질(1.1 mmol, 1 eq) 360 mg을 실온에서 19시간 동안 H₂ 하에 Pd(OH)₂(100 mg)와 함께 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 담색의 고체로서 수득하였다. 수율: 200 mg. ESI [M+H]⁺ = 217.

[1257] 전술한 절차를 이용하여 다음 실시예를 합성하였다:

구조	실시 예 #	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	505	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 6.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.98 – 0.78 (m, 2H), 0.66 – 0.51 (m, 2H).	405.2
	506	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 – 8.04 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 1H), 6.74 – 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.16 – 3.96 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 0.97 – 0.84 (m, 2H), 0.67 – 0.54 (m, 2H).	405.2
	507	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 – 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 6.79 – 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 1H), 0.97 – 0.80 (m, 2H), 0.68 – 0.49 (m, 2H).	405.2

[1258]

[1259] 반응식 89



[1260]

[1261] tert-부틸 ((1R,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)시클로펜트-2-엔-1-일)카바메이트 (508A)

[1262] DMF(10 mL) 중 tert-부틸 ((1R,4S)-4-하이드록시시클로펜트-2-엔-1-일)카바메이트(500 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq) 및 이미다졸(342 mg, 5.0 mmol, 2.0 eq)의 차가운(0°C) 용액에 TBDPSCl(0.85 mL, 3 mmol, 1.3 eq)를 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하면서, 온도를 실온까지 상승시켰다. 반응 혼합물을 EA와 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(CH₃CN:H₂O = 40% ~ 90%)로 정제하여 508A(869.2 mg)를 투명한 오일로 서 수득하였다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 4H), 7.53 - 7.41 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.53 (dt, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.03 (s, 9H).

[1263] tert-부틸 ((1R,2R,4S,5S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)비시클로[3.1.0]헥산-2-일)카바메이트 (508B)

[1264] 건조 DCM(5 mL) 중 Et₂Zn(4.6 mL, 4.6 mmol, 3.0 eq)의 차가운(-15°C) 용액에 DCM(4 mL) 중 디요오도메탄(0.74 mL, 9.2 mmol, 6 eq)을 적가하였다. 반응 혼합물을 백색 침전물이 형성될 때까지 -15°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DCM(5 mL) 중 508A(670 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq)를 반응 혼합물에 적가하였다. 교반을 22시간 동안 계속하면서 온도를 점진적으로 실온까지 가온시켰다. 포화 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 퀀칭시킨 다음, 이를 DCM과 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 10:1)로 정제하여 508B(280 mg)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.59 (m, 4H), 7.47 - 7.30 (m, 6H), 4.66 - 4.50 (m, 1H), 4.39 (td, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 9H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 9H), 0.83 (dt, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 1H).

[1265] (1R, 2R, 4S, 5S)-4-((tert-부틸디페닐실릴) 옥시) 비시클로 [3.1.0] 헥산-2-아민 (508C)

[1266] DCM(3 mL) 중 508B(230 mg)의 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH에 재용해시키고, 이온 교환 수지를 첨가하여 pH 수준을 8까지 증가시켰다. 여액을 감압 하에 농축시켜 508C(189.2 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1267] N-((1R,2R,4S,5S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)비시클로[3.1.0]헥산-2-일)-5-(메틸티오)피리미딘-2-아민

(508D)

[1268] 출발 물질 504C 및 2-클로로-5-(메틸티오)피리미딘으로부터 일반적인 방법 5에 기술된 것과 유사한 방법으로 504D를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1269] (1S,2S,4R,5R)-4-((5-(메틸티오) 피리미딘-2-일)아미노)비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (508E)

[1270] THF(2 mL) 중 508D(50 mg)의 용액에 피리딘 HF(0.5 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, EA와 물 사이에 분배하였다. 분리된 유기상을 염수로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(DCM: MeOH = 10:1)로 정제하여 508E(54.4 mg)를 연황색 오일로서 수득하였다. ESI (M+H)⁺ = 238.3

[1271] 2-((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)비시클로[3.1.0]헥산-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (508F)

[1272] THF(10 mL) 중 508E(50 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq), 이소인돌린-1,3-디온(37 mg, 0.25 mmol, 1.2 eq) 및 PPh₃(600 mg, 2.3 mmol, 10.0 eq)의 용액에 DEAD(398 mg, 2.3 mmol, 10.0 eq)를 N₂ 하에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 온도를 점진적으로 실온까지 상승시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(PE:EA = 1:1)로 2회 정제하여 508F(214 mg, 불순물로 오염됨)를 황색 오일로서 수득하였다. ESI (M+H)⁺ = 367.4

[1273] (1R,2R,4R,5S)-N2-(5-(메틸티오)피리미딘-2-일)비시클로[3.1.0]헥산-2,4-디아민 (508G)

[1274] EtOH(5 mL) 중 508F(214 mg, 0.584 mmol) 및 하이드라진 수화물(0.2 mL)의 용액을 N₂ 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 508G(30 mg)를 황색 오일로서 수득하였다: ESI (M+H)⁺ = 237.4

[1275] 6'-(((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(메틸티오)피리미딘-2-일)아미노)비시클로[3.1.0]헥산-2-일)아미노)-2H-[1,3'-비피리딘]-2-온 (508)

[1276] 출발 물질 508G로부터 일반적인 방법 2에 기술된 것과 유사한 방법으로 508을 황색의 고체로서 수득하였다: ESI (M+H)⁺ = 407.4. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.93 (dt, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 1.61 (dt, J = 9.9, 6.4 Hz, 2H), 0.76 (dt, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 0.69 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H).

