(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0054293
(43) 공개일자 2022년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/4162 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7004600
(22) 출원일자(국제) 2020년07월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/069630
(87) 국제공개번호 WO 2021/009068
국제공개일자 2021년01월21일
(30) 우선권주장
19185997.4 2019년07월12일
유럽특허청(EPO)(EP)

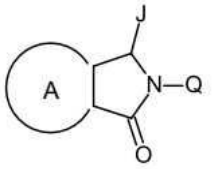
(71) 출원인
시닉 이뮤놀러지 비.브이.
네덜란드, 1098 엑스지 암스테르담, 사이언스 파크 106
(72) 발명자
에버스 바스티안
네덜란드, 1098 엑스지 암스테르담, 사이언스 파크 106, 시닉 바이오테크 비.브이.
브레난 폴 이
영국, 옥스포드 옥스포드셔 오엑스3 7에프제트, 루즈벨트 드라이브, 엔디엠알비, 누필드 디파트먼트 오브 메디슨, 유니버시티 오브 옥스포드
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 76 항

(54) 발명의 명칭 **ISOQC 및/또는 QC 효소의 억제제로서 N-치환된-3,4-(융합된 5-환)-5-페닐-피롤리딘-2-온 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 치료학적 화합물의 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 특히 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제하는(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단하는) 특정의 N-치환된-3,4-(융합된 5-환)-5-페닐-피롤리딘-2-온 화합물(또한 본원에서 "FRPPO 화합물"로 지칭됨)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 시험관 내 및 생체내 둘 다에서, isoQC 및/또는 QC 효소를 억제하고/하거나; isoQC 및/또는 QC 효소의 억제에 의해 개선되는 장애를 치료하고/하거나; 암, 죽상경화증, 섬유성 질환, 감염성 질환, 알츠하이머 질환 등을 치료하기 위한 이러한 화합물, 및 조성물의 용도에 관한 것이다:



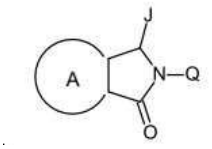
(52) CPC특허분류
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음 화학식의 화합물로부터 선택된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 및 용매화물:



상기 식에서 환 A는:

각각의 환 헤테로원자가 N인, 정확하게 2개의 환 헤테로원자; 또는

하나의 환 헤테로원자가 N이고 다른 환 헤테로원자가 S인, 정확하게 2개의 환 헤테로원자; 또는

하나의 환 헤테로원자가 N이고 다른 환 헤테로원자가 O인, 정확하게 2개의 환 헤테로원자; 또는

각각의 환 헤테로원자가 N인, 정확하게 3개의 환 헤테로원자; 또는

환 헤테로원자가 N인, 정확하게 1개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환(5-membered heteroaromatic ring)이고;

여기서, 환 A에서:

N인 비-브릿징(non-bridging) 환 원자는 그룹 $-R^{ANN}$로 임의 치환될 수 있고;

C인 비-브릿징 환 원자는 그룹 $-R^{ACC}$로 임의 치환될 수 있고;

여기서 $-R^{ACC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우 각각의 $-R^{ACC}$는 독립적으로 다음으로부터 선택되고:

$-R^{T}$,

$-R^{TX}$,

-F, -Cl, -Br, -I,

$-OH$, $-OR^{TT}$, $-OR^{TX}$,

$-L^{TT}-OH$, $-L^{TT}-OR^{TT}$, $-L^{TT}-OR^{TX}$,

$-NH_2$, $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}{}_2$, $-NHR^{TX}$,

$-L^{TT}-NH_2$, $-L^{TT}-NHR^{TT}$, $-L^{TT}-NR^{TT}{}_2$,

$-C(=O)R^{TT}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{TT}$, $-OC(=O)R^{TT}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{TT}$, $-C(=O)NR^{TT}{}_2$,

$-NHC(=O)R^{TT}$, $-NR^{TN}C(=O)R^{TT}$,

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{TT}$, $-NHC(=O)NR^{TT}{}_2$,

$-NR^{TN}C(=O)NH_2$, $-NR^{TN}C(=O)NHR^{TT}$, $-NR^{TN}C(=O)NR^{TT}{}_2$,

$-NHC(=O)OR^{TT}$, $-NR^{TN}C(=O)OR^{TT}$,

$-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{TT}$, $-OC(=O)NR^{TT}{}_2$,

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{TT}$, $-S(=O)_2NR^{TT}{}_2$,

$-NHS(=O)_2R^{TT}$, $-NR^{TN}S(=O)_2R^{TT}$,

$-S(=O)(=NH)-NH_2$, $-S(=O)(=NH)-NHR^{TT}$, $-S(=O)(=NH)-NR^{TT}{}_2$,

$-S(=O)(=NR^{TT})-NH_2$, $-S(=O)(=NR^{TT})-NHR^{TT}$, $-S(=O)(=NR^{TT})-NR^{TT}{}_2$,

$-N=S(=O)(R^{TT})-NH_2$, $-N=S(=O)(R^{TT})-NHR^{TT}$, $-N=S(=O)(R^{TT})-NR^{TT}{}_2$,

$-NH-S(=O)(=NH)-R^{TT}$, $-NH-S(=O)(=NR^{TT})-R^{TT}$,

$-NR^{TN}-S(=O)(=NH)-R^{TT}$, $-NR^{TN}-S(=O)(=NR^{TT})-R^{TT}$,

$-S(=O)R^{TT}$, $-S(=O)_2R^{TT}$,

$-SH$, $-SR^{TT}$, $-SR^{TX}$,

$-CN$, 및 $-NO_2$;

여기서 $-R^{ANN}$, 또는 각각의 $-R^{ANN}$은, 2개 이상 존재하는 경우, 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

$-R^{T}$,

$-R^{TX}$,

$-L^{TT}-OH$, $-L^{TT}-OR^{TT}$, $-L^{TT}-OR^{TX}$,

$-L^{TT}-NH_2$, $-L^{TT}-NHR^{TT}$, $-L^{TT}-NR^{TT}{}_2$,

$-C(=O)R^{TT}$,

$-C(=O)OR^{TT}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{TT}$, $-C(=O)NR^{TT}{}_2$,

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{TT}$, $-S(=O)_2NR^{TT}{}_2$,

$-S(=O)R^{TT}$, 및 $-S(=O)_2R^{TT}$;

여기서:

각각의 $-R^{T}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

$-R^{T1}$, $-R^{T2}$, $-R^{T3}$, $-R^{T4}$, $-R^{T5}$,

$-L^{T}-R^{T2}$, $-L^{T}-R^{T3}$, $-L^{T}-R^{T4}$, 및 $-L^{T}-R^{T5}$;

각각의 $-R^{TT}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

$-R^{T1}$, $-R^{T2}$, $-R^{T3}$, $-R^{T4}$, $-R^{T5}$,

$-L^{T}-R^{T2}$, $-L^{T}-R^{T3}$, $-L^{T}-R^{T4}$, 및 $-L^{T}-R^{T5}$;

각각의 $-R^{TX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

각각의 $-R^{TN}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬이고;

각각의 $-L^{TT}-$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌이고;

여기서:

각각의 $-R^{T1}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-6}알킬이고;

각각의 $-R^{T2}$는 포화된 C_{3-6}사이클로알킬이고;

각각의 $-R^{T3}$은 비-방향족 C_{4-9}헤테로사이클릴이고;

각각의 $-R^{T4}$는 독립적으로 페닐 또는 나프틸이고;

각각의 $-R^{T5}$는 C_{5-12}헤테로아릴이고;

각각의 $-L^{T}-$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌이고;

여기서 각각의 $-R^{T2}$, $-R^{T3}$, $-R^{T4}$, 및 $-R^{T5}$는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되고:

$-R^{TTT}$, $-R^{TTTX}$,

-F, -Cl, -Br, -I,

-OH, $-OR^{TTT}$, $-OR^{TTTX}$,

$-NH_2$, $-NHR^{TTT}$, $-NHR^{TTTX}$, $-NR^{TTT}_2$,

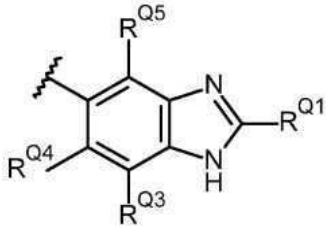
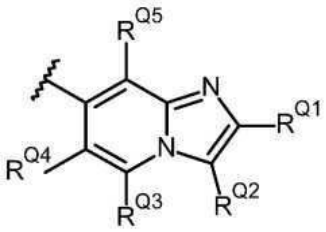
$-C(=O)R^{TTT}$, -C(=O)OH, 및 $-C(=O)OR^{TTT}$;

여기서:

각각의 $-R^{TTT}$는 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬, 포화된 C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $-R^{TTTX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

여기서 -Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

및 ;

여기서:

각각의 $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

$-R^{Q2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ2}$이고;

각각의 $-R^{Q3}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

각각의 $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

각각의 $-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

각각의 $-R^{QQ1}$, $-R^{QQ2}$, $-R^{QQ3}$ $-R^{QQ4}$, 및 $-R^{QQ5}$는 독립적으로 $-R^{Q}$이고;

여기서 각각의 $-R^{Q}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

$-R^{QQ}$,

$-R^{QX}$,

-F, -Cl, -Br, -I,

-OH, $-OR^{QQ}$, $-OR^{QX}$,

$-NH_2$, $-NHR^{QQ}$, $-NHR^{QX}$, $-NR^{QQ}{}_2$, 및

-CN;

여기서:

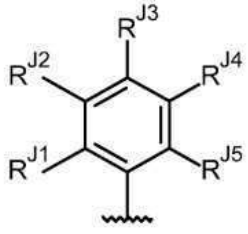
각각의 $-R^{QQ}$는 독립적으로 $-R^{QQQ1}$ 또는 $-R^{QQQ2}$이고;

각각의 $-R^{QQQ1}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬이고;

각각의 $-R^{QQQ2}$는 포화된 C_{3-6}사이클로알킬이고;

각각의 $-R^{QX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

여기서 -J는 다음의 그룹이고:



여기서:

$-R^{J1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ1}$이고;

$-R^{J2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ2}$이고;

$-R^{J3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ3}$이고;

$-R^{J4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ4}$이고;

$-R^{J5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ5}$이고;

여기서:

$-R^{JJ1}$, $-R^{JJ2}$, $-R^{JJ3}$ $-R^{JJ4}$, 및 $-R^{JJ5}$의 각각은 독립적으로 $-R^{J}$이고;

여기서 각각의 $-R^{J}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

$-R^{P}$,

$-R^{PX}$,

-F, -Cl, -Br, -I,

-OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

$-L^{PP}$-OH, $-L^{PP}-OR^{PP}$, $-L^{PP}-OR^{PX}$,

$-NH_2$, $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}{}_2$, $-NHR^{PX}$,

$-L^{PP}-NH_2$, $-L^{PP}-NHR^{PP}$, $-L^{PP}-NR^{PP}{}_2$,

$-C(=O)R^{PP}$,

-C(=O)OH, $-C(=O)OR^{PP}$, $-OC(=O)R^{PP}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{PP}$, $-C(=O)NR^{PP}{}_2$,

$-NHC(=O)R^{PP}$, $-NR^{PN}C(=O)R^{PP}$,

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{PP}$, $-NHC(=O)NR^{PP}{}_2$,

$-NR^{PN}C(=O)NH_2$, $-NR^{PN}C(=O)NHR^{PP}$, $-NR^{PN}C(=O)NR^{PP}{}_2$,

$-NHC(=O)OR^{PP}$, $-NR^{PN}C(=O)OR^{PP}$,

$-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{PP}$, $-OC(=O)NR^{PP}{}_2$,

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{PP}$, $-S(=O)_2NR^{PP}{}_2$,

$-NHS(=O)_2R^{PP}$, $-NR^{PN}S(=O)_2R^{PP}$,

$-S(=O)(=NH)-NH_2$, $-S(=O)(=NH)-NHR^{PP}$, $-S(=O)(=NH)-NR^{PP}{}_2$,

$-S(=O)(=NR^{PP})-NH_2$, $-S(=O)(=NR^{PP})-NHR^{PP}$, $-S(=O)(=NR^{PP})-NR^{PP}{}_2$,

$-N=S(=O)(R^{PP})-NH_2$, $-N=S(=O)(R^{PP})-NHR^{PP}$, $-N=S(=O)(R^{PP})-NR^{PP}{}_2$,

$-NH-S(=O)(=NH)-R^{PP}$, $-NH-S(=O)(=NR^{PP})-R^{PP}$,

$-NR^{PN}-S(=O)(=NH)-R^{PP}$, $-NR^{PN}-S(=O)(=NR^{PP})-R^{PP}$,

$-S(=O)R^{PP}$, $-S(=O)_2R^{PP}$,

$-SH$, $-SR^{PP}$, $-SR^{PX}$,

$-CN$, 및 $-NO_2$;

여기서:

각각의 $-R^{P}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

$-R^{P1}$, $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, $-R^{P5}$,

$-L^{P}-R^{P2}$, $-L^{P}-R^{P3}$, $-L^{P}-R^{P4}$, 및 $-L^{P}-R^{P5}$;

각각의 $-R^{PP}$는 독립적으로 다음으로부터 선택되고:

$-R^{P1}$, $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, $-R^{P5}$,

$-L^{P}-R^{P2}$, $-L^{P}-R^{P3}$, $-L^{P}-R^{P4}$, 및 $-L^{P}-R^{P5}$;

각각의 $-R^{PX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

각각의 $-R^{PN}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬이고;

각각의 $-L^{PP}-$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌이고;

여기서:

각각의 $-R^{P1}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-6}알킬이고;

각각의 $-R^{P2}$는 포화된 C_{3-6}사이클로알킬이고;

각각의 $-R^{P3}$은 비-방향족 C_{4-9}헤테로사이클릴이고;

각각의 $-R^{P4}$는 독립적으로 페닐 또는 나프틸이고;

각각의 $-R^{P5}$는 C_{5-12}헤테로아릴이고;

각각의 $-L^{P}-$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌이고;

여기서 각각의 $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, 및 $-R^{P5}$는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되고:

$-R^{PPP}$, $-R^{PPPX}$,

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-OH$, $-OR^{PPP}$, $-OR^{PPPX}$,

$-NH_2$, $-NHR^{PPP}$, $-NHR^{PPPX}$, $-NR^{PPP}{}_2$,

$-C(=O)R^{PPP}$, -C(=O)OH, 및 $-C(=O)OR^{PPP}$,

$-S(=O)_2R^{PPP}$; 및

-CN;

여기서, 추가로, 각각의 $-R^{P2}$ 및 $-R^{P3}$은 =O로 임의 치환되고;

여기서:

각각의 $-R^{PPP}$는 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬, 포화된 C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 $-R^{PPPX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

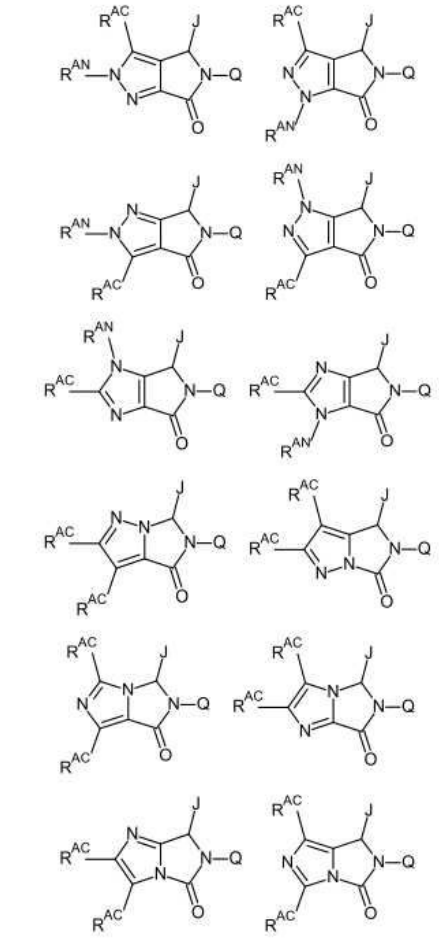
추가로:

$-R^{JJ1}$ 및 $-R^{JJ2}$는, 존재하는 경우, 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서, 융합된(fused) 5- 또는 6-원의 환(즉, 이들이 부착되는 페닐 환에 융합됨)을 형성하거나;

$-R^{JJ2}$ 및 $-R^{JJ3}$은, 존재하는 경우, 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서, 융합된 5- 또는 6-원의 환(즉, 이들이 부착된 페닐 환에 부착됨)을 형성할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



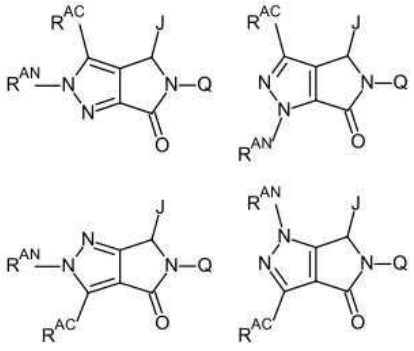
상기 화학식에서:

각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



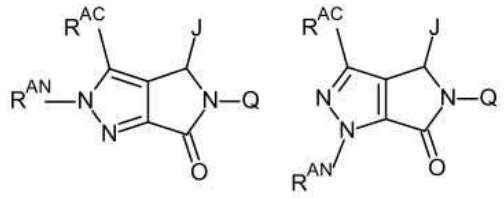
상기 화학식에서:

각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

청구항 4

제1항에 있어서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



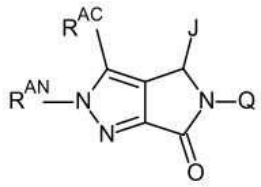
상기 화학식에서:

각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

청구항 5

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



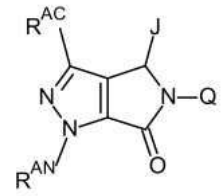
상기 화학식에서:

$-R^{AC}$ 는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

$-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

청구항 6

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



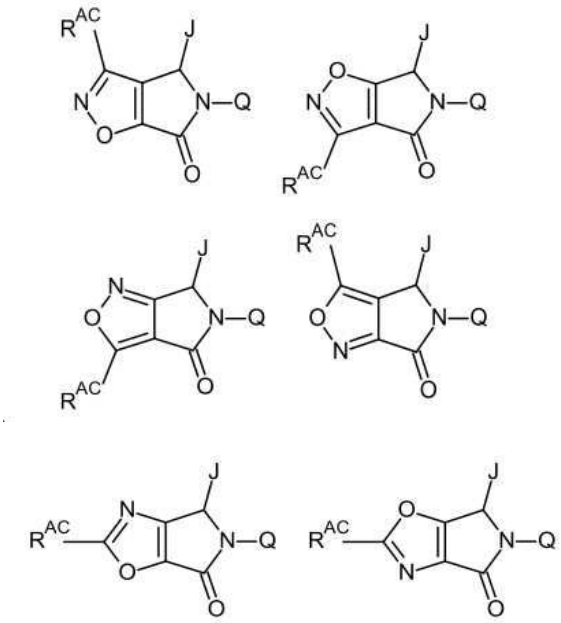
상기 화학식에서:

$-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

$-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

청구항 7

제1항에 있어서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

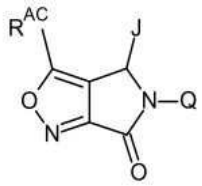


상기 화학식에서:

각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

청구항 8

제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

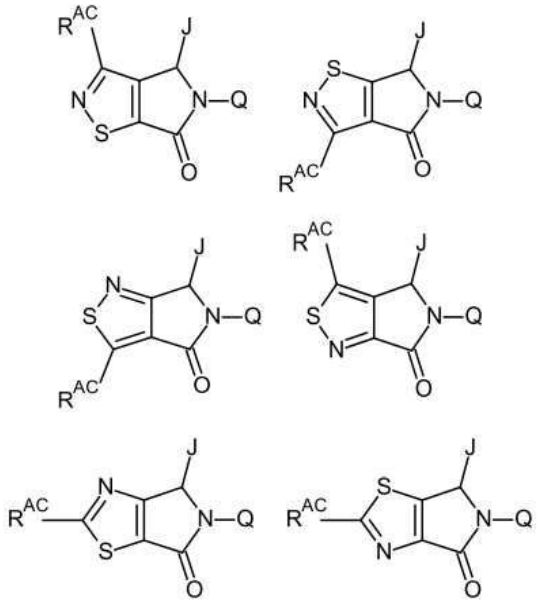


상기 화학식에서:

-R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

청구항 9

제1항에 있어서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



상기 화학식에서:

각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{AC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우 각각의 $-R^{AC}$가 H인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{AN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우 각각의 $-R^{AN}$이 H인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{ACC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우 각각의 $-R^{ACC}$가 $-R^{T}$ 및 $-R^{TX}$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{ACC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우 각각의 $-R^{ACC}$가 $-R^{T}$인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{ANN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우 각각의 $-R^{ANN}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

$-R^{T}$,

$-R^{TX}$,

$-L^{TT}-OR^{TT}$, 및 $-L^{TT}-OR^{TX}$.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{ANN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우 각각의 $-R^{ANN}$이 $-R^{T}$인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

$-R^{T1}$, $-R^{T2}$, 및 $-L^{T}-R^{T2}$.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T}$가 $-R^{T1}$인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TT}$가 $-R^{T1}$인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TX}$가 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, 및 $-CH_2C(CH_3)_2F$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T1}$가 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-3}알킬인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T2}$가 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 22

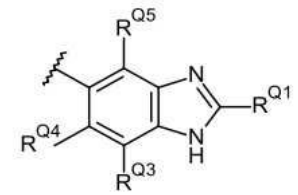
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T3}$이 비-방향족 모노사이클릭 C_{4-7}헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T4}$가 페닐인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, -Q가 다음 화학식인 화합물:



:

상기 화학식에서:

$-R^{Q1}$ 는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

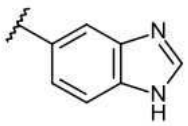
$-R^{Q3}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

$-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

$-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

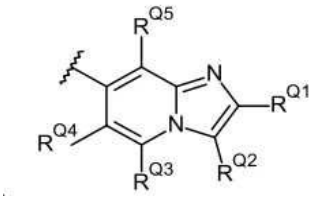
$-R^{QQ1}$, $-R^{QQ3}$ $-R^{QQ4}$, 및 $-R^{QQ5}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, -Q가  인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, -Q가 다음 화학식인 화합물:



상기 화학식에서:

$-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

$-R^{Q2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ2}$이고;

$-R^{Q3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

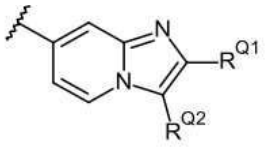
$-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

$-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

$-R^{QQ1}$, $-R^{QQ2}$, $-R^{QQ3}$ $-R^{QQ4}$, 및 $-R^{QQ5}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, -Q가 다음 화학식인 화합물:



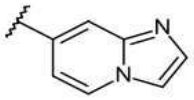
상기 화학식에서:

$-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

$-R^{Q2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ2}$이고;

$-R^{QQ1}$ 및 $-R^{QQ2}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

청구항 28

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, -Q가  인 화합물.

청구항 29

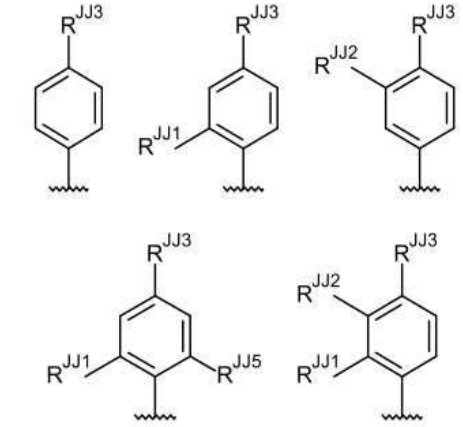
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

$-R^{J4}$가 -H이고;

$-R^{J5}$가 -H인 화합물.

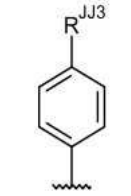
청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, -J가 다음의 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:



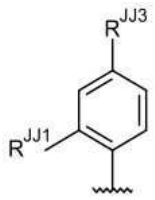
청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, -J가 다음의 그룹인 화합물:



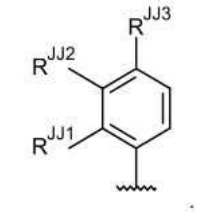
청구항 32

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, -J가 다음의 그룹인 화합물:



청구항 33

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, -J가 다음의 그룹인 화합물:



청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{JJ1}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

$-R^{P}$,

$-R^{PX}$,

-F, -Cl, -Br,

-OH, $-OR^{PP}$, 및 $-OR^{PX}$.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{JJ1}$가 독립적으로 -F인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{JJ2}$가 독립적으로 -F인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$가 $-OR^{PP}$ 및 $-OR^{PX}$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-NHR^{PP}$ 및 $-NR^{PP}{}_2$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

$-R^{P1}$, $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, 및 $-R^{P5}$.

청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 $-R^{P1}$인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 $-R^{P3}$인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 $-R^{P5}$인 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PP}$가 $-R^{P1}$인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PX}$가 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CH_2CF_3$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P1}$가 -Me인 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P2}$가 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$가 옥세타닐; 테트라하이드로푸라닐; 테트라하이드로피라닐; 옥사닐; 디옥사닐; 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 모르폴리닐; 티오모르폴리닐, 1,4-티아지난 1,1-디옥사이드; 아제파닐; 옥사제파닐; 디아제파닐; 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 49

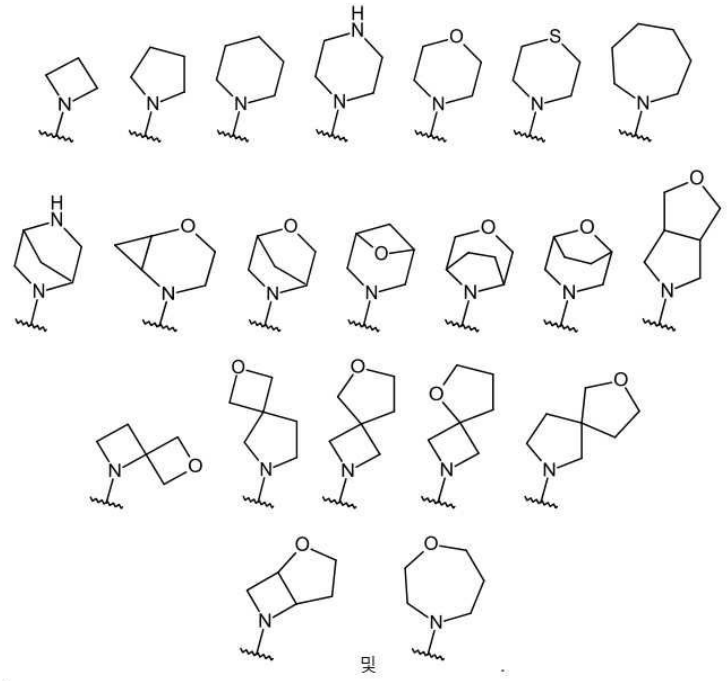
제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$가 비-방향족 모노사이클릭(non-aromatic monocyclic) C_{4-7}헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 비-방향족 브릿지된(non-aromatic bridged) C_{7-9}헤테로사이클릴 및 비-방향족 스피로 C_{7-9}헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되고, 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되는 화합물:



및

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P4}$가 페닐인 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 C_{5-6}헤테로아릴인 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴릴; 이소티아졸릴; 및 피라졸릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $-R^{J3}$가 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$가 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P3}$인 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P3}$이고;

$-R^{P3}$이 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제파노, 및 디아제파노로부터 독립적으로 선택되거나;

$-R^{P3}$이 *N-연결된*: 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $-R^{J3}$가 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고;

$-R^{P5}$가 C_5헤테로아릴인 화합물.

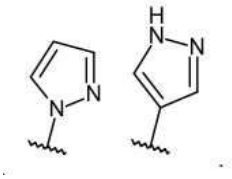
청구항 58

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고;

$-R^{P5}$가 이미다졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 및 피라졸릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

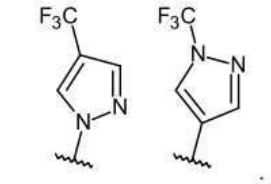
청구항 59

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고; $-R^{P5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는(및 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되는) 화합물:



청구항 60

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고; $-R^{P5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:



청구항 61

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$가 $-OR^{PP}$이고; $-R^{PP}$가 $-R^{P1}$인 화합물.

청구항 62

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-OR^{PX}$인 화합물.

청구항 63

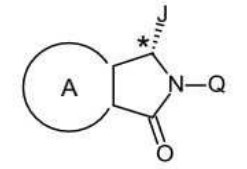
제1항에 있어서, 다음 식 중 하나의 화합물인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

FRPPO-001, FRPPO-002, FRPPO-003, FRPPO-004, FRPPO-005, FRPPO-006, FRPPO-007, FRPPO-008, FRPPO-009, FRPPO-010, FRPPO-011, FRPPO-012, FRPPO-013, FRPPO-014, FRPPO-015, FRPPO-016, FRPPO-017, FRPPO-018, FRPPO-019, FRPPO-020, FRPPO-021, FRPPO-022, FRPPO-023, FRPPO-024, FRPPO-025, FRPPO-026, FRPPO-027, FRPPO-028, FRPPO-029, FRPPO-030, FRPPO-031, FRPPO-032, FRPPO-033, FRPPO-034, FRPPO-035, FRPPO-036, FRPPO-037, FRPPO-038, FRPPO-039, FRPPO-046, FRPPO-047, FRPPO-048, FRPPO-049, FRPPO-050, FRPPO-051, FRPPO-052, FRPPO-053, FRPPO-054, FRPPO-057, FRPPO-058, FRPPO-061, FRPPO-063, FRPPO-064, FRPPO-066, FRPPO-067, FRPPO-068, FRPPO-069, FRPPO-070, FRPPO-072, FRPPO-073, FRPPO-074, FRPPO-076, FRPPO-077, FRPPO-078, FRPPO-079, FRPPO-081, FRPPO-082, FRPPO-083, FRPPO-084, FRPPO-085, FRPPO-086, FRPPO-087, FRPPO-088, FRPPO-089, FRPPO-090, FRPPO-091, FRPPO-092, FRPPO-093, FRPPO-094, FRPPO-095, FRPPO-096, FRPPO-097, FRPPO-098, FRPPO-100, FRPPO-101, FRPPO-102, FRPPO-103, FRPPO-104, FRPPO-105, FRPPO-106, FRPPO-107, FRPPO-108, FRPPO-109, FRPPO-110, FRPPO-111, FRPPO-112, FRPPO-113, FRPPO-114, FRPPO-115,

FRPPO-126, FRPPO-127, FRPPO-134, FRPPO-135, FRPPO-136, FRPPO-137, FRPPO-142, FRPPO-143, FRPPO-144, FRPPO-145, FRPPO-146, FRPPO-147, FRPPO-148, FRPPO-149, FRPPO-150, FRPPO-151, FRPPO-152, FRPPO-153, FRPPO-154, FRPPO-155, FRPPO-156, FRPPO-157, FRPPO-158, FRPPO-159, FRPPO-160, FRPPO-161, FRPPO-162, FRPPO-164, FRPPO-165, FRPPO-166, FRPPO-167, FRPPO-168, FRPPO-169, FRPPO-170, FRPPO-171, FRPPO-173, FRPPO-174, FRPPO-175, FRPPO-176, FRPPO-177, FRPPO-197, 및 FRPPO-198.

청구항 64

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에서 별표(*)로 표시된, -J가 부착된 환 원자가 다음 구조로 존재하는 화합물:



청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 66

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합시키는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 67

isoQC 및/또는 QC 효소를 유효량의 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시킴을 포함하여, 시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*)에서, 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제하는 방법.

청구항 68

세포를 유효량의 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시킴을 포함하여, 시험관 내 또는 생체 내에서, 세포내 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제 (QC) 효소를 억제하는 방법.

청구항 69

치료요법(therapy)에 의해 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 70

글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소의 억제에 의해 개선(ameliorating)되는 사람 또는 동물 신체의 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 71

글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소의 억제에 의해 개선되는 사람 또는 동물 신체의 장애의 치료용 의약(medicament)의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 72

치료를 필요로 하는 대상체(subject)에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물을

투여함을 포함하는, 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소의 억제에 의해 개선되는 사람 또는 동물 신체의 장애의 치료 방법.

청구항 73

다음으로부터 선택된 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물:

증식성 장애(proliferative disorder);

암(cancer);

백혈병(leukemia), 급성 골수구 백혈병(acute myeloid leukemia)(AML), 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia)(APL), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia)(CML), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia)(ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-cell acute lymphoblastic leukemia)(T-ALL), 림프종(lymphoma), B-세포 림프종(B-cell lymphoma), T-세포 림프종(T-cell lymphoma), 호지킨 림프종(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)(NHL), 털 세포 림프종(hairy cell lymphoma), 버킷 림프종(Burkett's lymphoma), 다발 골수종(multiple myeloma)(MM), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome), 폐 암(lung cancer), 선암종(adenocarcinoma), 소 세포 폐 암(small cell lung cancer)(SCLC), 비-소 세포 폐 암(non-small cell lung cancer)(NSCLC), 종격 암(mediastinum cancer), 복막 암(peritoneal cancer), 중피종(mesothelioma), 위장관 암(gastrointestinal cancer), 위 암(gastric cancer), 위장 암(stomach cancer), 창자 암(bowel cancer), 소장 암(small bowel cancer), 대장 암(large bowel cancer), 결장 암(colon cancer), 결장 선암종(colon adenocarcinoma), 결장 선종(colon adenoma), 직장 암(rectal cancer), 결장직장 암(colorectal cancer), 평활근육종(leiomyosarcoma), 유방 암(breast cancer), 부인과 암(gynaecological cancer), 비뇨-생식기 암(genito-urinary cancer), 난소 암(ovarian cancer), 자궁내막 암(endometrial cancer), 자궁경부 암(cervical cancer), 전립선 암(prostate cancer), 고환 암(testicular cancer), 정상피종(seminoma), 기형암종(teratocarcinoma), 간 암(liver cancer), 신장 암(kidney cancer), 방광 암(bladder cancer), 요로상피 암(urothelial cancer), 담도 암(biliary tract cancer), 췌장 암(pancreatic cancer), 외분비 췌장 암종(exocrine pancreatic carcinoma), 식도 암(esophageal cancer), 비인두 암(nasopharyngeal cancer), 두부 및 경부 편평 세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma)(HNSCC), 피부 암(skin cancer), 편평상피 암(squamous cancer), 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 흑색종(melanoma), 악성 흑색종(malignant melanoma), 색소성 건피증(xeroderma pigmentosum), 각질가시세포종(keratoacanthoma), 골 암(bone cancer), 뼈 육종(bone sarcoma), 골육종(osteosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 갑상선 암(thyroid gland cancer), 갑상선 여포암(thyroid follicular cancer), 부신 암(adrenal gland cancer), 신경계 암(nervous system cancer), 뇌 암(brain cancer), 성상세포종(astrocytoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 신경교종(glioma), 신경초종(schwannoma), 교모세포종(glioblastoma), 또는 육종(sarcoma);

죽상경화증(atherosclerosis);

섬유성 질환(fibrotic disease);

피부경화증(scleroderma), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 간 경화증(liver cirrhosis), 신장 섬유증(kidney fibrosis), 폐 섬유증(lung fibrosis), 방광 섬유증(bladder fibrosis), 심장 섬유증(heart fibrosis), 췌장 섬유증(pancreas fibrosis), 또는 근섬유증(myelofibrosis);

감염성 질환(infectious disease);

바이러스, 세균, 또는 원생생물에 의해 유발된 감염성 질환;

다음으로부터 선택된 병원체에 의해 유발된 감염성 질환: 렌티 바이러스, 사람 T-림프친화성 바이러스(ymphotropic virus)(HTLV), 헤파드나 바이러스(hepadna virus), B형 간염 바이러스(hepatitis B virus), 헤르페스 바이러스(herpes virus), 사람 파필로마 바이러스(human papilloma virus), 라 크로쎄 바이러스(la crosse virus), 예르시니아 종(Yersinia sp.), 예르시니아 페스티스(Yersinia pestis), 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(Yersinia pseudotuberculosis), 예르시니아 엔테로콜리티카(Yersinia enterocolitica), 프란시스셀라 종(Franciscella sp.), 헬리코박터 종(Helicobacter sp.), 헬리코박터 필로리(Helicobacter pylori), 파스퇴렐라 종(Pasturella sp.), 비브리오 종(Vibrio sp.), 비브리오 콜레라에(Vibrio cholerae), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(Vibrio parahemolyticus), 레지오넬라 종(Legionella sp.), 레지오넬라 뉴모필라(Legionella

pneumophila), 리스테리아 종(Listeria sp.), 리스테리아 모노사이토게네스(Listeria monocytogenes), 마이코플라스마 종(Mycoplasma sp.), 마이코플라스마 호미니스(Mycoplasma hominis), 마이코플라스마 뉴모니아에(Mycoplasma pneumoniae), 마이코박테리움 종(Mycobacterium sp.), 마이코박테리움 투베르쿨로시스(Mycobacterium tuberculosis), 마이코박테리움 레프라에(Mycobacterium leprae), 리케차 종(Rickettsia sp.), 리케차 리케치이(Rickettsia rickettsii), 리케차 타이피(Rickettsia typhi), 플라스모디움(Plasmodium), 트리파노소마(Trypanosoma), 기아르디아(Giardia), 톡소플라스마(Toxoplasma), 및 레이쉬마니아(Leishmania);

알츠하이머 질환(Alzheimer's disease);

비-알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH);

화농성 관절염(septic arthritis);

만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease)(COPD);

천식(asthma);

알레르기(allergy);

기생충 감염(parasitic infection);

말라리아(malaria);

겸상 적혈구 빈혈증(sickle-cell anemia);

헌팅톤 질환(Huntington's disease);

허혈증(ischemia);

재관류 손상(reperfusion injury);

신 허혈증(renal ischemia) 또는 신 재관류 손상(renal reperfusion injury); 심근 허혈증(myocardial ischemia) 또는 심근 재관류 손상(myocardial reperfusion injury); 간 허혈증(liver ischemia) 또는 간 재관류 손상(liver reperfusion injury); 또는 대뇌 허혈증(cerebral ischemia) 또는 대뇌 재관류 손상(cerebral reperfusion injury).