[1277] C. 생물학적 분석법

[1278] 인간 재조합 PCSK9는 다음과 같이 발현되었다:

[1279] 단백질 서열:

[1280] QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEPEHGTTATFHRCADKPWRPLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLE LALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTFENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVV SGRDAGVAKGASMRSLRVLNCQKGKTVSGTLIGLEFIRKSQLVQVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQLARAGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITV GATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPEGDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELRQLIHFSKDVINEAWFPEDQRVLTPL NLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRGRGERMEAQGGKLCRAHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAP PAEASMGTRVHCHQGHVLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQTIVACEEGWTLTGCSALPGTS HVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSLRLAASQELQSGSGGLNDIFEAQKIEWHENLYFQGHHHHHH

[1281] PCSK9 기능을 억제하는 데 효과적인 화학식 I의 화합물을 확인하고 평가하기 위해 다음의 분석 방법을 사용하였다.

[1282] 실시예: PCSK9 SPR 분석

[1283] 표면 플라즈몬 공명 데이터를 25℃에서 BiacoreTM T200 또는 3000 시스템(GE Healthcare)에서 수집하였다. 스트

렉타비딘을 실행 완충제로서 HBS-N(10 mM HEPES, 0.15 M NaCl, pH 7.4)과 함께 25℃에서 표준 아민 커플링 화학을 이용하여 CM5(GE Healthcare) 또는 CMD500d 센서 칩(XanTec Bioanalytics)에 고정시켰다. 간략하게는, 카르복시메틸 텍스트란 표면을 10 μ L/분의 유속으로 1:1 비율의 0.4 M 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 염산염(EDC)/0.1 M *N*-하이드록시 석신이미드(NHS)의 12분의 주입으로 활성화시켰다. 스트렙타비딘의 포획을 위해 단백질을 10 mM의 아세트산나트륨(pH 4.5)에서 0.2 mg/mL로 희석하고, 활성화된 칩 표면에 100 μ L를 주입하여 포획하였다. 잔여 활성화 기를 1 M의 에탄올아민(pH 8.5)의 7분 주입으로 차단하였다. Avi 태그가 부착된 PCSK9 단백질을 HBS-N, 0.05%의 tween-20, 0.1 mM의 CaCl₂에 16 μ g/mL로 희석된 단백질 150 μ L를 주입하여 스트렙타비딘 표면에 포획하였다. 얻어진 전형적인 표면 밀도는 8000~10000 RU였다. SPR 결합 데이터는 100초의 포획 시간 및 300초의 해리 시간을 적용하여 30 μ L/분의 유속으로 각 화합물의 적절한 희석 계열을 사용하여 얻었다. 화합물 결합 연구를 위한 실행 완충액은 HBS-N, 0.05% 트윈-20, 0.1 mM CaCl₂, 4% DMSO였다. DMSO 제외 부피 효과에 대해 데이터를 보정하였다. 모든 데이터는 표준 처리 절차를 사용하여 블랭크 주입 및 참조 표면에 대해 이중 참조되었으며, 데이터 처리 및 동역학 적합화는 Scrubber 소프트웨어, 버전 2.0c(BioLogic Software)를 사용하여 수행되었다. k_a , k_d 및 K_D 값을 결정하기 위하여 단순 1:1 결합 모델을 이용하여 데이터를 적합화하였다.

[1284] PCSK9에 결합하고 억제하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용 가능한 염의 능력을 하기 표에 열거된 화학식 I의 대표적인 화합물로 확립하였다:

PCSK9 친화도(nM)	범주
$K_D = 2,000 \sim 20,000$ nM	+
$K_D = 200 \sim 2,000$ nM	++
$K_D < 200$ nM	+++

[1285]

실시예 #	K_D
1	+++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	++
7	+++
8	++
9	++

[1286]

실시예 #	K _D
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+++
28	+++
29	++
30	++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
87	+++

[1287]

실시예 #	K _D
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	++
98	++
99	++
100	++
102	++
103	+
104	+
105	+++
106	++
107	++
164	+
165	++
166	++
167	+
168	++
169	+
170	++
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+++
176	+++
177	+
178	+
179	+
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	++
186	++

[1288]

실시예 #	K _D
187	++
188	+++
189	++
190	+
203	+++
204	++
205	++
206	+++
207	+++
208	++
209	++
210	++
211	++
212	+++
213	+
214	+
215	++
216	++
217	+++
218	+
219	++
220	+
221	++
222	++
223	+++
224	+++
225	++
226	++
227	++
228	++
229	++
230	+++
231	++
232	++
233	++
240	+++
241	+++
242	++
243	+++
244	++
245	+++
246	+++

[1289]

실시예 #	K _D
247	+++
248	+++
249	++
250	+++
301	++
302	+++
303	+
304	++
305	++
306	++
307	++
308	++
309	++
310	+++
311	+++
312	+++
313	+++
314	+++
315	+++
316	++
317	++
318	+++
319	+
320	+++
321	+++
322	+++
323	+++
324	+++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+++
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	+++
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++

[1290]

실시예 #	K _D
339	+++
340	+++
341	+++
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+++
351	+++
352	+++
353	+++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	+++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+++
363	+++
364	+++
365	+++
366	+++
367	+++
368	+++
369	+
370	+++
371	+++
372	+
373	+++
375	+++
400	+++
401	+++
402	+++
403	+++
424	+++
425	+++

[1291]

실시예 #	K _D
426	+++
427	+++
428	+++
429	+++
430	+++
440	+++
441	+++
442	+++
443	+++
444	+++
445	+++
446	+++
447	+++
448	+++
449	+++
450	+++
451	+++
452	+++
453	+++
454	+++
455	+++
456	+++
457	+++
458	+++
458A	+++
458B	+++
459	+++
460	+++
463	+++
464	+++
465	+++
466	+++
467	+++
468	+++
469	+++
470	+++
471	+++
472	+++
473	+++
474	+++
475	+++
476	+++

[1292]

실시예 #	K _D
477	+++
478	+++
479	+++
480	+++
481	+++
482	+++
483	+++
484	+++
487	+++
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	+++
497	+++
498	+++
499	+++
499A	+++
500	+++
501	+++
502	+++
503	+++
505	+++
506	+++
507	+++
508	+++

[1293]

[1294]

실시예: 분비된 PCSK9 수준, 세포 LDLR 수준 및 세포 생존능에 대한 화합물의 효과를 측정하기 위한 시험관 내 세포 분석.

[1295]

화합물 스크리닝은 200 μ l의 분석 배지(10% 지단백질 결핍 FBS(Sigma S5394)를 함유한 DMEM(Gibco 31966-021))에 플레이팅된 25,000개의 HepG2 세포가 있는 96웰 조직 배양 플레이트에서 수행되었다. 세포 플레이트를 밤새(20~24시간) 인큐베이션한 다음, 분석 배지를 제거하고, 세포를 200 μ l의 DMEM으로 세척하고, 분석 배지 중 200 μ l의 화합물 또는 비히클(0.3% DMSO)을 각 웰에 첨가하였다. 화합물과 함께 48시간 인큐베이션한 후, 다음의 분석을 수행하였다.

[1296]

분비된 PCSK9 수준의 측정을 위하여, 세포 배양 분석 배지의 100 μ l의 샘플을 수집하고, PCSK9(인간) AlphaLISA 검출 키트(Perkin Elmer AL270F)를 사용한 분석 전에 -80℃에 저장하였다. 세포 배양 분석 배지의 샘플(5 μ l)을 384웰의 백색 옵티플레이트(Perkin Elmer -6007290)로 옮겼다. 또한, 분석 배경을 결정하기 위한 분석 배지 단독 샘플 5 μ l와 알려진 농도의 제조함 인간 PCSK9(표준 곡선)가 첨가된 분석 배지 샘플도 포함되었다. AlphaLISA 면역분석 완충액(모두 AlphaLISA 검출 키트에 제공됨)에 희석된 AlphaLISA 항PCSK9 수용자 비드(최종 농도 10 μ g/ml) 및 비오틴 부착된 항체 항-PCSK9(최종 농도 1 nM)의 용액 20 μ l를 각 5 μ l의 샘플에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, AlphaLISA 면역분석 완충액에 희석된 스트렙타비딘 공여자 비드(최종 농도 40 μ g/ml) 용액 25 μ l를 각 샘플에 첨가하고, 샘플을 빛으로부터 보호된 실온에서 추가로 1시간 동안 인큐베이션하였다. PCSK9(분석물질)의 존재 하에, 공여자와 수용자 비드는 근접하게 된다. 그러면, 615 nm에서의 발광이 여기 후 Enspire Alpha 플레이트 판독기에서 측정된다. 표준 곡선 값을 사용하여 PCSK9의 농도를 결정한 후, 다음 식을 이용하여 억제 백분율을 계산하였다: $(1 - (\text{테스트 웰 값} - \text{평균 배경 값}) / (\text{평균 비히클 값} - \text{평균 배경 값})) * 100$

[1297]