청구항 74

다음으로부터 선택된 장애의 치료용 의약의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도:

증식성 장애;

암;

백혈병, 급성 골수구 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 림프종, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종(NHL), 털 세포 림프종, 버킷 림프종, 다발 골수종(MM), 골수이형성 증후군, 폐 암, 선암종, 소 세포 폐 암(SCLC), 비-소 세포 폐 암(NSCLC), 종격 암, 복막 암, 중피종, 위장관 암, 위 암, 위장 암, 창자 암, 소장 암, 대장 암, 결장 암, 결장 선암종, 결장 선종, 직장 암, 결장직장 암, 평활근육종, 유방 암, 부인과 암, 비뇨-생식기 암, 난소 암, 자궁내막 암, 자궁경부 암, 전립선 암, 고환 암, 정상피종, 기형암종, 간 암, 신장 암, 방광 암, 요로상피 암, 담도 암, 췌장 암, 외분비 췌장 암종, 식도 암, 비인두 암, 두부 및 경부 편평 세포 암종(HNSCC), 피부 암, 편평상피 암, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 흑색종, 악성 흑색종, 색소성 건피증, 각질가시세포종, 골 암, 뼈 육종, 골육종, 횡문근육종, 섬유육종, 갑상선 암, 갑상선 여포암, 부신 암, 신경계 암, 뇌 암, 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종, 신경초종, 교모세포종, 또는 육종;

죽상경화증;

섬유성 질환;

피부경화증, 특발성 폐 섬유증, 간 경화증, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 방광 섬유증, 심장 섬유증, 췌장 섬유증, 또는 근섬유증;

감염성 질환;

바이러스, 세균, 또는 원생생물에 의해 유발된 감염성 질환;

다음으로부터 선택된 병원체에 의해 유발된 감염성 질환: 렌티 바이러스, 사람 T-림프친화성 바이러스(HTLV), 헤파드나 바이러스, B형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 사람 파필로마 바이러스, 라 크로쎄 바이러스, 예르시니아 종, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도투베르쿨로시스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 프란시스셀라 종, 헬리코박터 종, 헬리코박터 필로리, 파스퇴렐라 종, 비브리오 종, 비브리오 콜레라에, 비브리오 파라헤몰리티쿠스, 레지오넬라 종, 레지오넬라 뉴모필라, 리스테리아 종, 리스테리아 모노사이토게네스, 마이코플라스마 종, 마이코플라스마 호미니스, 마이코플라스마 뉴모니아에, 마이코박테리움 종, 마이코박테리움 투베르쿨로시스, 마이코박테리움 레프라에, 리케차 종, 리케차 리케치이, 리케차 타이피, 플라스모디움, 트리파노소마, 기아르디아, 톡소플라스마, 및 레이쉬마니아;

알츠하이머 질환;

비-알코올성 지방간염(NASH);

화농성 관절염;

만성 폐쇄성 폐 질환(COPD);

천식;

알레르기;

기생충 감염;

말라리아;

겸상 적혈구 빈혈증;

헌팅톤 질환;

허혈증;

재관류 손상;

신 허혈증 또는 신 재관류 손상; 심근 허혈증 또는 심근 재관류 손상; 간 허혈증 또는 간 재관류 손상; 또는 대뇌 허혈증 또는 대뇌 재관류 손상.

청구항 75

이를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 장애의 치료 방법으로서, 여기서 장애가 다음으로부터 선택되는 방법:

증식성 장애;

암;

백혈병, 급성 골수구 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 림프종, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종(NHL), 털 세포 림프종, 버킷 림프종, 다발 골수종(MM), 골수이형성 증후군, 폐 암, 선암종, 소 세포 폐 암(SCLC), 비-소 세포 폐 암(NSCLC), 종격 암, 복막 암, 중피종, 위장관 암, 위 암, 위장 암, 창자 암, 소장 암, 대장 암, 결장 암, 결장 선암종, 결장 선종, 직장 암, 결장직장 암, 평활근육종, 유방 암, 부인과 암, 비뇨-생식기 암, 난소 암, 자궁내막 암, 자궁경부 암, 전립선 암, 고환 암, 정상피종, 기형암종, 간 암, 신장 암, 방광 암, 요로상피 암, 담도 암, 췌장 암, 외분비 췌장 암종, 식도 암, 비인두 암, 두부 및 경부 편평 세포 암종(HNSCC), 피부 암, 편평상피 암, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 흑색종, 악성 흑색종, 색소성 건피증, 각질가시세포종, 골 암, 뼈 육종, 골육종, 횡문근육종, 섬유육종, 갑상선 암, 갑상선 여포암, 부신 암, 신경계 암, 뇌 암, 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종, 신경초종, 교모세포종, 또는 육종;

죽상경화증;

섬유성 질환;

피부경화증, 특발성 폐 섬유증, 간 경화증, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 방광 섬유증, 심장 섬유증, 췌장 섬유증, 또는 근섬유증;

감염성 질환;

바이러스, 세균, 또는 원생생물에 의해 유발된 감염성 질환;

다음으로부터 선택된 병원체에 의해 유발된 감염성 질환: 렌티 바이러스, 사람 T-림프친화성 바이러스(HTLV), 헤파드나 바이러스, B형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 사람 파필로마 바이러스, 라 크로쎄 바이러스, 예르시니아 종, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도투베르쿨로시스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 프란시스셀라 종, 헬리코박터 종, 헬리코박터 필로리, 파스퇴렐라 종, 비브리오 종, 비브리오 콜레라에, 비브리오 파라헤몰리티쿠스, 레지오넬라 종, 레지오넬라 뉴모필라, 리스테리아 종, 리스테리아 모노사이토게네스, 마이코플라스마 종, 마이코플라스마 호미니스, 마이코플라스마 뉴모니아에, 마이코박테리움 종, 마이코박테리움 투베르쿨로시스, 마이코박테리움 레프라에, 리케차 종, 리케차 리케치이, 리케차 타이피, 플라스모디움, 트리파노소마, 기아르디아, 톡소플라스마, 및 레이쉬마니아;

알츠하이머 질환;

비-알코올성 지방간염(NASH);

화농성 관절염;

만성 폐쇄성 폐 질환(COPD);

천식;

알레르기;

기생충 감염;

말라이아;

겸상 적혈구 빈혈증;

헌팅톤 질환;

허혈증;

재관류 손상;

신 허혈증 또는 신 재관류 손상; 심근 허혈증 또는 심근 재관류 손상; 간 허혈증 또는 간 재관류 손상; 또는 대뇌 허혈증 또는 대뇌 재관류 손상.

청구항 76

(a) 바람직하게는 약제학적 조성물로서 및 적합한 용기(container) 속에 및/또는 적합한 패키징(packaging)과 함께 제공된, 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 화합물; 및 (b) 예를 들면, 사람 또는 동물 신체의 장애의 치료 방법에서, 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트(kit).

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 치료학적 화합물의 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 특히, 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제하는(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단하는), 특정의 N-치환된 -3,4-(융합된 5-환)-5-페닐-피롤리딘-2-온 화합물(또한 본원에서 "FRPPO 화합물"로 지칭됨)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 시험관내 및 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 둘 다에서, isoQC 및/또는 QC 효소를 억제하거나; isoQC 및/또는 QC 효소의 억제에 의해 개선(ameliorating)되는 장애(disorder)를 치료하거나; 암(cancer), 죽상경화증(atherosclerosis), 섬유성 질환

(fibrotic disease), 감염성 질환(infectious disease), 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease) 등을 치료하기 위한 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 이러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 배경

[0003] 본 발명이 속한 최신 기술의 상태를 보다 충분히 기술하기 위하여 공보들이 본원에 인용되어 있다. 이러한 참고문헌 각각은 각각의 개개 참고문헌이 참고로 포함된 것으로 구체적으로 및 개별적으로 나타낸 경우와 동일한 정도로, 본 개시내용 내로 이의 전문이 참고로 본원에 포함된다.

[0004] 이어오는 청구범위를 포함하는, 본 명세서 전체에서, 내용이 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)", 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 기술된 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 그룹의 포함을 내포하는 것으로 이해될 것이다.

[0005] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형("a", "an", 및 "the")은 문맥이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "약제학적 담체"에 대한 지시대상은 2개 이상의 이러한 담체의 혼합물 등을 포함한다.

[0006] 범위는 흔히 본원에서 "약" 하나의 특수한 값, 및/또는 "약" 다른 특수한 값으로 표현된다. 이러한 범위가 표현된 경우, 다른 구현예는 하나의 특수한 값 및/또는 다른 특수한 값을 포함한다. 유사하게, 값이 선행되는 "약"의 사용에 의해 대략적으로 표현되는 경우, 이는 특수한 값이 다른 구현예를 형성하는 것으로 이해될 것이다.

[0007] 본 개시내용은 본 발명을 이해하는데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 정보는 선행 기술이거나 또는 현재 청구된 발명과 관련되어 있다는 것, 또는 구체적으로 또는 암시적으로 참고된 임의의 공보가 선행 기술임을 허용하지는 않는다.

[0008] 암

[0009] 암은 전세계적으로 사망의 주요 원인이다. 암을 치료 및/또는 치유할 수개의 치료요법, 예컨대, 화학치료요법, 방사선, 수술 및 암 면역치료요법이 수십년에 걸쳐 개발되어 왔다.

[0010] 암 면역치료요법은 암과 싸우는 신체의 천연적인 면역 방어를 증강시키도록 고안된 암 치료요법의 유형을 나타낸다. 전반적으로, 암 면역치료요법의 목적은 면역계, 예를 들면, 선천성 면역계의 능력을 촉진시켜, 영향받지 않은 건강한 세포는 남기고 암 세포를 구체적으로 검출해서 파괴시키는(예컨대, 식세포작용을 통해) 것이다.

[0011] 그러나, 암 세포는 수개의 방식으로, 예컨대, 소위 "항-식세포(항-phagocytic)" 또는 "나를 먹지 마(don't eat me)" 신호의 표시를 통해 예를 들면, 대식구 또는 호중구에 의한 식세포작용을 피함으로써, 면역 감시(immune surveillance)를 피할 수 있다. 이러한 신호의 한 가지 우세한 예는 "분화 집단 47"과 "신호-조절성 단백질 알파" 단백질 사이의 상호작용이다.

[0012] CD47-SIRPα 신호전달 축(Signalling Axis)

[0013] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "분화 집단 47"("CD47"로 약술됨)은 CD47 유전자(Ensembl 참고번호: 사람에서 ENSG00000196776)에 의해 암호화된 50 kDa 막관통 단백질(수용체)를 지칭한다. CD47은 또한 인테그린 관련 단백질(integrin associated protein)(IAP)로 알려져 있다. CD47은 CD47 mRNA 발현 및 CD47 면역조직화학적 염색 연구(참고: 예컨대, Wiersma *et al.*, 2015; Lindberg *et al.*, 1993)에 의해 밝혀진 바와 같이 체 내의 많은 세포에 의해 발현된다. CD47은 광범위한 세포 공정, 예를 들면, 세포자멸사, 증식, 부착, 및 이주 뿐만 아니라 혈관형성 및 면역 반응에 연관되어 왔다. CD47은 CD47에 대한 주요 리간드로 고려되는 신호-조절성 단백질 알파(signal-regulatory protein alpha)(SIRPα)를 지닌 수개의 리간드에 결합하거나 이와 상호작용한다.

[0014] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "신호-조절성 단백질 알파"("SIRPα" 또는 "SIRPa"로 약술됨, 또한 CD172a 또는 SHPS-1으로 명명됨)는 SIRP 계열로부터의 조절성 막관통 당단백질을 지칭하며, 이는 SIRPα 유전자(Ensembl 참고번호: 사람에서 ENSG00000198053)에 의해 암호화(encoding)된다. SIRPα는 다양한 세포 유형, 예를 들면, 골수 세포(예컨대, 대식구, 단핵구, 호중구, 호염기구, 호산구, 수지세포), 신경세포, 및 유도된 다능성 줄기 세포로부터 유래된 (시험관 내) 심근세포의 억제성 막관통 수용체(inhibitory transmembrane receptor)이다(참고: 예컨대, Matozaki *et al.*, 2009; Dubois *et al.*, 2011).

[0015] CD47과 SIRPα의 상호작용은 2개의 세포 사이에 "항-식세포" 또는 "나를 먹지마" 신호를 매개하거나 전달하며,

이는 궁극적으로 식세포작용 및 다른 세포독성 효과를 억제한다. CD47이 SIRPα와 상호작용하거나 결합하는 경우, 이는 세포(즉, CD47을 발현하는 세포 및 SIRPα를 발현하는 세포) 내에서 신호전달 현상의 캐스케이드(cascade)를 개시한다. 구체적으로, CD47-SIRPα 상호작용은 SIRPα 세포질성 면역수용체 타이로신-기반 억제 모티프(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif)(ITIM) 모티프의 타이로신 포스포릴화를 유발하며, 이는 궁극적으로, Src 상동성 2 도메인 타이로신 포스파타제(Src homology 2 domaindomain tyrosine phosphatase 1)(SHP-1) 및 Src 상동성 2 도메인 타이로신 포스파타제 2(SHP-2)의 동시 보충을 이끈다. SHP-1 및 SHP-2는 세포질성 단백질 타이로신 포스파타네이며, 이는 예를 들면, 미오신-IIA를 탈포스포릴화시킴으로써 식세포작용의 억제를 유발하는 신호전달 현상을 매개한다(참고: 예컨대, Wiersma *et al.*, 2015).

[0016] 이는 식세포작용의 억제를 이끄는 신호전달 현상의 캐스케이드를 개시하므로, CD47과 SIRPα의 결합 또는 상호작용은 흔히 "나를 먹지마 신호" 또는 "항-식세포작용 신호"로 지칭된다. 중요하게는, SIRPα에 대한 CD47의 결합은 또한 다른 메카니즘, 예를 들면, 항체 의존성 세포 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity)(ADCC)에 의해 CD47을 발현하는 세포의 사멸을 억제할 수 있다. 이와 함께, 표적 세포와 면역 세포 사이의 CD47-SIRPα 상호작용의 차단을 이용하여 CD47을 발현하는 세포의 사멸을 향상시킬 수 있다.

[0017] 암 세포는 이의 세포 이의 세포 표면에서 CD47의 발현을 상향조절하는 것으로 보고되었고, 이는 정상 세포에서 발견된 CD47 수준과 비교하여 더 높은 CD47 수준을 야기하는 것으로 보고되었다(참고: 예컨대, Majeti *et al.*, 2009; Chao *et al.*, 2012). 그 결과, 암 세포는 예컨대, 면역 세포, 예를 들면, 포식 세포(예컨대, 대식구, 호중구)에 의한 식세포작용을 피함으로써, 면역계에 의한 파괴를 피하거나 면역 감시(immune surveillance)를 피할 수 있다. 예컨대, 죽상경화증, 섬유성 질환, 병원체(예컨대, 바이러스) 등에 의해 유발된 감염성 질환과 같은, 암 이외의 상태에서 질환이 있는 세포는 정상/건강한 세포에서 발견된 CD47 수준과 비교하여 이의 세포 표면에서 CD47의 발현을 상향조절하여 포식세포에 의한 식세포작용을 피함이 또한 밝혀졌다. 따라서, CD47-SIRPα 상호작용의 억제는 또한 이러한 및 여전히 다른, 발견될 질환 부위에서 치료학적으로 이용될 수 있다. 그러나, 또한 CD47이 구체적으로 상향조절되지 않은 상태에서, CD47-SIRPα 상호작용의 차단은 표적 세포의 식세포작용을 향해 균형을 이동시킴으로써 치료학적으로 유리할 수 있다.

[0018] 암의 경우에, CD47-SIRPα 상호작용을 방해하는 수개의 접근법은 근본적으로 CD47을 표적화하였다. 예를 들면, CD47-SIRPα 상호작용을 방해하거나 차단하는 것으로 목표로 하는, 면역조절성 펩타이드 서열에 융합되거나 융합되지 않는, 수개의 항-CD47 항체 및 재조합 SIRPα 단백질이 현재 개발 중에 있거나 임상 시험에서 시험 중에 있다. 촉망되지만, 이러한 전략은 중요한 단점을 갖는다. 예를 들면, 항체 및 큰 폴리펩타이드는 작은 분자 억제제와 비교하여, 특히 고형 종양 내로, 불량한 조직 침투를 갖는 것으로 알려져 있다. 또한, CD47은 신체, 예를 들면, 건강한 조직 전체로 광범위하게 분포되어 있으므로, 의도된 세포에 결합할 수 있는 분자의 이용가능한 혼주물(pool)이 제한되어 있다. 이는 항원 침몰 효과(antigen sink effect)로서 지칭된다. 항-CD47 항체의 사용과 관련된 다른 단점은 경구 생체이용률의 결여 및 원치않는 부작용, 예를 들면, 허혈증(anemia)의 발달(이는 적혈 세포의 용량-의존성 손실의 결과로 발생할 수 있다) 뿐만 아니라 헤마글루틴화(hemagglutination)(적혈 세포의 군집(clumping) 및 혈소판감소증(thrombocytopenia)(혈액 혈소판의 결여)을 포함한다. 큰 생물분자(예컨대, 항체 또는 재조합 단백질)에 의존하지 않는 대안적인 치료학적 전략은 증진된 효능, 거의 없는 독성 부작용, 및 증가된 사용 용이성을 수득할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] CD47: isoQC 및 QC의 N-말단 글루타민 모이어티(Moiety)의 피로글루타밀화(pyroglutamylation)

[0020] 최근에, CD47에 대한 SIRPα의 결합은 CD47의 N-말단 글루타민 모이어티의 피로글루타밀화에 의존함이 입증되었다. 피로글루타밀화는 해독 후 변형(post-translational modification)이고 여기서 글루타민 또는 글루타메이트 아미노산은 피로글루타메이트 모이어티로 전환된다. 사람 게놈은 이러한 N-말단 피로글루타밀화 반응을 촉매하는 2개의 효소를 암호화하는 2개의 유전자, 즉, 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 단백질/효소를 암호화하는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(QPCTL) 유전자 및 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 단백질/효소를 암호화하는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QPCT) 유전자를 함유한다. isoQC는 골지체(Golgi apparatus) 내에 위치하고 QC가 분비되지만, 기질 선호도 및 효소 특성에 있어서 오버랩(overlap)이 존재한다.