세포 생존능 분석은 세포 배지 샘플을 수집한 후, PCSK9 분석과 동일한 세포 플레이트에서 수행되었다. 분석은 세포 배양 배지에 용해되는 착색된 포르마잔 생성물을 생성하기 위하여 생존 가능한 세포에 의한 MTS 테트라졸륨 화합물의 환원을 기반으로 한다. 100 μ l의 나머지 배양 배지를 함유하는 각 세포 웰에 20 μ l의 MTS 시약(Promega G543)을 첨가하였다. 또한, 배경 측정을 결정하기 위해 세포가 없는 MTS 시약과 100 μ l의 분석 배지를 함유하는 웰이 포함되었다. 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 490 nm의 파장에서 광학 밀도(OD)를 측정하였다. OD 값을 다음 식을 이용하여 생존능 값의 변화(%)로 변환하였다: $1 - (\text{테스트 웰 값} - \text{평$

균 배경 값)/(평균 비히클 값 - 평균 배경 값)*100

[1298] 인간 LDL R 면역분석(R&D systems DLDR0) 및 명시되지 않는 한 면역분석에 제공된 모든 시약을 사용하여 세포 LDLR 수준을 결정하였다. HepG2 세포를 전술한 바와 같이 처리하고, 48시간의 화합물 인큐베이션 후, 배지를 제거하고, 세포를 인산염 완충 식염수로 세척하고, 세포를 프로테아제 억제제(Halt 억제제 카테일 - Pierce 78430)가 있는 50 μ L의 용해 완충액(25 mM의 Tris-HCl pH 7.4, 150 mM의 NaCl, 1 mM의 EDTA, 1%의 NP-40 및 5%의 글리세롤)에서 용해시켰다. 용해물을 원심분리에 의해 제거하고, 샘플을 면역분석에서 분석하기 전에 -80 $^{\circ}$ C에 보관되었다. 샘플에 추가하여, 보정용 희석제에 희석된 알려진 농도의 재조합 LDLR의 표준 곡선을 포함시켰고, 분석 배경을 결정하기 위한 LDLR은 포함시키지 않았다. 샘플(30 μ L)을 실온에서 2시간 동안 50 μ L의 분석 희석제와 함께 마이크로플레이트 웰 스트립(포획 항체로 미리 코팅됨)에서 인큐베이션하였다. 그런 다음, 마이크로플레이트 웰 스트립을 세척 완충액으로 4회 세척하고, 인간 LDLR 접합체 200 μ L를 첨가하였다. 실온에서 추가로 2시간을 인큐베이션한 후, 플레이트를 이전과 같이 세척하고, 기질 용액 200 μ L를 첨가하였다. 20분 후, 50 μ L의 정지 용액을 적용하고, 450 nm에서 측정된 각 웰의 광학 밀도 및 540 nm의 파장 보정을 적용하였다. 표준 곡선 값을 사용하여 LDLR의 농도를 결정한 후, 다음 식을 이용하여 증가 백분율을 계산하였다: (테스트 웰 값 - 평균 배경 값)/(평균 비히클 값 - 평균 배경 값)*100

[1299] 양성 대조군으로서, PCSK9 변역 억제제인 R-4-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-N-(3-클로로피리딘-2-일)-N-(피페리딘-3-일)벤즈아미드(SI-1)를 WO 2014170786에 따라 합성하였다.

[1300] 위의 분석법을 이용하여, PCSK9 기능을 억제하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용 가능한 염의 능력을 하기 표에 열거된 화학식 I의 대표적인 화합물로 확립하였다:

실시예 #	억제제 농도(μ M)	PCSK9 분비의 억제(%)	LDLR의 증가(%)	세포 생존능의 변화(%)
10	75	56	32	1
17	75	40	58	-6
88	75	61	90	-9
89	75	57	136	-14
91	75	52	76	-2
128	75	48	125	12
159	75	49	116	11
175	75	72	109	-8
SI-1	18.8	95	47	7

[1301]

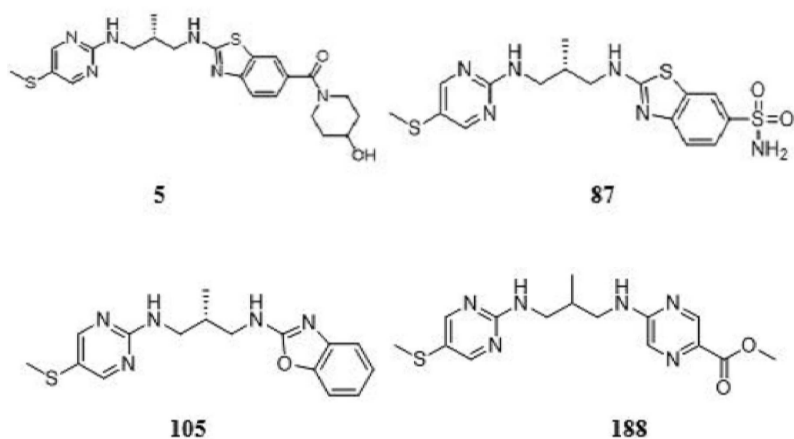
[1302] D. 약물작용발색단 특성화

[1303] HEK293 세포를 사용하여 PCSK9(31-692)-AVI-TEV-His6을 발현시키고, 니켈-친화도 크로마토그래피에 이어 크기 배제 크로마토그래피에 의해 성장 배지로부터 정제하였다. 순수 단백질을 약 8 mg/mL까지 농축시키고, 억제제 화합물과 최종 농도 1 mM까지 혼합하고, 4 $^{\circ}$ C에서 4시간 동안 인큐베이션하였다.