[0021] SIRPα와 CD47 사이의 상호작용의 경우에, 이러한 상호작용은 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사

(QPCTL) 유전자에 의해 암호화된, isoQC 단백질의 글루타미닐 사이클라제 활성에 주로 의존하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, isoQC의 화학적 억제 또는 QPCTL의 유전적 고갈은 CD47에 대한 SIRPα 결합을 감소시켰음이 밝혀졌다. 또한, 시험관 내 항체 옵소닌처리된(opsonized) 세포의 증가된 식세포작용 및 생체 내에서 옵소닌처리된 종양의 증가된 제거는 isoQC 활성 또는 생산을 차단하는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(참고: 예컨대, Logtenberg *et al.*, 2019). 효소적 특성 및 기질 선호도에서의 오버랩으로 인하여, 특정 상황에서, QC 단백질의 글루타미닐 사이클라제 활성이 SIRPα와 CD47 사이의 상호작용 및 따라서 CD47-SIRPα 신호전달 축에서 또한 역활을 담당할 수 있음이 가능하다.

[0022] 따라서, 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC)로서 지칭된 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC)로서 지칭된 효소의 활성을 감소 또는 차단 또는 억제하는 것은 CD47과 SIRPα 사이의 상호작용 또는 결합의 감소 또는 억제 또는 차단과 관련되어 있다. CD47과 SIRPα 사이의 상호작용 또는 결합의 이러한 감소는 CD47-SIRPα 신호전달 축의 감소 또는 억제 또는 차단을 야기한다.

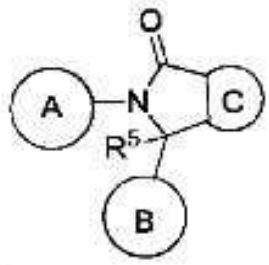
[0023] 따라서, 세포(예를 들면, CD47-SIRPα 신호전달 축을 포함하는 질환 또는 상태에서의 세포, 예를 들면, 암세포)에 의한 능숙한(proficient) "항-식세포 신호" 또는 "나를 먹지 마 신호"의 생성은 isoQC를 포함하는 CD47의 피로글루타밀화에 및 가능하게는 특정의 상태 QC 하에서 관여하는 효소(들)를 방해함으로써 차단시킬 수 있다.

[0024] CD47 외에, QC 및 isoQC는 다른 단백질을 피로글루타밀화한다. 예를 들면, 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease)에 포함된 아밀로이드 베타 단백질은 QC에 의해 피로글루타밀화된 것으로 알려져 있고 C-C 모티프 케모킨 리간드 2(CCL2) 단백질은 isoQC에 의해 피로글루타밀화되는 것으로 알려져 있다. 효소 특성 및 기질 선호도에서의 큰 오버랩으로 인하여, 이는 그러나, 이러한 표적을 피로글루타밀화시키는데 있어서 QC와 isoQC 사이에 특정 양의 기능적 오버랩이 존재함을 배제할 수 없다.

[0025] 본 발명자들은 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제하고(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단하고), 예를 들면, 공지된 억제제와 비교하여 증진된 효능 및/또는 증진된 선택성을 제공할 수 있는 작은 분자 화합물의 부류를 확인하였다.

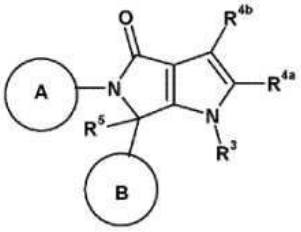
[0026] 일부 공지된 화합물

[0027] 문헌: Blank *et al.*, 2014a, Blank *et al.*, 2014b, Blank *et al.*, 2014c, 및 Blank *et al.*, 2014d 각각은 암의 치료에 사용하기 위한 브로모도메인 및 여분의-말단 모티프(extra-terminal motif)(BET) 억제제로서 다음 화학식의 특정 화합물을 기술하고 있다.



[0028]

[0029] 문헌: Blank *et al.*, 2015는 암의 치료에 사용하기 위한 브로모도메인 및 여분의-말단 모티프(BET) 억제제로서 다음 화학식의 특정 화합물을 기술하고 있다.



[0030]

과제의 해결 수단

[0031] 발명의 요약

[0032] 본 발명의 하나의 양태는 본원에 기술된 바와 같은, 특정의 N-치환된-3,4-(융합된 5-환)-5-페닐-피롤리딘-2-온 화합물(본원에서 FRPPO 화합물로서 지칭됨)에 관한 것이다.

[0033] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물을 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물), 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제에 관한 것이다.

[0034] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)의 제조 방법에 관한 것이다.

[0035] 본 발명의 다른 양태는 isoQC 및/또는 QC 효소를 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물과 접촉시킴을 포함하여, 시험관 내 또는 생체 내에서 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제하는(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단하는) 방법에 관한 것이다.

[0036] 본 발명의 다른 양태는 세포를 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물과 접촉시킴을 포함하여, 시험관 내 또는 생체 내에서, 세포 내 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)하는 방법에 관한 것이다.

[0037] 본 발명의 다른 양태는 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에서 사용하기 위한, 치료요법에 의한 사람 또는 동물의 치료 방법에서 사용하기 위한 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물에 관한 것이다.

[0038] 본 발명의 다른 양태는 치료요법에 의한 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에서, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에서, 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0039] 본 발명의 다른 양태는 예를 들면, 치료 방법에서 사용하기 위한, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에서 사용하기 위한, 의약(medicament)의 제조시, 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0040] 본 발명의 다른 양태는 치료를 필요로 하는 대상체(subject)에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태의, FRPPO 화합물을 투여함을 포함하는, 치료 방법, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에 관한 것이다.

[0041] 하나의 구현예에서, 장애는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소의 억제에 의해(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능의 억제 또는 감소 또는 차단에 의해) 개선되는 장애이다.

[0042] 하나의 구현예에서, 장애는 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은, 암, 죽상경화증, 섬유성 질환, 감염성 질환, 알츠하이머 질환 등이다.

[0043] 본 발명의 다른 양태는 (a) 바람직하게는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)로서 및 적합한 용기 내에 및/또는 적합한 패키징(packaging)으로 제공된, 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물; 및 (b) 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에서 사용하기 위한 설명서, 예를 들면, 화합물을 투여하기 위한 방법에 대한 서면 설명서(written instruction)를 포함하는 키트(kit)에 관한 것이다.

[0044] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법, 또는 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법을 포함하는 방법에 의해 수득가능한 FRPPO 화합물에 관한 것이다.

[0045] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법, 또는 본원에 기술된 바와 같은 합성 방법을 포함하는 방법에 의해 수득가능한 FRPPO 화합물에 관한 것이다.

[0046] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 합성 방법에서 사용하기에 적합한, 본원에 기술된 바와 같은, 신규한 중간체에 관한 것이다.

[0047] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 합성 방법에서, 본원에 기술된 바와 같은, 이러한 신규 중간체의 용도에 관한 것이다.

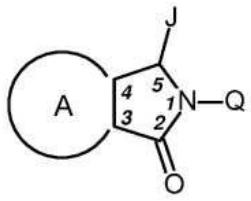
[0048] 당해 분야의 기술자에 의해 인식될 바와 같이, 본 발명의 하나의 양태의 특징 및 바람직한 구현예는 또한 본 발명의 다른 양태에 관한 것일 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 발명의 상세한 설명

[0050] 화합물

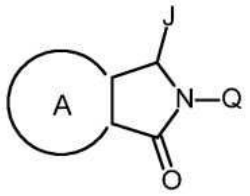
[0051] 본 발명의 하나의 양태는 다음의 화학식의 화합물에 관한 것이며, 여기서 환 A, -J 및 -Q는 본원에 정의된 바와 같다(편의상, 본원에서 총칭하여 "N-치환된-3,4-(융합된 5-환)-5-페닐-피롤리딘-2-온 화합물" 또는 "FRPPO 화합물"로서 지칭됨):

[0052] 

.

[0053] 화합물의 일부 구현예는 다음을 포함한다:

[0054] (1) 다음의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0055] 

.

[0056] 상기 화학식에서 환 A는 다음을 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고:

[0057] 정확하게 1개의 환 헤테로원자로서, 여기서 환 헤테로원자는 N이거나;

[0058] 정확하게 2개의 환 헤테로원자로서, 여기서 각각의 환 헤테로원자는 N이거나;

[0059] 정확하게 2개의 환 헤테로원자로서, 여기서 하나의 환 헤테로원자가 N이고 다른 환 헤테로원자가 O이거나;

[0060] 정확하게 2개의 환 헤테로원자로서, 여기서 하나의 환 헤테로원자가 N이고 다른 환 헤테로원자가 S이거나;

[0061] 정확하게 3개의 환 헤테로원자로서, 여기서 각각의 환 헤테로원자가 N이고;

[0062] 여기서, 환 A에서:

[0063] N인 비-브릿징(non-bridging) 환 원자는 그룹 $-R^{ANN}$으로 임의 치환될 수 있고;

[0064] C인 비-브릿징 환 원자는 그룹 $-R^{ACC}$로 임의 치환될 수 있고;

[0065] 여기서 $-R^{ACC}$, 또는 각각의 $-R^{ACC}$는, 2개 이상 존재하는 경우, 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0066] $-R^{T}$,

[0067] $-R^{TX}$,

[0068] -F, -Cl, -Br, -I,

[0069] -OH, $-OR^{TT}$, $-OR^{TX}$,

[0070] $-L^{TT}$-OH, $-L^{TT}-OR^{TT}$, $-L^{TT}-OR^{TX}$,

[0071] $-NH_2$, $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}_2$, $-NHR^{TX}$,

[0072] $-L^{TT}-NH_2$, $-L^{TT}-NHR^{TT}$, $-L^{TT}-NR^{TT}_2$,

[0073] $-C(=O)R^{TT}$,

[0074] $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{TT}$, $-OC(=O)R^{TT}$,

[0075] $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{TT}$, $-C(=O)NR^{TT}_2$,

[0076] $-NHC(=O)R^{TT}$, $-NR^{TN}C(=O)R^{TT}$,

[0077] $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{TT}$, $-NHC(=O)NR^{TT}_2$,

[0078] $-NR^{TN}C(=O)NH_2$, $-NR^{TN}C(=O)NHR^{TT}$, $-NR^{TN}C(=O)NR^{TT}_2$,

[0079] $-NHC(=O)OR^{TT}$, $-NR^{TN}C(=O)OR^{TT}$,

[0080] $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{TT}$, $-OC(=O)NR^{TT}_2$,

[0081] $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{TT}$, $-S(=O)_2NR^{TT}_2$,

[0082] $-NHS(=O)_2R^{TT}$, $-NR^{TN}S(=O)_2R^{TT}$,

[0083] $-S(=O)(=NH)-NH_2$, $-S(=O)(=NH)-NHR^{TT}$, $-S(=O)(=NH)-NR^{TT}_2$,

[0084] $-S(=O)(=NR^{TT})-NH_2$, $-S(=O)(=NR^{TT})-NHR^{TT}$, $-S(=O)(=NR^{TT})-NR^{TT}_2$,

[0085] $-N=S(=O)(R^{TT})-NH_2$, $-N=S(=O)(R^{TT})-NHR^{TT}$, $-N=S(=O)(R^{TT})-NR^{TT}_2$,

[0086] $-NH-S(=O)(=NH)-R^{TT}$, $-NH-S(=O)(=NR^{TT})-R^{TT}$,

[0087] $-NR^{TN}-S(=O)(=NH)-R^{TT}$, $-NR^{TN}-S(=O)(=NR^{TT})-R^{TT}$,

[0088] $-S(=O)R^{TT}$, $-S(=O)_2R^{TT}$,

[0089] $-SH$, $-SR^{TT}$, $-SR^{TX}$,

[0090] $-CN$, 및 $-NO_2$;

[0091] 여기서 $-R^{ANN}$, 또는 각각의 $-R^{ANN}$은, 2개 이상 존재하는 경우, 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0092] $-R^{T}$,

[0093] $-R^{TX}$,

[0094] $-L^{TT}-OH$, $-L^{TT}-OR^{TT}$, $-L^{TT}-OR^{TX}$,

[0095] $-L^{TT}-NH_2$, $-L^{TT}-NHR^{TT}$, $-L^{TT}-NR^{TT}_2$,

[0096] $-C(=O)R^{TT}$,

[0097] $-C(=O)OR^{TT}$,

[0098] $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{TT}$, $-C(=O)NR^{TT}_2$,

[0099] $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{TT}$, $-S(=O)_2NR^{TT}_2$,

[0100] $-S(=O)R^{TT}$, 및 $-S(=O)_2R^{TT}$;

[0101] 여기서:

[0102] 각각의 $-R^{T}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0103] $-R^{T1}$, $-R^{T2}$, $-R^{T3}$, $-R^{T4}$, $-R^{T5}$,

[0104] $-L^{T}-R^{T2}$, $-L^{T}-R^{T3}$, $-L^{T}-R^{T4}$, 및 $-L^{T}-R^{T5}$;

[0105] 각각의 $-R^{TT}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0106] $-R^{T1}$, $-R^{T2}$, $-R^{T3}$, $-R^{T4}$, $-R^{T5}$,

[0107] $-L^{T}-R^{T2}$, $-L^{T}-R^{T3}$, $-L^{T}-R^{T4}$, 및 $-L^{T}-R^{T5}$;

[0108] 각각의 $-R^{TX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

[0109] 각각의 $-R^{TN}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬이고;

[0110] 각각의 $-L^{TT}-$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌이고;

[0111] 여기서:

[0112] 각각의 $-R^{T1}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-6}알킬이고;

[0113] 각각의 $-R^{T2}$는 포화된 C_{3-6}사이클로알킬이고;

[0114] 각각의 $-R^{T3}$은 비-방향족 C_{4-9}헤테로사이클릴이고;

[0115] 각각의 $-R^{T4}$는 독립적으로 페닐 또는 나프틸이고;

[0116] 각각의 $-R^{T5}$는 C_{5-12}헤테로아릴이고;

[0117] 각각의 $-L^{T}-$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌이고;

[0118] 여기서 각각의 $-R^{T2}$, $-R^{T3}$, $-R^{T4}$, 및 $-R^{T5}$는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되고:

[0119] $-R^{TTT}$, $-R^{TTTX}$,

[0120] -F, -Cl, -Br, -I,

[0121] -OH, $-OR^{TTT}$, $-OR^{TTTX}$,

[0122] $-NH_2$, $-NHR^{TTT}$, $-NHR^{TTTX}$, $-NR^{TTT}_2$,

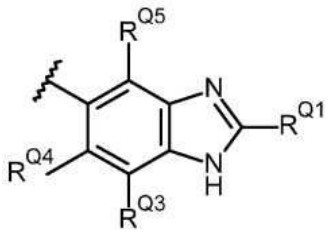
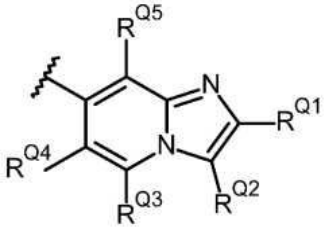
[0123] $-C(=O)R^{TTT}$, $-C(=O)OH$, 및 $-C(=O)OR^{TTT}$;

[0124] 여기서:

[0125] 각각의 $-R^{TTT}$는 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬, 포화된 C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

[0126] 각각의 $-R^{TTTX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

[0127] 여기서 -Q는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0128]  및 ;

[0129] 여기서:

[0130] 각각의 $-R^{Q1}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0131] $-R^{Q2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ2}$이고;

[0132] 각각의 $-R^{Q3}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

[0133] 각각의 $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

[0134] 각각의 $-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

[0135] 각각의 $-R^{QQ1}$, $-R^{QQ2}$, $-R^{QQ3}$ $-R^{QQ4}$, 및 $-R^{QQ5}$는 독립적으로 $-R^{Q}$이고;

[0136] 여기서 각각의 $-R^{Q}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0137] $-R^{QQ}$,

[0138] $-R^{QX}$,

[0139] -F, -Cl, -Br, -I,

[0140] $-OH$, $-OR^{QQ}$, $-OR^{QX}$,

[0141] $-NH_2$, $-NHR^{QQ}$, $-NHR^{QX}$, $-NR^{QQ}{}_2$, 및

[0142] -CN;

[0143] 여기서:

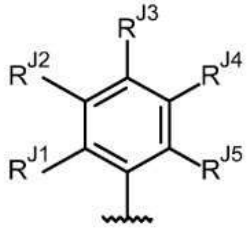
[0144] 각각의 $-R^{QQ}$는 독립적으로 $-R^{QQQ1}$ 또는 $-R^{QQQ2}$이고;

[0145] 각각의 $-R^{QQQ1}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬이고;

[0146] 각각의 $-R^{QQQ2}$는 포화된 C_{3-6}사이클로알킬이고;

[0147] 각각의 $-R^{QX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

[0148] 여기서 -J는 다음의 그룹이고:



[0149]

[0150] 여기서:

[0151] $-R^{J1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ1}$이고;

[0152] $-R^{J2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ2}$이고;

[0153] $-R^{J3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ3}$이고;

[0154] $-R^{J4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ4}$이고;

[0155] $-R^{J5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{JJ5}$이고;

[0156] 여기서:

[0157] $-R^{JJ1}$, $-R^{JJ2}$, $-R^{JJ3}$ $-R^{JJ4}$, 및 $-R^{JJ5}$ 각각은 독립적으로 $-R^{J}$이고;

[0158] 여기서 각각의 $-R^{J}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0159] $-R^{P}$,

[0160] $-R^{PX}$,

[0161] -F, -Cl, -Br, -I,

[0162] -OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0163] $-L^{PP}$-OH, $-L^{PP}-OR^{PP}$, $-L^{PP}-OR^{PX}$,

[0164] $-NH_2$, $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}{}_2$, $-NHR^{PX}$,

[0165] $-L^{PP}-NH_2$, $-L^{PP}-NHR^{PP}$, $-L^{PP}-NR^{PP}{}_2$,

[0166] $-C(=O)R^{PP}$,

[0167] $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{PP}$, $-OC(=O)R^{PP}$,

[0168] $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{PP}$, $-C(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0169] $-NHC(=O)R^{PP}$, $-NR^{PN}C(=O)R^{PP}$,

[0170] $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{PP}$, $-NHC(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0171] $-NR^{PN}C(=O)NH_2$, $-NR^{PN}C(=O)NHR^{PP}$, $-NR^{PN}C(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0172] $-NHC(=O)OR^{PP}$, $-NR^{PN}C(=O)OR^{PP}$,

[0173] $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{PP}$, $-OC(=O)NR^{PP}_2$,

[0174] $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{PP}$, $-S(=O)_2NR^{PP}_2$,

[0175] $-NHS(=O)_2R^{PP}$, $-NR^{PN}S(=O)_2R^{PP}$,

[0176] $-S(=O)(=NH)-NH_2$, $-S(=O)(=NH)-NHR^{PP}$, $-S(=O)(=NH)-NR^{PP}_2$,

[0177] $-S(=O)(=NR^{PP})-NH_2$, $-S(=O)(=NR^{PP})-NHR^{PP}$, $-S(=O)(=NR^{PP})-NR^{PP}_2$,

[0178] $-N=S(=O)(R^{PP})-NH_2$, $-N=S(=O)(R^{PP})-NHR^{PP}$, $-N=S(=O)(R^{PP})-NR^{PP}_2$,

[0179] $-NH-S(=O)(=NH)-R^{PP}$, $-NH-S(=O)(=NR^{PP})-R^{PP}$,

[0180] $-NR^{PN}-S(=O)(=NH)-R^{PP}$, $-NR^{PN}-S(=O)(=NR^{PP})-R^{PP}$,

[0181] $-S(=O)R^{PP}$, $-S(=O)_2R^{PP}$,

[0182] $-SH$, $-SR^{PP}$, $-SR^{PX}$,

[0183] $-CN$, 및 $-NO_2$;