[1304] 공결정을 24-웰 형식의 증기 확산의 현적법에 의해 성장시켰다. Pilatus3 2M 검출기의 ESRF 빔라인 ID30A-1 또는 Pilatus 6M-F 검출기의 DLS 빔라인 i04에서 싱크로트론 데이터 수집을 위해 결정을 극저온으로 냉각시켰다.

[1305] 결정학적 매개변수

[1306] 다음의 결정학적 매개변수는 화합물 5, 87, 105 및 188에 대해 제공된다.



[1308]

실시예 #	5	87	105	188
파장(Å)				
분해능 범위(Å)	58.01-2.48 (2.58-2.48)	74.17- 2.44 (2.48- 2.44)	89.37- 2.95 (3.05- 2.95)	74.65-2.44 (2.48-2.44)
공간군	P 21 21 21	P 21 21 21	P 21 21 21	P 21 21 21
단위 격자	63.04 70.80 148.23	62.99 70.64 148.34	119.39 132.60 134.77	63.07 70.71 149.30
총 반사	158294	160732	284167	163750
고유 반사	24142	25385	45785	25629
다중도	6.6 (6.6)	6.3 (5.9)	6.2 (6.3)	6.4 (5.9)
완성도(%)	99.1 (92.6)	100.0 (96.7)	100.0 (100.0)	100.0 (100.0)
평균 I/시그마(I)	9.2 (1.7)	5.8 (1.1)	7.3 (1.6)	4.8 (1.3)
Wilson B-인자	88.5	34.335	48.1	
R-merge	0.164 (1.119)	0.200 (1.429)	0.110 (0.743)	0.286 (1.264)
R-meas	0.193 (1.317)	0.218 (1.581)	0.133 (0.890)	0.311 (1.388)

[1309]

CC1/2	0.993 (0.609)	0.991 (0.618)	0.994 (0.828)	0.980 (0.539)
CC*				
R-work	0.2070	0.2333	0.2135	0.2419
R-free	0.2555	0.2951	0.2530	0.2990
비수소 원자의 수	4352	4499		4478
거대분자	4258	4357	8635	4345
리간드	32	27	46	24
물	56	109	0	103
단백질 잔기	574	580		580
RMS(결합)	0.008	0.008	0.008	0.010
RMS(각)	1.358	1.359	1.368	1.365
라마찬드란 선호(%)	95.00	96.45	93.30	95.41
라마찬드란 이상치(%)	0.36	0.35	1.12	0.71
평균 B-인자				
거대분자	40.54	42.65	68.38	31.06
리간드	45.17	39.89	92.21	26.97
용매	36.14	39.77	-	23.91

[1310] 예시적인 PCSK9 이소형의 서열 목록(Uniprot ID 제공)

[1311] 서열번호 1 Q8NBP7#VAR_017197

[1312] MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLGPAGARAQEDGDYEELVLALLSEEDGLAEPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQA
ARRGYLTILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIWNLERITPPRYADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD
FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLCQKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQLAR
AGVVLVTAAGNFRDDACLSPASAEVITVGATNAQDQPVTLGLTGNFGRCVDFAPGEDII GASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTL
AELRQRLIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLTPLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCR
AHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQGHVLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKE
HGIPAPQEQTACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAIICRSRHLAQASQELQ

[1313] 서열번호 2 Q8NBP7#VAR_017198

[1314] MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLGPAGARAQEDGDYEELVLALRSEEDGLVEAPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQA
ARRGYLTILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIWNLERITPPRYADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD
FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLCQKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQLAR
AGVVLVTAAGNFRDDACLSPASAEVITVGATNAQDQPVTLGLTGNFGRCVDFAPGEDII GASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTL
AELRQRLIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLTPLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCR
AHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQGHVLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKE
HGIPAPQEQTACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAIICRSRHLAQASQELQ

[1315] 서열번호 3 Q8NBP7#VAR_021337

[1316] MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLGPAGARAQEDGDYEELVLALRSEEDGLAEPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQA
ARRGYLTILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIWNLERITPPRYADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD
FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLCQKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQLAR

AGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFPAGEDIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTL
AELRQRLIHFSAKDVISEAWFPEDQRVLTPLNVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCR
AHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQGHVLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKE
HGIPAPQEQVTVACEEGWLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAIICRSRHLAQASQELQ

[1317] 서열번호 4 Q8NBP7#VAR_021338

[1318] MGTVSSRRSWWPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQA
ARRGYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD
FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLCQKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQRLAR
AGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFPAGEDIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTL
AELRQRLIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLTPLNVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCR
AHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQGHVLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKE
HGIPAPQEQVTVACEEGWLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAIICRSRHLAQASQELQ

[1319] 서열번호 5 Q8NBP7#VAR_021339

[1320] MGTVSSRRSWWPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQA
ARRGYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD
FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLCQKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQRLAR
AGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFPAGEDIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTL
AELRQRLIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLTPLNVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCR
AHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQGHVLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKE
HGIPAPQEQVTVACEEGWLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAIICRSRHLAQASQELQ

[1321] 서열번호 6 Q8NBP7#VAR_017201

[1322] MGTVSSRRSWWPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQA
ARRGYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD
FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLCQKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQRLAR
AGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFPAGEDIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTL
AELRQRLIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLTPLNVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCR
AHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQGHVLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKE
HGIPAPQEQVTVACEEGWLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEEAVTAVAIICRSRHLAQASQELQ

[1323] 참고로 포함

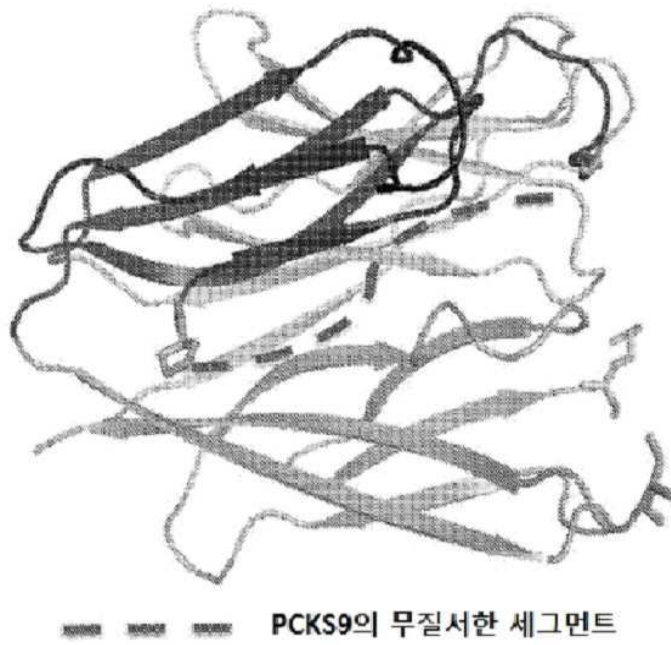
[1324] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 참고로 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되어 있는 것과 같이, 전체가 본원에 참고로 포함된다. 상충 시, 본원의 임의의 정의를 포함하여 본 출원이 우선할 것이다.

[1325] 균등물

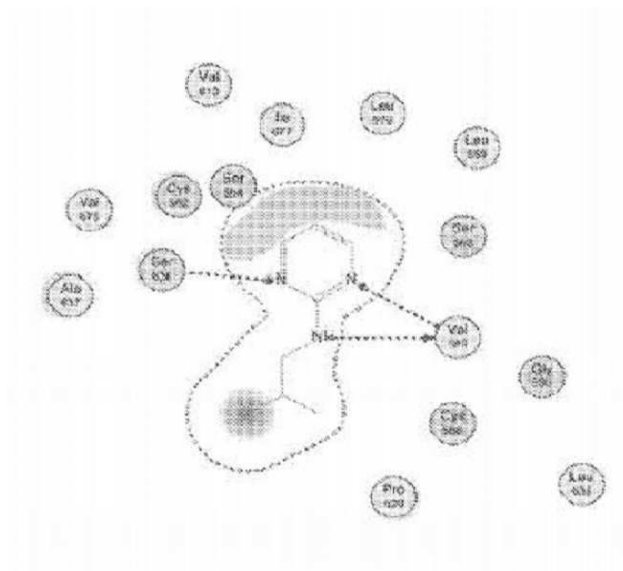
[1326] 본 발명의 특정 구현예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적인 것이고 제한적인 것이 아니다. 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토하면, 본 발명의 다수 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 이러한 변형과 함께 본 명세서를 참고하고, 전체 범위의 균등물과 함께 청구범위를 참고하여 결정되어야 한다.