[0184] 여기서:

[0185] 각각의 $-R^{P}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0186] $-R^{P1}$, $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, $-R^{P5}$,

[0187] $-L^{P}-R^{P2}$, $-L^{P}-R^{P3}$, $-L^{P}-R^{P4}$, 및 $-L^{P}-R^{P5}$;

[0188] 각각의 $-R^{PP}$는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:

[0189] $-R^{P1}$, $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, $-R^{P5}$,

[0190] $-L^{P}-R^{P2}$, $-L^{P}-R^{P3}$, $-L^{P}-R^{P4}$, 및 $-L^{P}-R^{P5}$;

[0191] 각각의 $-R^{PX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

[0192] 각각의 $-R^{PN}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬이고;

[0193] 각각의 $-L^{PP}-$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌이고;

[0194] 여기서:

[0195] 각각의 $-R^{P1}$은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-6}알킬이고;

[0196] 각각의 $-R^{P2}$는 포화된 C_{3-6}사이클로알킬이고;

[0197] 각각의 $-R^{P3}$은 비-방향족 C_{4-9}헤테로사이클릴이고;

[0198] 각각의 $-R^{P4}$는 독립적으로 페닐 또는 나프틸이고;

[0199] 각각의 $-R^{P5}$는 C_{5-12}헤테로아릴이고;

[0200] 각각의 $-L^{P}-$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌이고;

[0201] 여기서 각각의 $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, 및 $-R^{P5}$는 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되고:

[0202] $-R^{PPP}$, $-R^{PPPX}$,

[0203] -F, -Cl, -Br, -I,

[0204] -OH, $-OR^{PPP}$, $-OR^{PPPX}$,

[0205] $-NH_2$, $-NHR^{PPP}$, $-NHR^{PPPX}$, $-NR^{PPP}{}_2$,

[0206] $-C(=O)R^{PPP}$, -C(=O)OH, 및 $-C(=O)OR^{PPP}$,

[0207] $-S(=O)_2R^{PPP}$; 및

[0208] -CN;

[0209] 여기서, 추가로, 각각의 $-R^{P2}$ 및 $-R^{P3}$은 =O(예컨대, 1 또는 2개의 =O)로 임의 치환되고;

[0210] 여기서:

[0211] 각각의 $-R^{PPP}$는 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬, 포화된 C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

[0212] 각각의 $-R^{PPPX}$는 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}플루오로알킬이고;

[0213] 임의로:

[0214] $-R^{JJ1}$ 및 $-R^{JJ2}$는, 존재하는 경우, 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 5- 또는 6-원의 환(즉, 이들이 부착된 페닐 환에 융합된)을 형성하거나;

[0215] $-R^{JJ2}$ 및 $-R^{JJ3}$은, 존재하는 경우, 이들이 부착되는 원자와 함께, 융합된 5- 또는 6-원의 환(즉, 이들이 부착된 페닐 환에 부착된)을 형성할 수 있다.

[0216] 의심의 여지없이, 그룹 -Q 및 -J는 이들이 부착된 환 원자를 통하는 것 외에 다른 것에 연결되는 것으로 이해되지 않는다. 예를 들면, -Q 및 -J가 함께 융합된 환 구조를 형성함이 의도되지는 않는다.

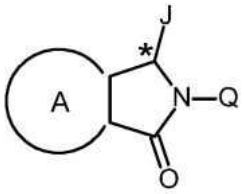
[0217] 의심의 여지없이, 환 A 및 그룹 -J는 이들이 부착된 환 원자를 통하는 것 외에 다른 것에 연결되는 것으로 이해되지 않는다. 예를 들면, 환 A 및 -J가 함께 융합된 환 구조를 형성함이 의도되지는 않는다.

[0218] 의심의 여지없이, 환 A 및 그룹 -Q는 이들이 부착된 환 원자를 통하는 것 외에 다른 것에 연결되는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들면, 환 A 및 -Q가 함께 융합된 환 구조를 형성함이 의도되지 않는다.

[0219] 의심의 여지없이, Q가 벤즈이미다졸, 또는 치환된 벤즈이미다졸인 경우, 1-위치에서 N 환 원자가 치환되는 것으로 의도되지 않고, 대신에, 1-위치에서 N 환 원자가 비치환되는 것으로 의도된다.

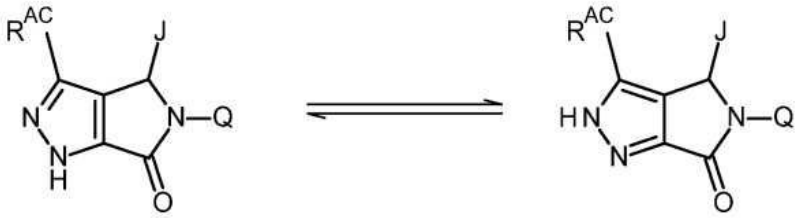
[0220] 달리 나타내지 않는 한, 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물을 나타내거나 기술되는 경우, 및 2개 이상의 입체이성체가 가능한 경우, 모든 이러한 입체이성체가 개별적으로(예컨대, 다른 입체이성체(들)로부터 단리된 것으로서) 및 혼합물로서(예컨대, 2개 이상의 입체이성체의 등몰 또는 비-등몰 혼합물로서) 둘 다 개시되고 포함된다. 예를 들면, 달리 나타내지 않는 한, 화합물이 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, (*R*) 및 (*S*) 거울상이성체 각각이 개별적으로(예컨대, 다른 입체이성체(들)로부터 단리된 것으로서) 및 혼합물로서(예컨대, 2개 이상의 입체이성체의 등몰 또는 비-등몰 혼합물로서) 둘 다 개시되고 포함된다.

[0221] 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심, 구체적으로, 다음의 화학식에서 별표(*)로 표시된, -J가 부착된 환 탄소 원자를 가짐에 주목한다. 달리 기술하지 않는 한, 당해 위치에서 탄소 원자는 (*R*) 또는 (*S*) 구조일 수 있다.



[0222]

[0223] 환 A의 동일성(identity), 및 이에 대한, 임의의 치환체에 따라서, 환 A는 호변이성(tautomerism)에 민감할 수 있음에 주목한다. 예를 들면, 다음 화학식의 화합물은 각각 서로 호변이성체(tautomer)이다:



[0224]

[0225] 달리 나타내지 않는 한, 호변이성에 민감하고, 2개의 호변이성체가 가능한 화합물을 나타내거나 기술한 경우, 호변이성체 둘 다는 개별적으로(예컨대, 다른 호변이성체로부터 단리된 바와 같이) 및 혼합물로서(예컨대, 2개의 호변이성체의 등몰 또는 비-등몰 혼합물로서) 둘 다 개시되어 있고 포함된다.

[0226] 그룹 -Q 상의 치환체, $-R^{Q}$와 관련하여 사용된, 어구 "탄소 상"은 각각의 $-R^{Q}$가, 존재하는 경우, 그룹 -Q의 비-브릿징 방향족 환 탄소 원자에 부착됨을 의미한다.

[0227] 용어 "포화된 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3}알킬"은 $-CH_3$(메틸), $-CH_2CH_3$(에틸), $-CH_2CH_2CH_3$(n-프로필), 및 $-CH(CH_3)_2$(이소-프로필)을 의미한다.

[0228] 용어 "포화된 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-4}알킬"은 또한 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$(n-부틸), $-CH_2CH(CH_3)_2$(이소-부틸), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$(2급-부틸), 및 $-C(CH_3)_3$(3급-부틸)을 포함한다.

[0229] 용어 "포화된 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-6}알킬"은 예컨대, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$(n-펜틸), $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$(이소-펜틸), $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$(n-헥실), $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$(이소-헥실) 등을 추가로 포함한다.

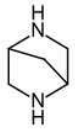
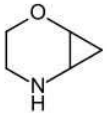
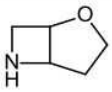
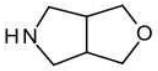
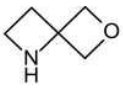
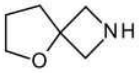
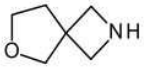
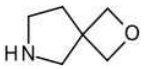
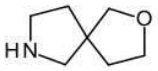
[0230] 용어 "포화된 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-4}플루오로알킬"은 하나 이상의 플루오로 그룹으로 치환된 포화된 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-4}알킬 그룹을 의미하고, 예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$ 등을 포함한다.

[0231] 용어 "포화된 C_{3-6}사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 의미한다.

[0232] 용어 "직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬렌"은 비-덴테이트(bi-dentate) 포화된 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-4}알킬 그룹을 의미하고, 예컨대, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ 등을 포함한다.

[0233] 용어 "비-방향족 C_{4-9}헤테로사이클릴"은 5 내지 7개의 환 원자를 갖는 비-방향족 사이클릭 그룹을 의미하고, 여기서 환 원자 중 정확하게 1개, 정확하게 2개, 또는 정확하게 3개는 환 헤테로원자이고, 여기서 각각의 환 헤테로원자는 O, N, 및 S(여기서 환 S 원자는 임의로 산화된 형태, 예컨대, S(=O) 또는 $S(=O)_2$일 수 있다)로부터 선택된다. 이러한 그룹은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예컨대, 브릿지된 또는 스피로일 수 있다. 예는 예컨대, 비-방향족 모노사이클릭 C_{4-7}헤테로사이클릴, 예를 들면, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥사닐, 디옥사닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-티아지난 1,1-디옥사이드, 아제파닐, 옥사제파닐, 및 디아제파닐; 비-방향족 브릿지된 C_{7-9}헤테로사이클릴, 예를 들면, 하기 나타낸 화합물로부터 유도된 것; 및 비-방향족 스피로 C_{7-9}헤테로사이클릴, 예를 들면, 하기 나

타낸 화합물로부터 유도된 것을 포함한다.

 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄	 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄	 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄
 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄	 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄	 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄
 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄	 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤	
 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄	 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄	 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄
 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄	 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난	

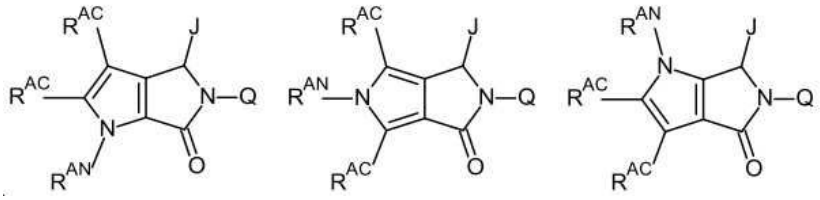
[0234]

[0235] 용어 "C_{5-12}헤테로아릴"은 5 내지 12개의 환 원자를 갖는 방향족 그룹을 의미하고, 여기서 방향족 환 원자 중 정확하게 1개, 정확하게 2개, 또는 정확하게 3개는 환 헤테로원자이고, 여기서 각각의 환 헤테로원자는 O, N, 및 S로부터 선택된다. 이러한 그룹은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예컨대, 융합될 수 있다. 예는 예컨대, C_{5-6} 헤테로아릴 그룹, 예를 들면, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐; 및 C_{9-12}헤테로아릴 그룹, 예를 들면, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 및 프탈라지닐을 포함한다.

[0236] 환 A: N_1

[0237] (2) (1)에 따른 화합물로서, 여기서 환 A가 정확하게 1개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 여기서 환 헤테로원자가 N인 화합물.

[0238] (3) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

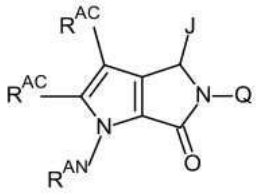
[0239] 

[0240] 여기서:

[0241] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0242] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0243] (4) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

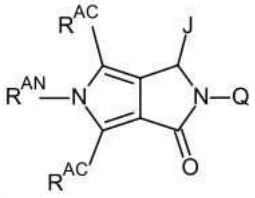
[0244] 

[0245] 여기서:

[0246] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0247] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0248] (5) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

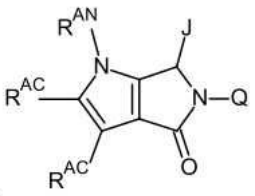
[0249] 

[0250] 여기서:

[0251] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0252] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0253] (6) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0254] 

[0255] 여기서:

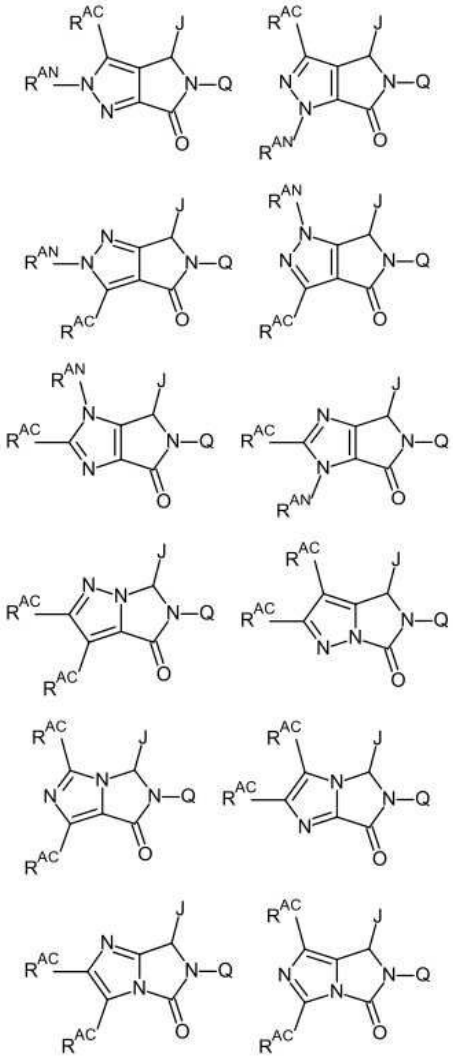
[0256] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0257] -R^{AN}은 독립적으로 -H 또는 -R^{ANN}이다.

[0258] 환 A: N_2

[0259] (7) (1)에 따른 화합물로서, 여기서 환 A가 정확하게 2개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 여기서 각각의 환 헤테로원자가 N인 화합물.

[0260] (8) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



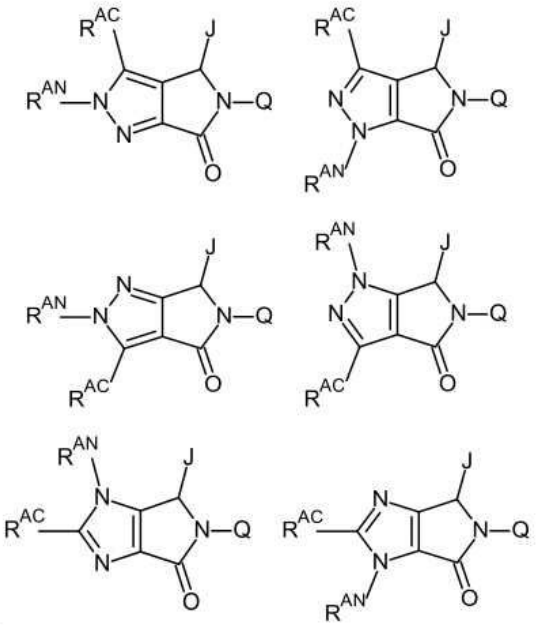
[0261]

[0262] 여기서:

[0263] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이고;

[0264] 각각의 -R^{AN}은 독립적으로 -H 또는 -R^{ANN}이다.

[0265] (9) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

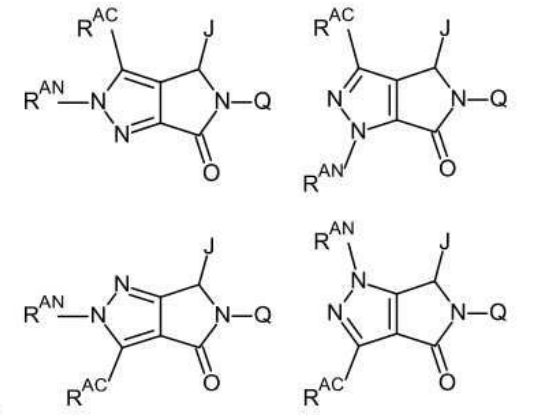
[0266] 

[0267] 여기서:

[0268] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0269] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0270] (10) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

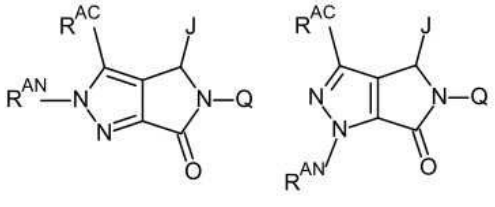
[0271] 

[0272] 여기서:

[0273] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0274] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0275] (11) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0276] 

[0277] 여기서:

[0278] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0279] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0280] (12) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



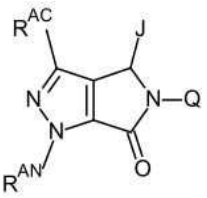
[0281]

[0282] 상기 화학식에서:

[0283] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0284] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0285] (13) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



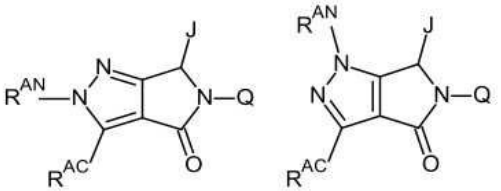
[0286]

[0287] 상기 화학식에서:

[0288] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0289] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0290] (14) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



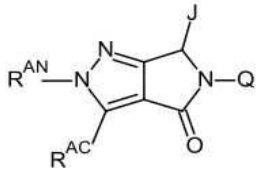
[0291]

[0292] 상기 화학식에서:

[0293] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0294] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0295] (15) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

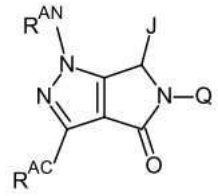
[0296] 

[0297] 상기 화학식에서:

[0298] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0299] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0300] (16) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

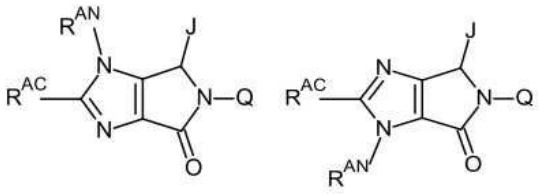
[0301] 

[0302] 상기 화학식에서:

[0303] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0304] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0305] (17) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

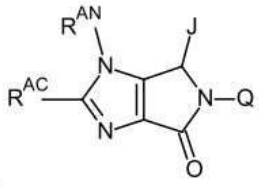
[0306] 

[0307] 상기 화학식에서:

[0308] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0309] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0310] (18) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

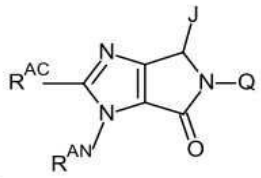
[0311] 

[0312] 상기 화학식에서:

[0313] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0314] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0315] (19) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

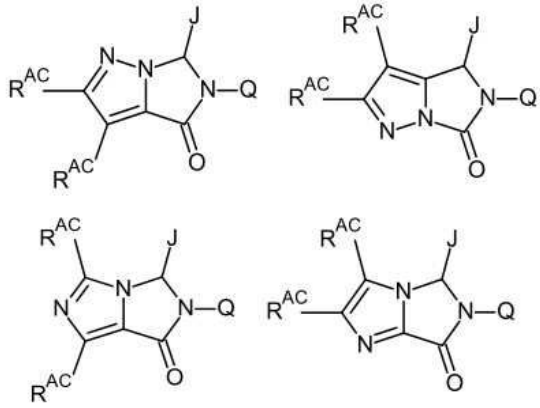
[0316] 

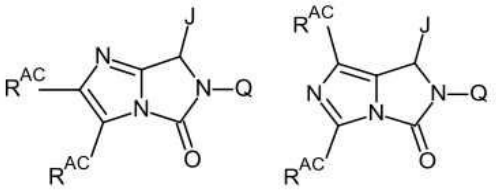
[0317] 상기 화학식에서:

[0318] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0319] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0320] (20) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

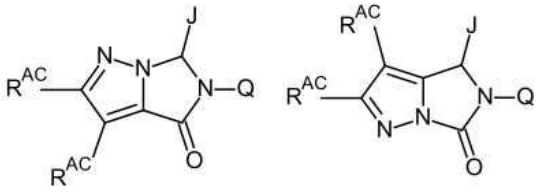
[0321] 

[0322] 

[0323] 상기 화학식에서:

[0324] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

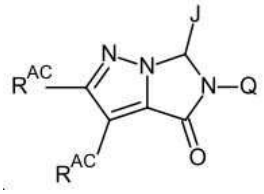
[0325] (21) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0326] 

[0327] 상기 화학식에서:

[0328] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

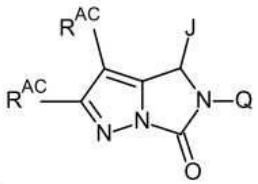
[0329] (22) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0330] 

[0331] 상기 화학식에서:

[0332] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

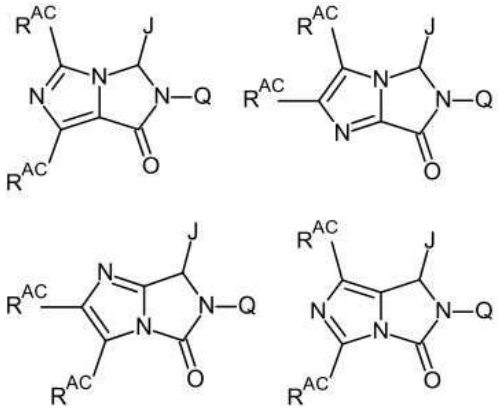
[0333] (23) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0334] 

[0335] 상기 화학식에서:

[0336] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

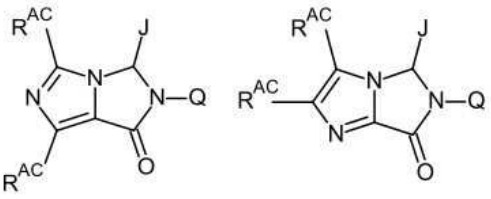
[0337] (24) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0338] 

[0339] 상기 화학식에서:

[0340] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

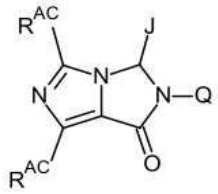
[0341] (25) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0342] 

[0343] 상기 화학식에서:

[0344] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

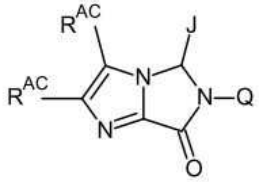
[0345] (26) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0346] 

[0347] 상기 화학식에서:

[0348] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

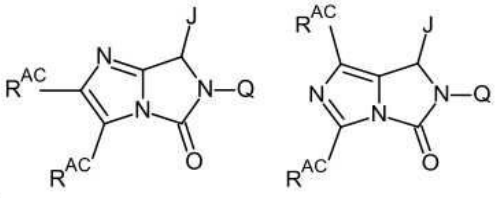
[0349] (27) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0350] 

[0351] 상기 화학식에서:

[0352] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

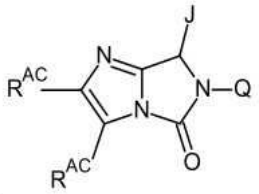
[0353] (28) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0354] 

[0355] 상기 화학식에서:

[0356] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

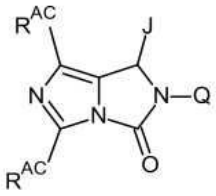
[0357] (29) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0358] 

[0359] 상기 화학식에서:

[0360] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0361] (30) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0362] 

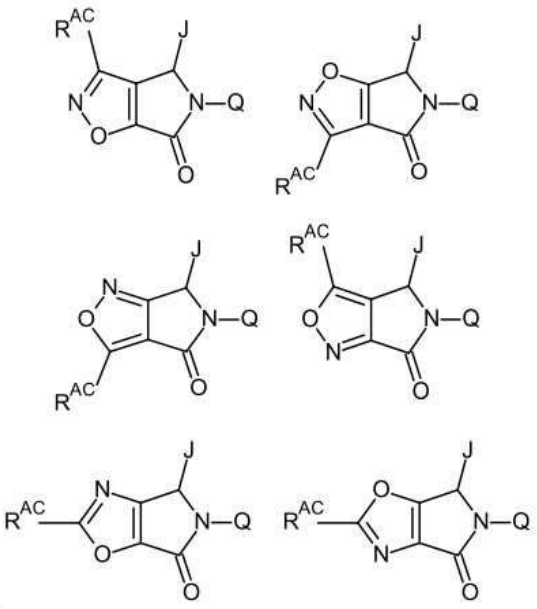
[0363] 상기 화학식에서:

[0364] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0365] 환 A: NO

[0366] (31) (1)에 따른 화합물로서, 여기서 환 A가 정확하게 2개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 여기서 하나의 환 헤테로원자는 N이고 다른 환 헤테로원자는 O인 화합물.

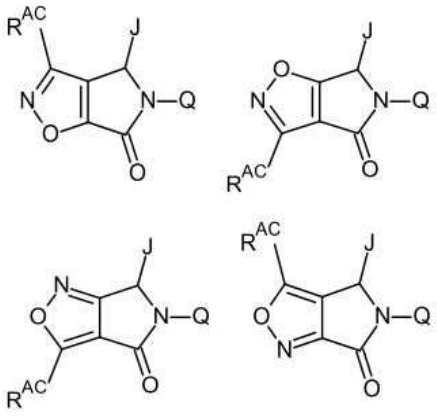
[0367] (32) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0368] 

[0369] 상기 화학식에서:

[0370] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

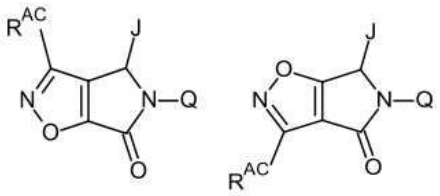
[0371] (33) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0372] 

[0373] 상기 화학식에서:

[0374] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

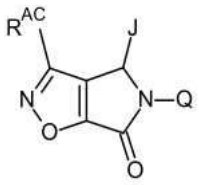
[0375] (34) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0376] 

[0377] 여기서:

[0378] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

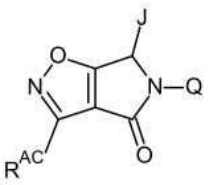
[0379] (35) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0380] 

[0381] 상기 화학식에서:

[0382] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

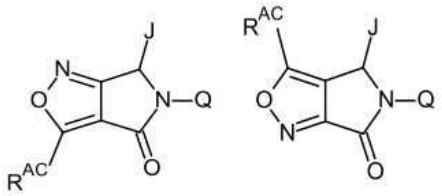
[0383] (36) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0384] 

[0385] 상기 화학식에서:

[0386] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0387] (37) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

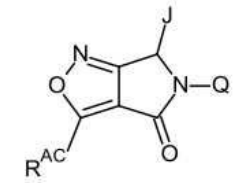


[0388]

[0389] 상기 화학식에서:

[0390] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0391] (38) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

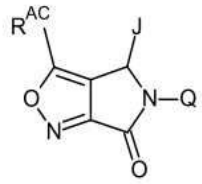


[0392]

[0393] 상기 화학식에서:

[0394] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0395] (39) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

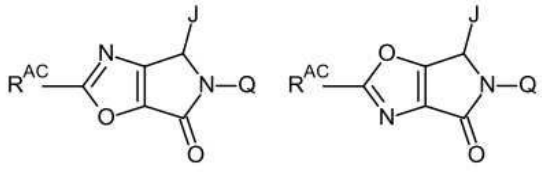


[0396]

[0397] 상기 화학식에서:

[0398] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0399] (40) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

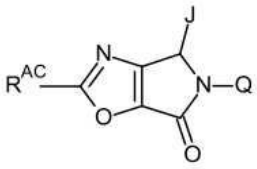


[0400]

[0401] 상기 화학식에서:

[0402] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

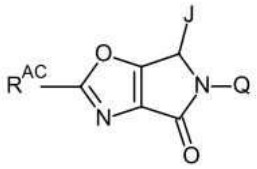
[0403] (41) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0404] 

[0405] 상기 화학식에서:

[0406] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0407] (42) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0408] 

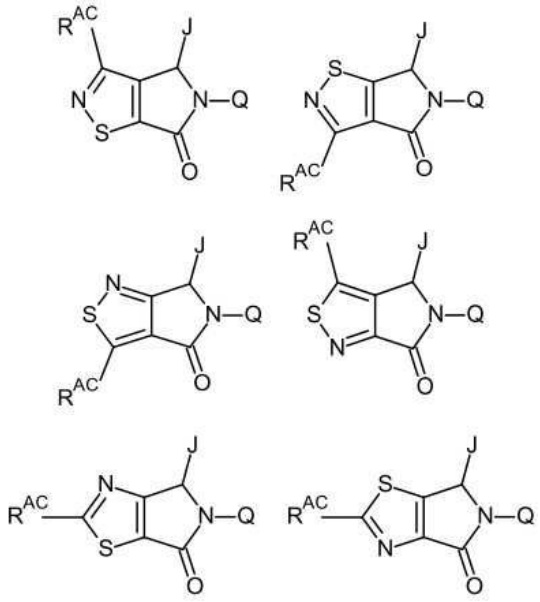
[0409] 상기 화학식에서:

[0410] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0411] 환 A: NS

[0412] (43) (1)에 따른 화합물로서, 여기서 환 A가 정확하게 2개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 여기서 하나의 환 헤테로원자가 N이고 다른 환 헤테로원자가 S인 화합물.

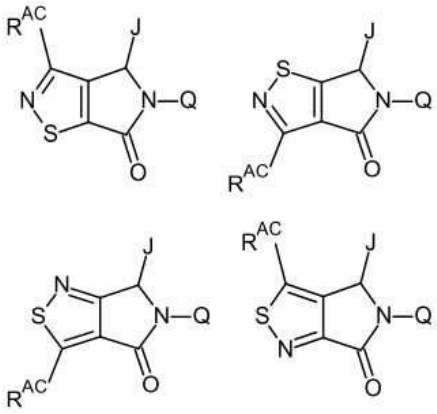
[0413] (44) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0414] 

[0415] 상기 화학식에서:

[0416] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0417] (45) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

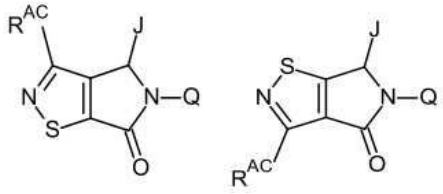


[0418]

[0419] 상기 화학식에서:

[0420] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0421] (46) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

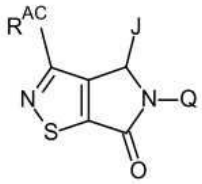


[0422]

[0423] 상기 화학식에서:

[0424] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0425] (47) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

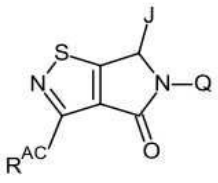


[0426]

[0427] 상기 화학식에서:

[0428] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0429] (48) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

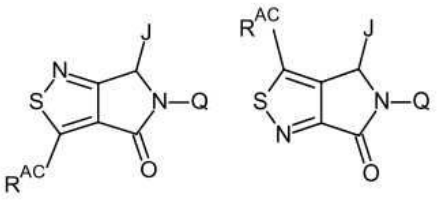


[0430]

[0431] 상기 화학식에서:

[0432] -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

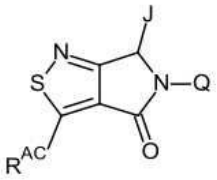
[0433] (49) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0434] 

[0435] 상기 화학식에서:

[0436] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

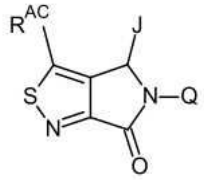
[0437] (50) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0438] 

[0439] 상기 화학식에서:

[0440] -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

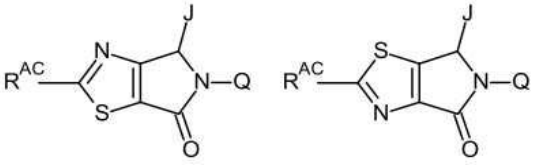
[0441] (51) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0442] 

[0443] 상기 화학식에서:

[0444] -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

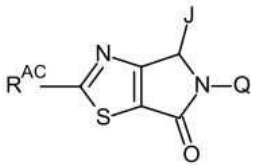
[0445] (52) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0446] 

[0447] 상기 화학식에서:

[0448] 각각의 -R^{AC}는 독립적으로 -H 또는 -R^{ACC}이다.

[0449] (53) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

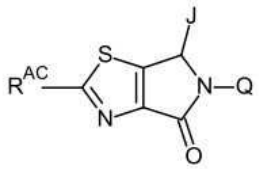


[0450]

[0451] 상기 화학식에서:

[0452] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0453] (54) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



[0454]

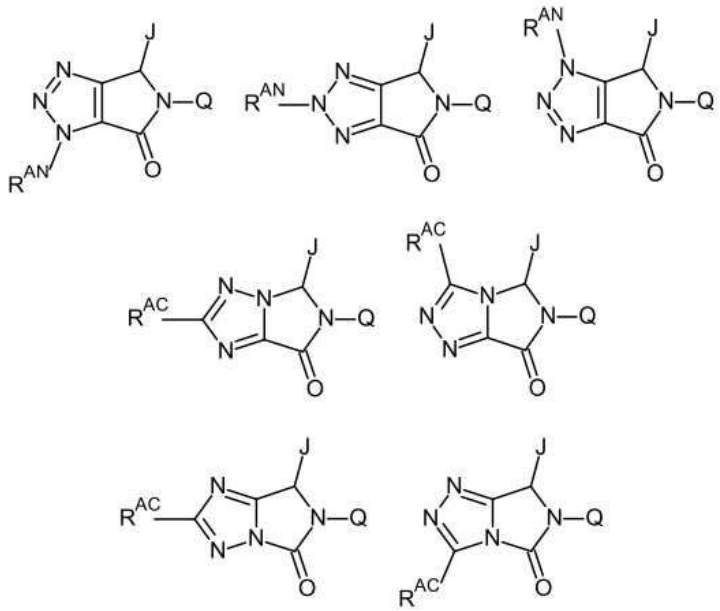
[0455] 상기 화학식에서:

[0456] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0457] 환 A: N_3

[0458] (55) (1)에 따른 화합물로서, 여기서 환 A가 정확하게 3개의 환 헤테로원자를 갖는 5-원의 헤테로방향족 환이고, 여기서 각각의 환 헤테로원자가 N인 화합물.

[0459] (56) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



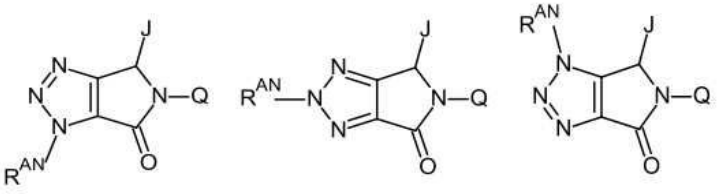
[0460]

[0461] 상기 화학식에서:

[0462] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0463] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

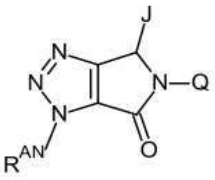
[0464] (57) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0465] 

[0466] 상기 화학식에서:

[0467] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

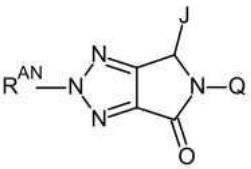
[0468] (58) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0469] 

[0470] 상기 화학식에서:

[0471] $-R^{AN}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

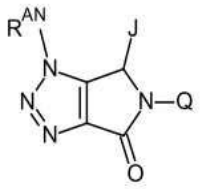
[0472] (59) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0473] 

[0474] 상기 화학식에서:

[0475] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

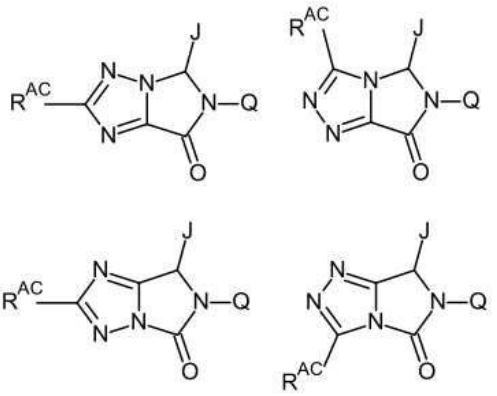
[0476] (60) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0477] 

[0478] 상기 화학식에서:

[0479] $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0480] (61) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:



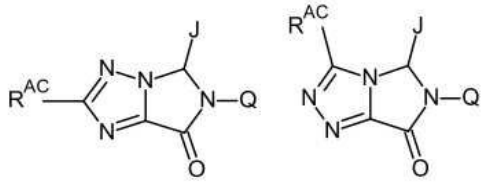
[0481]

[0482] 상기 화학식에서:

[0483] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이고;

[0484] 각각의 $-R^{AN}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{ANN}$이다.