도면

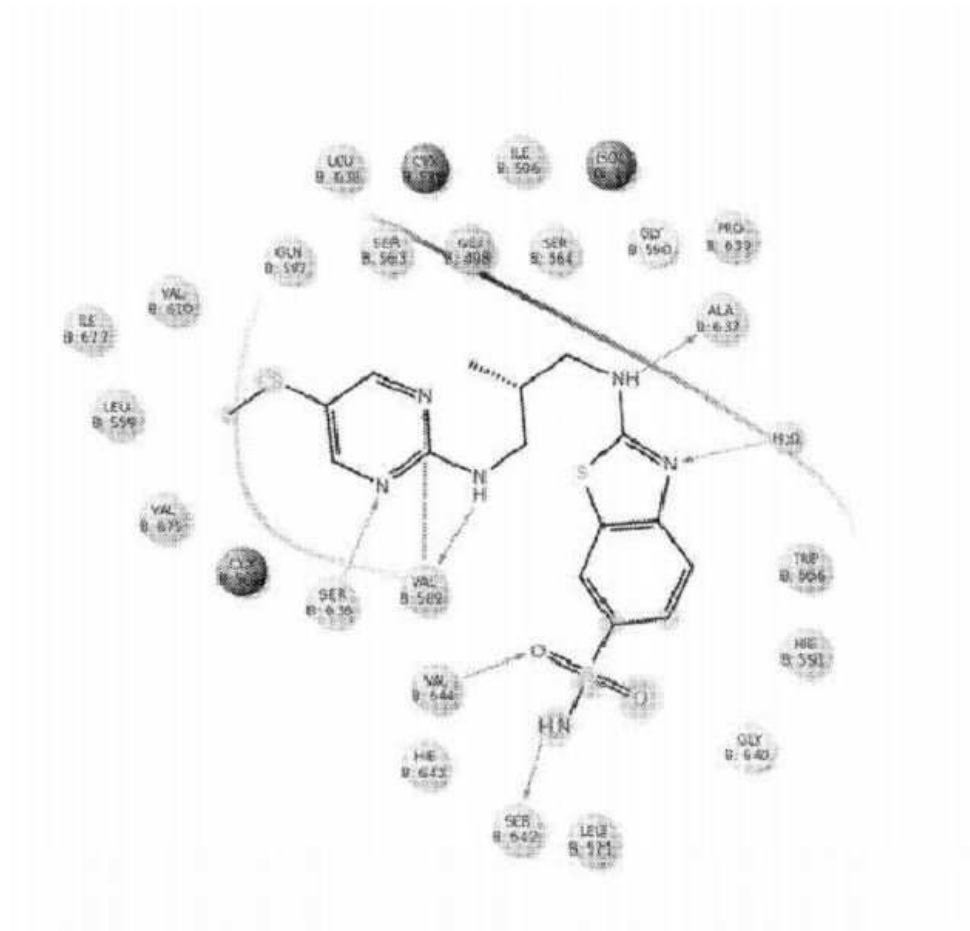
도면1



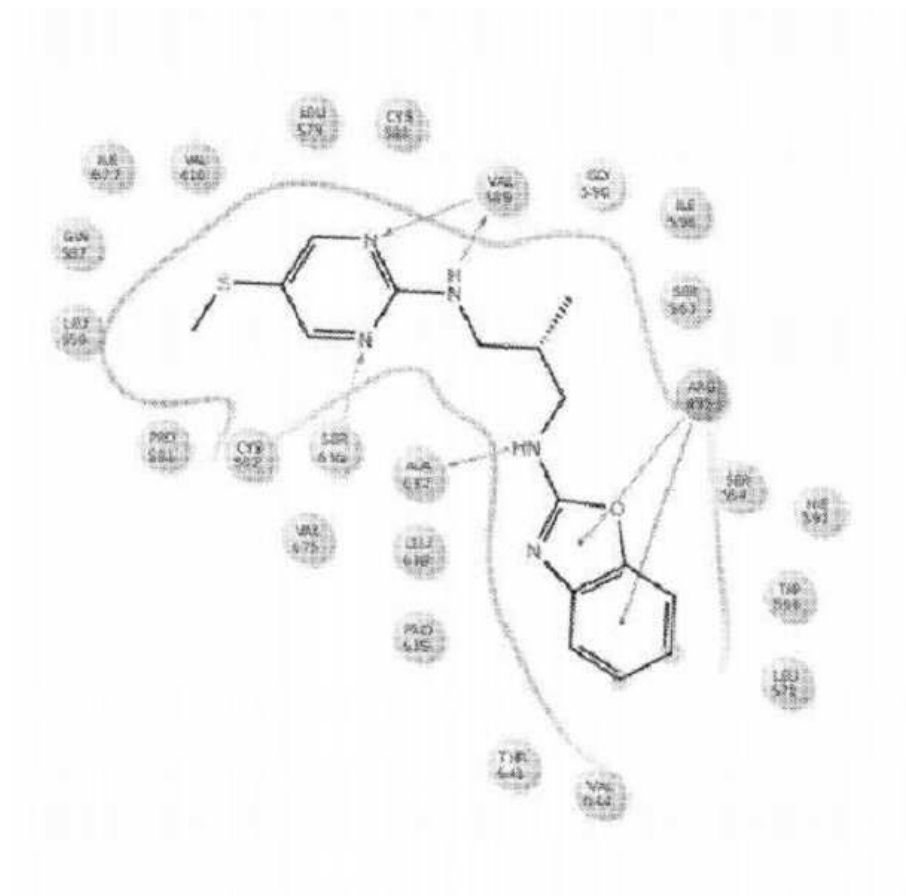
도면2