[0485] (62) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

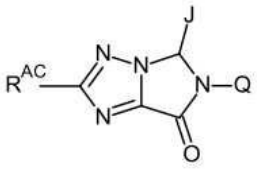


[0486]

[0487] 상기 화학식에서:

[0488] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0489] (63) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

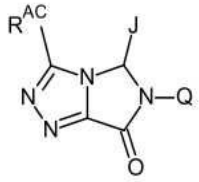


[0490]

[0491] 상기 화학식에서:

[0492] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0493] (64) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

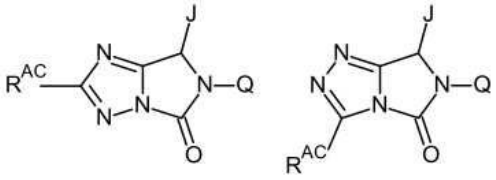


[0494]

[0495] 상기 화학식에서:

[0496] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

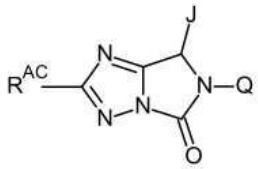
[0497] (65) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0498] 

[0499] 상기 화학식에서:

[0500] 각각의 $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

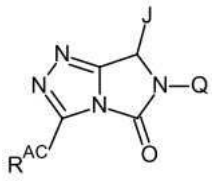
[0501] (66) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0502] 

[0503] 상기 화학식에서:

[0504] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0505] (67) (1)에 따른 화합물로서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

[0506] 

[0507] 상기 화학식에서:

[0508] $-R^{AC}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{ACC}$이다.

[0509] 치환체 $-R^{AC}$

[0510] (68) (1) 내지 (67) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{AC}$, 또는 2개 이상이 존재하는 경우 각각의 $-R^{AC}$가 H인 화합물.

[0511] (69) (1) 내지 (67) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{AC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{AC}$가 $-R^{ACC}$인 화합물.

[0512] 치환체 $-R^{AN}$

[0513] (70) (1) 내지 (67) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{AN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{AN}$이 H인 화합물.

[0514] (71) (1) 내지 (69) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{AN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경

우 각각의 $-R^{AN}$이 $-R^{ANN}$인 화합물.

[0515] 치환체 $-R^{ACC}$

[0516] (72) (1) 내지 (71) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ACC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ACC}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0517] $-R^{T}$,

[0518] $-R^{TX}$,

[0519] -F, -Cl,

[0520] $-OR^{TT}$, $-OR^{TX}$,

[0521] $-L^{TT}-OR^{TT}$, $-L^{TT}-OR^{TX}$,

[0522] $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}_2$,

[0523] $-L^{TT}-NR^{TT}_2$,

[0524] $-C(=O)R^{TT}$,

[0525] $-S(=O)_2R^{TT}$,

[0526] $-SR^{TT}$, $-SR^{TX}$, 및

[0527] -CN.

[0528] (73) (1) 내지 (71) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ACC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ACC}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0529] $-R^{T}$,

[0530] $-R^{TX}$,

[0531] -F, -Cl,

[0532] $-OR^{TT}$, $-OR^{TX}$,

[0533] $-L^{TT}-OR^{TT}$, $-L^{TT}-OR^{TX}$,

[0534] $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}_2$,

[0535] $-C(=O)R^{TT}$, 및

[0536] -CN.

[0537] (74) (1) 내지 (71) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ACC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ACC}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0538] $-R^{T}$,

[0539] $-R^{TX}$,

[0540] -F, -Cl,

[0541] $-OR^{TT}$, $-OR^{TX}$,

[0542] $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}_2$, 및

[0543] -CN.

[0544] (75) (1) 내지 (71) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ACC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ACC}$가 $-R^{T}$ 및 $-R^{TX}$로부터 독립적으로 선택된 화합물.

[0545] (76) (1) 내지 (71) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ACC}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ACC}$가 $-R^{T}$인 화합물.

[0546] 치환체 $-R^{ANN}$

[0547] (77) (1) 내지 (76) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ANN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ANN}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0548] $-R^{T}$,

[0549] $-R^{TX}$,

[0550] $-L^{TT}-OH$, $-L^{TT}-OR^{TT}$, $-L^{TT}-OR^{TX}$,

[0551] $-L^{TT}-NR^{TT}_2$,

[0552] $-C(=O)R^{TT}$,

[0553] $-C(=O)OR^{TT}$,

[0554] $-C(=O)NHR^{TT}$, $-C(=O)NR^{TT}_2$,

[0555] $-S(=O)_2NHR^{TT}$, $-S(=O)_2NR^{TT}_2$, 및

[0556] $-S(=O)_2R^{TT}$.

[0557] (78) (1) 내지 (76) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ANN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ANN}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0558] $-R^{T}$,

[0559] $-R^{TX}$,

[0560] $-L^{TT}-OR^{TT}$, 및 $-L^{TT}-OR^{TX}$.

[0561] (79) (1) 내지 (76) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ANN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ANN}$이 $-R^{T}$ 및 $-R^{TX}$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0562] (80) (1) 내지 (76) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, $-R^{ANN}$, 또는 2개 이상 존재하는 경우, 각각의 $-R^{ANN}$이 $-R^{T}$인 화합물.

[0563] 그룹 $-R^{T}$

[0564] (81) (1) 내지 (80) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0565] $-R^{T1}$, $-R^{T2}$, $-R^{T4}$, $-L^{T}-R^{T2}$, 및 $-L^{T}-R^{T4}$.

[0566] (82) (1) 내지 (80) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0567] $-R^{T1}$, $-R^{T2}$, 및 $-L^{T}-R^{T2}$.

[0568] (83) (1) 내지 (80) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T}$가 $-R^{T1}$인 화합물.

[0569] 그룹 $-R^{TT}$

[0570] (84) (1) 내지 (83) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TT}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0571] $-R^{T1}$, $-R^{T2}$, $-R^{T4}$, $-L^{T}-R^{T2}$, 및 $-L^{T}-R^{T4}$.

[0572] (85) (1) 내지 (83) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TT}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0573] $-R^{T1}$, $-R^{T2}$, 및 $-L^{T}-R^{T2}$.

[0574] (86) (1) 내지 (83) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TT}$가 $-R^{T1}$ 및 $-R^{T2}$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0575] (87) (1) 내지 (83) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TT}$가 $-R^{T1}$인 화합물.

[0576] 그룹 $-R^{TX}$

[0577] (88) (1) 내지 (87) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TX}$가 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$,

[0578] $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CH_2CF_3$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0579] (89) (1) 내지 (87) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TX}$가 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, 및 $-CH_2C(CH_3)_2F$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0580] (90) (1) 내지 (87) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TX}$가 $-CF_3$인 화합물.

[0581] 그룹 $-R^{TN}$

[0582] (91) (1) 내지 (90) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TN}$이 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-3}알킬인 화합물.

[0583] (92) (1) 내지 (90) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{TN}$이 -Me인 화합물.

[0584] 그룹 $-L^{TT-}$

[0585] (93) (1) 내지 (92) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-L^{TT}$가 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$,

-CH(CH_3)-, 및 -$CH_2CH_2CH_2$-로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0586] (94) (1) 내지 (92) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -L^{TT}가 -CH_2- 및 -CH_2CH_2-로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0587] (95) (1) 내지 (92) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -L^{TT}가 -CH_2-인 화합물.

[0588] 그룹 -R^{T1}

[0589] (96) (1) 내지 (95) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T1}이 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬인 화합물.

[0590] (97) (1) 내지 (95) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T1}이 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-3}알킬인 화합물.

[0591] (98) (1) 내지 (95) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T1}이 -Me인 화합물.

[0592] 그룹 -R^{T2}

[0593] (99) (1) 내지 (98) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T2}가 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0594] 그룹 -R^{T3}

[0595] (100) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T3}이 비-방향족 모노사이클릭 C_{4-7}헤테로사이클릴; 비-방향족 브릿지된 C_{7-9}헤테로사이클릴; 및 비-방향족 스피로 C_{7-9}헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0596] (101) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T3}이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 옥세타닐; 테트라하이드로푸라닐; 옥사닐; 디옥사닐; 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 모르폴리닐; 티오모르폴리닐, 1,4-티아지난 1,1-디옥사이드; 아제파닐; 옥사제파닐; 디아제파닐; 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난.

[0597] (102) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T3}이 비-방향족 모노사이클릭 C_{4-7}헤테로사이클릴인 화합물.

[0598] (103) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T3}이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥사닐, 디옥사닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-티아지난 1,1-디옥사이드, 아제파닐, 옥사제파닐, 및 디아제파닐.

[0599] (104) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T3}이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 아제파닐, 및 디아제파닐.

[0600] (105) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T3}이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제파노, 및 디아제파노.

[0601] (106) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T3}$이 비-방향족 브릿지된 C_{7-9}헤테로사이클릴 또는 비-방향족 스피로 C_{7-9}헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0602] (107) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T3}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난.

[0603] (108) (1) 내지 (99) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T3}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: *N-연결된*: 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난.

[0604] 그룹 $-R^{T4}$

[0605] (109) (1) 내지 (108) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T4}$가 페닐인 화합물.

[0606] 그룹 $-R^{T5}$

[0607] (110) (1) 내지 (109) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T5}$가 C_{5-6}헤테로아릴 또는 C_{9-12}헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0608] (111) (1) 내지 (109) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 푸라닐; 티에닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 피라졸릴; 트리아졸릴; 옥사디아졸릴; 티아디아졸릴; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 피라지닐; 인돌릴; 벤즈이미다졸릴; 인다졸릴; 벤조푸라닐; 벤조티에닐; 벤족사졸릴; 벤조티아졸릴; 벤즈이속사졸릴; 벤즈이소티아졸릴; 퀴놀리닐; 이소퀴놀리닐; 신놀리닐; 퀴녹살리닐; 퀴나졸리닐; 및 프탈라지닐.

[0609] (112) (1) 내지 (109) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T5}$가 C_{5-6}헤테로아일인 화합물.

[0610] (113) (1) 내지 (109) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 푸라닐; 티에틸; 피롤릴; 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 피라졸릴; 트리아졸릴; 옥사디아졸릴; 티아디아졸릴; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 및 피라지닐.

[0611] (114) (1) 내지 (109) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 푸라닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 피라졸릴; 트리아졸릴; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 및 피라지닐.

[0612] (115) (1) 내지 (109) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T5}$가 푸라닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 피라졸릴; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 및 피라지닐로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0613] (116) (1) 내지 (109) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T5}$가 C_{9-12}헤테로아릴인 화합물.

[0614] (117) (1) 내지 (109) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 $-R^{T5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: 인돌릴; 벤즈이미다졸릴; 인다졸릴; 벤조푸라닐; 벤조티에닐; 벤족사졸릴; 벤조티아졸릴; 벤즈이속사졸릴; 벤즈이소티아졸릴; 퀴놀리닐; 이소퀴놀리닐; 신놀리닐; 퀴녹살리닐; 퀴나졸리닐; 및 프

탈라지닐.

[0615] 그룹 -L^T-

[0616] (118) (1) 내지 (117) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -L^T-가 -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH(CH_3)$-, 및 -$CH_2CH_2CH_2$-로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0617] (119) (1) 내지 (117) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -L^T-가 -CH_2- 및 -CH_2CH_2-로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0618] (120) (1) 내지 (117) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -L^T-가 -CH_2-인 화합물.

[0619] 그룹 -R^{T2}, -R^{T3}, -R^{T4}, 및 -R^{T5} 상의 치환체

[0620] (121) (1) 내지 (120) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{T2}, -R^{T3}, -R^{T4}, 및 -R^{T5}가 다음으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환된 화합물:

[0621] -R^{TTT}, -R^{TTTX},

[0622] -F,

[0623] -OH, -OR^{TTT}, 및 -OR^{TTTX}.

[0624] 그룹 -R^{TTT}

[0625] (122) (1) 내지 (121) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{TTT}가 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0626] (123) (1) 내지 (121) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{TTT}가 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬인 화합물.

[0627] (124) (1) 내지 (121) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{TTT}가 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-3}알킬인 화합물.

[0628] (125) (1) 내지 (121) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{TTT}가 -Me인 화합물.

[0629] 그룹 -R^{TTTX}

[0630] (126) (1) 내지 (125) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{TTTX}가 -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH(CH_3)CF_3$,

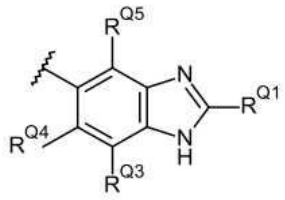
[0631] -$CH_2C(CH_3)_2F$, -$CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CH_2CHF_2$, 및 -$CH_2CH_2CF_3$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0632] (127) (1) 내지 (125) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{TTTX}가 -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH(CH_3)CF_3$, 및 -$CH_2C(CH_3)_2F$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0633] (128) (1) 내지 (125) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 존재하는 경우, 각각의 -R^{TTTX}가 -CF_3인 화합물.

[0634] 그룹 -Q

[0635] (129) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

[0636] 

[0637] 상기 화학식에서:

[0638] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

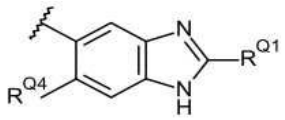
[0639] $-R^{Q3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

[0640] $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

[0641] $-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

[0642] $-R^{QQ1}$, $-R^{QQ3}$ $-R^{QQ4}$, 및 $-R^{QQ5}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0643] (130) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

[0644] 

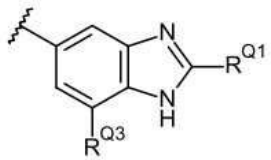
[0645] 상기 화학식에서:

[0646] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0647] $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

[0648] $-R^{QQ1}$ 및 $-R^{QQ4}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0649] (131) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

[0650] 

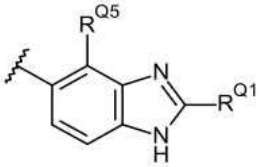
[0651] 상기 화학식에서:

[0652] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0653] $-R^{Q3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

[0654] $-R^{QQ1}$ 및 $-R^{QQ3}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0655] (132) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

[0656] 

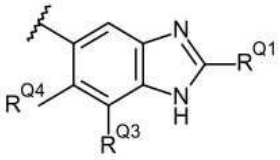
[0657] 상기 화학식에서:

[0658] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0659] $-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

[0660] $-R^{QQ1}$ 및 $-R^{QQ5}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0661] (133) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

[0662] 

[0663] 상기 화학식에서:

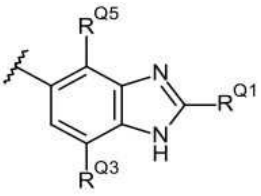
[0664] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0665] $-R^{Q3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

[0666] $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

[0667] $-R^{QQ1}$, $-R^{QQ3}$, 및 $-R^{QQ4}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0668] (134) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

[0669] 

[0670] 상기 화학식에서:

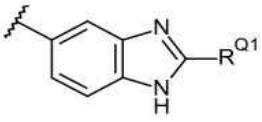
[0671] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0672] $-R^{Q3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

[0673] $-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

[0674] $-R^{QQ1}$, $-R^{QQ3}$, 및 $-R^{QQ5}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0675] (135) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

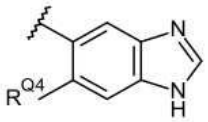
[0676] 

[0677] 상기 화학식에서:

[0678] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0679] $-R^{QQ1}$은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0680] (136) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:



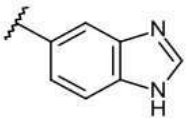
[0681]

[0682] 상기 화학식에서:

[0683] $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

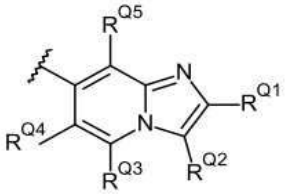
[0684] $-R^{QQ4}$는 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0685] (137) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:



[0686] .

[0687] (138) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:



[0688]

[0689] 상기 화학식에서:

[0690] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0691] $-R^{Q2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ2}$이고;

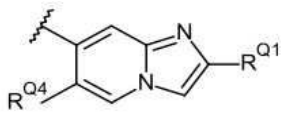
[0692] $-R^{Q3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

[0693] $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

[0694] $-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

[0695] $-R^{QQ1}$, $-R^{QQ2}$, $-R^{QQ3}$ $-R^{QQ4}$, 및 $-R^{QQ5}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0696] (139) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:



[0697]

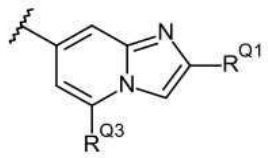
[0698] 상기 화학식에서:

[0699] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0700] $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

[0701] $-R^{QQ1}$ 및 $-R^{QQ4}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0702] (140) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:



[0703]

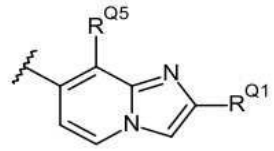
[0704] 상기 화학식에서:

[0705] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0706] $-R^{Q3}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ3}$이고;

[0707] $-R^{QQ1}$ 및 $-R^{QQ3}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0708] (141) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:



[0709]

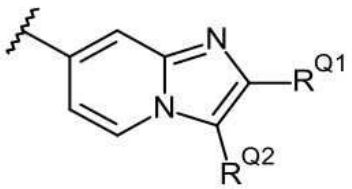
[0710] 상기 화학식에서:

[0711] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0712] $-R^{Q5}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ5}$이고;

[0713] $-R^{QQ1}$ 및 $-R^{QQ5}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0714] (142) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:



[0715]

[0716] 상기 화학식에서:

[0717] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0718] $-R^{Q2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ2}$이고;

[0719] $-R^{QQ1}$ 및 $-R^{QQ2}$의 각각은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0720] (143) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:



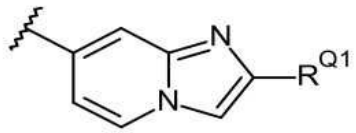
[0721]

[0722] 상기 화학식에서:

[0723] $-R^{Q2}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ2}$이고;

[0724] $-R^{QQ2}$는 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0725] (144) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

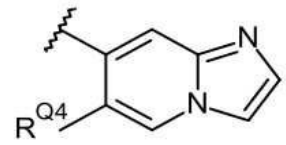
[0726] 

[0727] 상기 화학식에서:

[0728] $-R^{Q1}$은 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ1}$이고;

[0729] $-R^{QQ1}$은 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

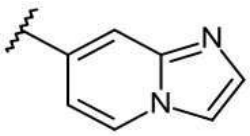
[0730] (145) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가 다음 화학식인 화합물:

[0731] 

[0732] 상기 화학식에서:

[0733] $-R^{Q4}$는 독립적으로 -H 또는 $-R^{QQ4}$이고;

[0734] $-R^{QQ4}$는 독립적으로 $-R^{Q}$이다.

[0735] (146) (1) 내지 (128) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -Q가  인 화합물:

[0736] 치환체 $-R^{Q}$

[0737] (147) (1) 내지 (146) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{Q}$가 독립적으로 다음으로부터 선택되는 화합물:

[0738] $-R^{QQ}$,

[0739] $-R^{QX}$,

[0740] -F, -Cl, -Br, -I,

[0741] $-OR^{QQ}$, $-OR^{QX}$,

[0742] $-NH_2$, 및

[0743] -CN.

[0744] (148) (1) 내지 (146) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{Q}$가 독립적으로 다음으로부터 선택되는 화합물:

[0745] $-R^{QQ}$,

[0746] -F, -Cl,

[0747] $-OH$, $-OR^{QQ}$,

[0748] $-NH_2$.