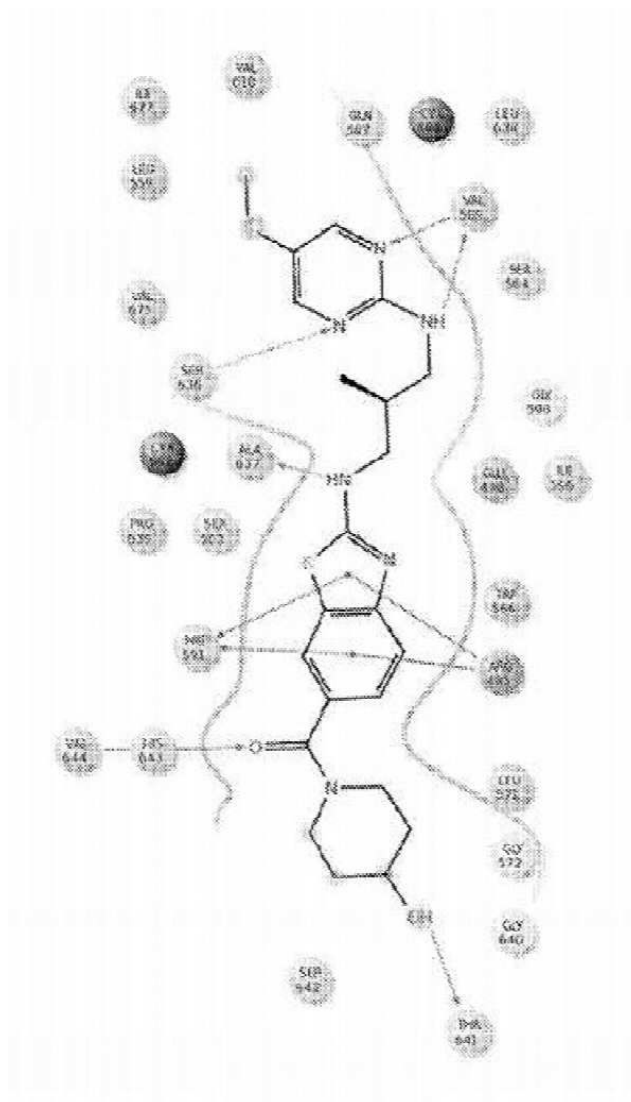
도면5



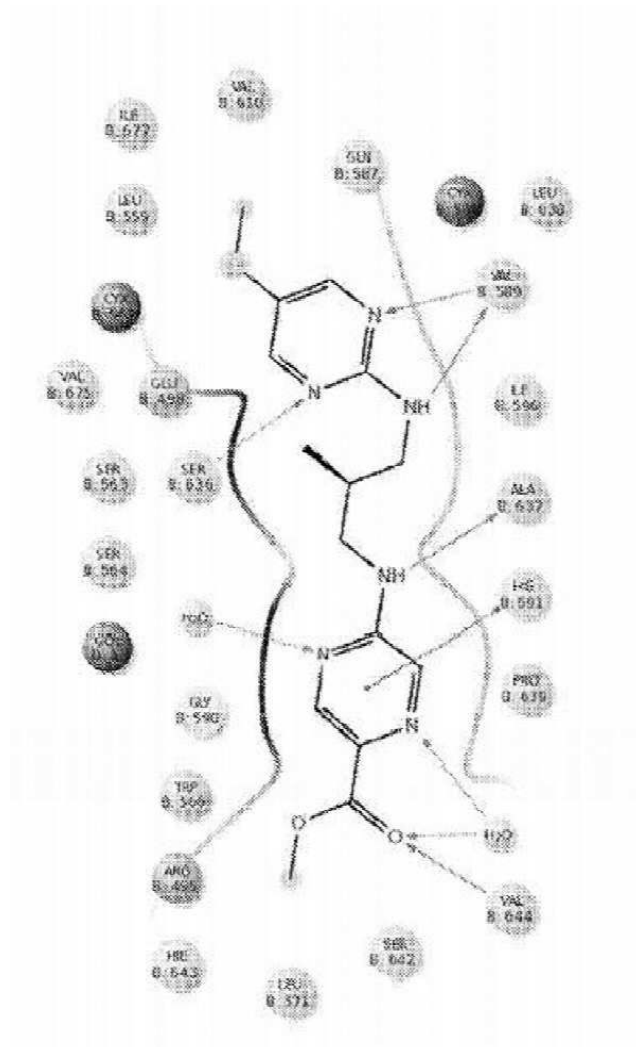
도면6



도면7



도면8



도면9