[0749] (149) (1) 내지 (146) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{Q}$가 독립적으로 다음으로부터 선택되는 화합물:

[0750] -F, -Cl,

[0751] $-OR^{QQ}$, 및

[0752] $-NH_2$.

[0753] (150) (1) 내지 (146) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{Q}$가 $-R^{QQ}$인 화합물.

[0754] 그룹 $-R^{QQ}$

[0755] (151) (1) 내지 (150) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{Q}$가 독립적으로 $-R^{QQQ1}$인 화합물.

[0756] (152) (1) 내지 (150) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{Q}$가 독립적으로 $-R^{QQQ2}$인 화합물.

[0757] 그룹 $-R^{QQQ1}$

[0758] (153) (1) 내지 (152) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{QQQ1}$가 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-3}알킬인 화합물.

[0759] (154) (1) 내지 (152) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{QQQ1}$가 -Me인 화합물.

[0760] 그룹 $-R^{QQQ2}$

[0761] (155) (1) 내지 (154) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{QQQ2}$가 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0762] 그룹 $-R^{QX}$

[0763] (156) (1) 내지 (155) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{QX}$가 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$,

[0764] $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CH_2CF_3$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0765] (157) (1) 내지 (155) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{QX}$가 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, 및 $-CH_2C(CH_3)_2F$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0766] (158) (1) 내지 (155) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{QX}$가 $-CF_3$인 화합물.

[0767] 그룹 -J에서 치환체의 위치

[0768] (159) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서:

[0769] $-R^{J1}$가 -H이고;

[0770] $-R^{J5}$가 -H인 화합물.

[0771] (160) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서:

[0772] $-R^{J2}$가 -H이고;

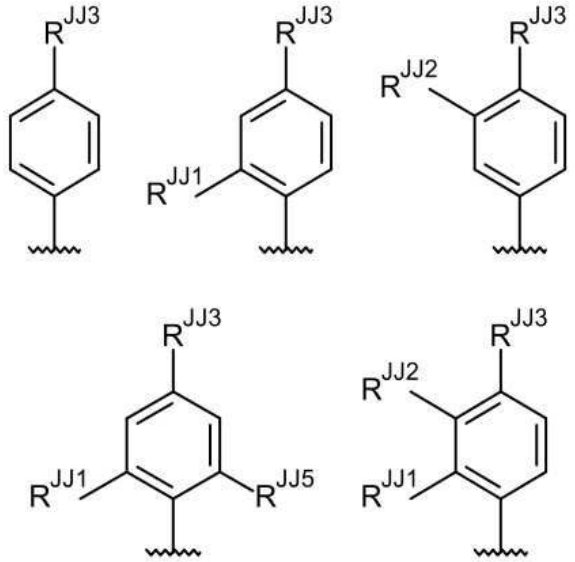
[0773] $-R^{J4}$가 -H인 화합물.

[0774] (161) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서:

[0775] $-R^{J4}$가 -H이고;

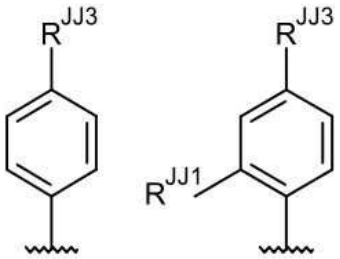
[0776] $-R^{J5}$가 -H인 화합물.

[0777] (162) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -J가 다음의 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:



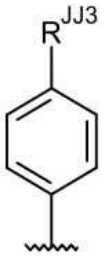
[0778] .

[0779] (163) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -J가 다음의 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:



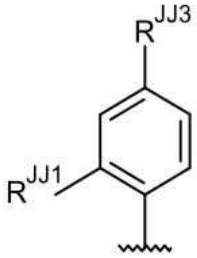
[0780] .

[0781] (164) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -J가 다음의 그룹인 화합물:



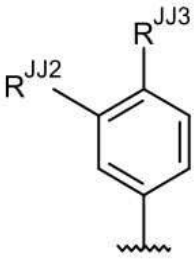
[0782] .

[0783] (165) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -J가 다음의 그룹인 화합물:



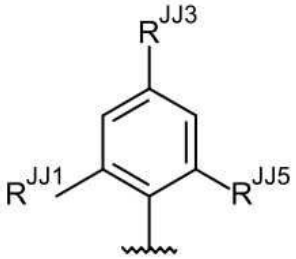
[0784] .

[0785] (166) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -J가 다음의 그룹인 화합물:



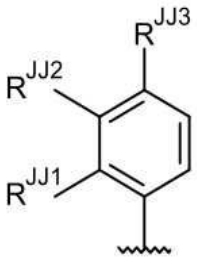
[0786] .

[0787] (167) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -J가 다음의 그룹인 화합물:



[0788] .

[0789] (168) (1) 내지 (158) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서 -J가 다음의 그룹인 화합물:



[0790] .

[0791] 치환체 $-R^J$

[0792] (169) (1) 내지 (168) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^J$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0793] $-R^P$,

[0794] $-R^{PX}$,

[0795] -F, -Cl, -Br, -I,

[0796] -OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0797] $-L^{PP}-OH$, $-L^{PP}-OR^{PP}$, $-L^{PP}-OR^{PX}$,

[0798] $-NH_2$, $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}{}_2$, $-NHR^{PX}$,

[0799] $-L^{PP}-NH_2$, $-L^{PP}-NHR^{PP}$, $-L^{PP}-NR^{PP}{}_2$,

[0800] $-C(=O)R^{PP}$,

[0801] $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{PP}$, $-OC(=O)R^{PP}$,

[0802] $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{PP}$, $-C(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0803] $-NHC(=O)R^{PP}$, $-NR^{PN}C(=O)R^{PP}$,

[0804] $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{PP}$, $-S(=O)_2NR^{PP}{}_2$,

[0805] $-NHS(=O)_2R^{PP}$, $-NR^{PN}S(=O)_2R^{PP}$,

[0806] $-S(=O)R^{PP}$, $-S(=O)_2R^{PP}$,

[0807] $-SH$, $-SR^{PP}$, $-SR^{PX}$,

[0808] $-CN$, 및 $-NO_2$.

[0809] (170) (1) 내지 (168) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{J}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0810] $-R^{P}$,

[0811] $-R^{PX}$,

[0812] $-F$, $-Cl$, $-Br$,

[0813] $-OH$, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0814] $-NH_2$, $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}{}_2$, $-NHR^{PX}$,

[0815] $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{PP}$, $-C(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0816] $-NHC(=O)R^{PP}$,

[0817] $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{PP}$, $-S(=O)_2NR^{PP}{}_2$,

[0818] $-NHS(=O)_2R^{PP}$,

[0819] $-S(=O)_2R^{PP}$,

[0820] $-SR^{PP}$, $-SR^{PX}$,

[0821] $-CN$.

[0822] 그룹 $-R^{JJ1}$

[0823] (171) (1) 내지 (170) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ1}$이 다음으로부터 독립적으

로 선택되는 화합물:

[0824] $-R^{P}$,

[0825] $-R^{PX}$,

[0826] -F, -Cl, -Br,

[0827] -OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0828] $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}_2$,

[0829] $-SR^{PP}$, $-SR^{PX}$, 및

[0830] -CN.

[0831] (172) (1) 내지 (170) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ1}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0832] $-R^{P}$,

[0833] $-R^{PX}$,

[0834] -F, -Cl, -Br,

[0835] -OH, $-OR^{PP}$, 및 $-OR^{PX}$.

[0836] (173) (1) 내지 (170) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ1}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0837] $-R^{P}$,

[0838] -F, -Cl,

[0839] -OH, 및 $-OR^{PP}$.

[0840] (174) (1) 내지 (170) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ1}$이 $-R^{P}$, -F, 및 -Cl로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0841] (175) (1) 내지 (170) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ1}$이 독립적으로 -F인 화합물.

[0842] 그룹 $-R^{JJ5}$

[0843] (176) (1) 내지 (175) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0844] $-R^{P}$,

[0845] $-R^{PX}$,

[0846] -F, -Cl, -Br,

[0847] -OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0848] $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}_2$,

[0849] $-SR^{PP}$, $-SR^{PX}$, 및

[0850] -CN.

[0851] (177) (1) 내지 (175) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0852] $-R^{P}$,

[0853] $-R^{PX}$,

[0854] -F, -Cl, -Br,

[0855] -OH, $-OR^{PP}$, 및 $-OR^{PX}$.

[0856] (178) (1) 내지 (175) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0857] $-R^{P}$,

[0858] -F, -Cl,

[0859] -OH, 및 $-OR^{PP}$.

[0860] 그룹 $-R^{JJ2}$

[0861] (179) (1) 내지 (178) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ2}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0862] $-R^{P}$,

[0863] $-R^{PX}$,

[0864] -F, -Cl, -Br,

[0865] -OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0866] $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}_2$,

[0867] $-SR^{PP}$, $-SR^{PX}$, 및

[0868] -CN.

[0869] (180) (1) 내지 (178) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ2}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0870] $-R^{P}$,

[0871] $-R^{PX}$,

[0872] -F, -Cl, -Br,

[0873] -OH, $-OR^{PP}$, 및 $-OR^{PX}$.

[0874] (181) (1) 내지 (178) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ2}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0875] $-R^{P}$,

[0876] -F, -Cl,

[0877] -OH, 및 $-OR^{PP}$.

[0878] (182) (1) 내지 (178) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ2}$가 $-R^{P}$, -F, 및 -Cl로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0879] (183) (1) 내지 (178) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ2}$가 독립적으로 -F인 화합물.

[0880] 그룹 $-R^{JJ4}$

[0881] (184) (1) 내지 (183) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ4}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0882] $-R^{P}$,

[0883] $-R^{PX}$,

[0884] -F, -Cl, -Br,

[0885] -OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0886] $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}{}_{2}$; 및

[0887] -CN.

[0888] (185) (1) 내지 (183) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ4}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0889] $-R^{P}$,

[0890] $-R^{PX}$,

[0891] -F, -Cl, -Br,

[0892] -OH, $-OR^{PP}$, 및 $-OR^{PX}$.

[0893] (186) (1) 내지 (183) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ4}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0894] $-R^{P}$,

[0895] -F, -Cl,

[0896] -OH, 및 $-OR^{PP}$.

[0897] 그룹 $-R^{JJ3}$

[0898] (187) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0899] $-R^{P}$,

[0900] $-R^{PX}$,

[0901] -F, -Cl, -Br,

[0902] -OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0903] $-NH_2$, $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}{}_2$, $-NHR^{PX}$,

[0904] $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{PP}$, $-C(=O)NR^{PP}{}_2$,

[0905] $-NHC(=O)R^{PP}$,

[0906] $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{PP}$, $-S(=O)_2NR^{PP}{}_2$,

[0907] $-NHS(=O)_2R^{PP}$,

[0908] $-S(=O)_2R^{PP}$,

[0909] $-SR^{PP}$, $-SR^{PX}$,

[0910] -CN.

[0911] (188) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0912] $-R^{P}$,

[0913] $-R^{PX}$,

[0914] -OH, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0915] $-NH_2$, $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}{}_2$, $-NHR^{PX}$,

[0916] $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{PP}$,

[0917] $-NHC(=O)R^{PP}$,

[0918] $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{PP}$,

[0919] $-NHS(=O)_2R^{PP}$,

[0920] $-S(=O)_2R^{PP}$,

[0921] $-SR^{PP}$, 및 $-SR^{PX}$.

[0922] (189) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0923] $-R^{P}$,

[0924] $-R^{PX}$,

[0925] $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$,

[0926] $-NH_2$, $-NHR^{PP}$, $-NR^{PP}{}_2$, $-NHR^{PX}$,

[0927] $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{PP}$,

[0928] $-NHS(=O)_2R^{PP}$,

[0929] $-S(=O)_2R^{PP}$,

[0930] $-SR^{PP}$, 및 $-SR^{PX}$.

[0931] (190) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$, $-OR^{PP}$, $-OR^{PX}$, $-NH_2$, $-NHR^{PP}$, 및 $-NR^{PP}{}_2$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0932] (191) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$, $-OR^{PP}$, 및 $-OR^{PX}$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0933] (192) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$인 화합물.

[0934] (193) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-OR^{PP}$ 및 $-OR^{PX}$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0935] (194) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-OR^{PP}$인 화합물.

[0936] (195) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-OR^{PX}$인 화합물.

[0937] (196) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-NH_2$, $-NHR^{PP}$, 및 $-NR^{PP}{}_2$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0938] (197) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, $-R^{JJ3}$이 $-NHR^{PP}$ 및 $-NR^{PP}{}_2$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0939] 그룹 $-R^{P}$

[0940] (198) (1) 내지 (197) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0941] $-R^{P1}$, $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, 및 $-R^{P5}$.

[0942] (199) (1) 내지 (197) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0943] $-R^{P1}$, $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, 및 $-R^{P5}$.

[0944] (200) (1) 내지 (197) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0945] $-R^{P1}$, $-R^{P3}$, 및 $-R^{P5}$.

[0946] (201) (1) 내지 (197) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 $-R^{P1}$인 화합물.

[0947] (202) (1) 내지 (197) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 $-R^{P3}$인 화합물.

[0948] (203) (1) 내지 (197) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P}$가 $-R^{P5}$인 화합물.

[0949] 그룹 $-R^{PP}$

[0950] (204) (1) 내지 (203) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PP}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0951] $-R^{P1}$, $-R^{P2}$, $-R^{P4}$, $-L^{P}-R^{P2}$, 및 $-L^{P}-R^{P4}$.

[0952] (205) (1) 내지 (203) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PP}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[0953] $-R^{P1}$, $-R^{P2}$, 및 $-L^{P}-R^{P2}$.

[0954] (206) (1) 내지 (203) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PP}$가 $-R^{P1}$인 화합물.

[0955] 그룹 $-R^{PX}$

[0956] (207) (1) 내지 (206) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PX}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CH_2CF_3$.

[0957] (208) (1) 내지 (206) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PX}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물: $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, 및 $-CH_2C(CH_3)_2F$.

[0958] (209) (1) 내지 (206) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PX}$가 $-CF_3$인 화합물.

[0959] 그룹 $-R^{PN}$

[0960] (210) (1) 내지 (209) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PN}$이 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-3}알킬인 화합물.

[0961] (211) (1) 내지 (209) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PN}$이 -Me인 화합물.

[0962] 그룹 $-L^{PP-}$

[0963] (212) (1) 내지 (211) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-L^{PP}-$가 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2-$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0964] (213) (1) 내지 (211) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-L^{PP}-$가 $-CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0965] (214) (1) 내지 (211) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-L^{PP}-$가 $-CH_2-$인 화합물.

[0966] 그룹 $-R^{P1}$

[0967] (215) (1) 내지 (214) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P1}$이 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬인 화합물.

[0968] (216) (1) 내지 (214) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P1}$이 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-3}알킬인 화합물.

[0969] (217) (1) 내지 (214) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P1}$이 -Me인 화합물.

[0970] 그룹 $-R^{P2}$

[0971] (218) (1) 내지 (217) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P2}$가 사이클로프로필 및 사이클로부틸로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0972] 그룹 $-R^{P3}$

[0973] (219) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 비-방향족 모노사이클릭 C_{4-7}헤테로사이클릴; 비-방향족 브릿지된 C_{7-9}헤테로사이클릴; 및 비-방향족 스피로 C_{7-9}헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0974] (220) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 옥세타닐; 테트라하이드로푸라닐; 테트라하이드로피라닐; 옥사닐; 디옥사닐; 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 모르폴리닐; 티오모르폴리닐, 1,4-티아지난 1,1-디옥사이드; 아제파닐; 옥사제파닐; 디아제파닐; 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0975] (221) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 비-방향족 모노사이클릭 C_{4-7}헤테로사이클릴인 화합물.

[0976] (222) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥사닐, 디옥사닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-티아지난 1,1-디옥사이드, 아제파닐, 옥사제파닐, 및 디아제파닐로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0977] (223) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 아제파닐, 및 디아제파닐로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0978] (224) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제파노, 및 디아제파노로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

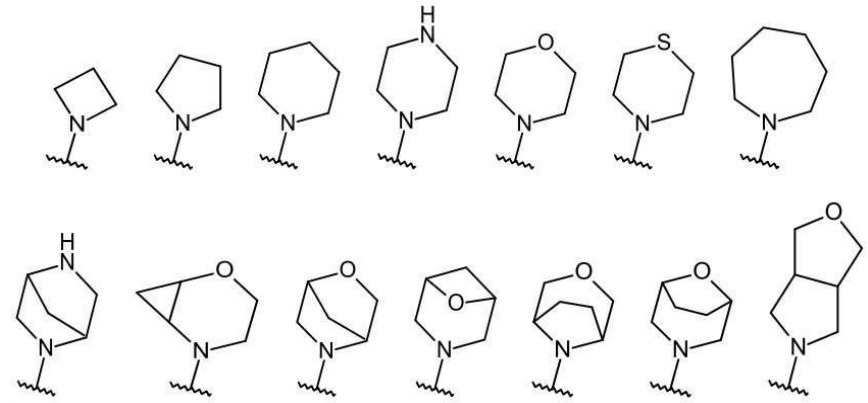
[0979] (225) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 비-방향족 브릿지된 C_{7-9}헤테로사이클릴 및 비-방향족 스피로 C_{7-9}헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

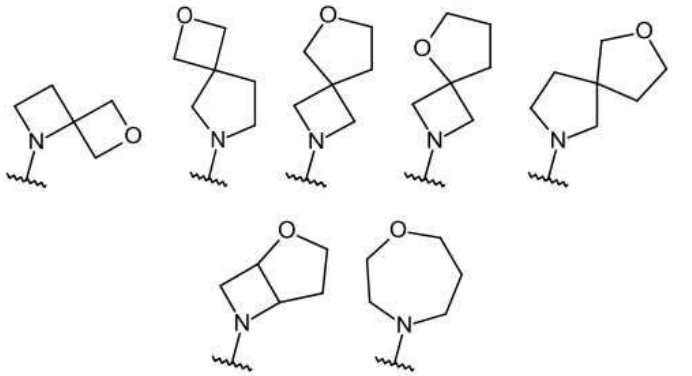
[0980] (226) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0981] (227) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 *N-연결된*: 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난으로부터 독립적으로 선택되는 화

합물.

[0982] (228) (1) 내지 (218) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되고, 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되는 화합물:

[0983] 

[0984] 

[0985] 그룹 $-R^{P4}$

[0986] (229) (1) 내지 (228) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P4}$가 페닐인 화합물.

[0987] 그룹 $-R^{P5}$

[0988] (230) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 C_{5-6}헤테로아릴 및 C_{9-12}헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0989] (231) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 푸라닐; 티에닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 피라졸릴; 트리아졸릴; 옥사디아졸릴; 티아디아졸릴; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 피라지닐; 인돌릴; 벤즈이미다졸릴; 인다졸릴; 벤조푸라닐; 벤조티에닐; 벤족사졸릴; 벤조티아졸릴; 벤즈이속사졸릴; 벤즈이소티아졸릴; 퀴놀리닐; 이소퀴놀리닐; 신놀리닐; 퀴녹살리닐; 퀴나졸리닐; 및 프탈라지닐로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0990] (232) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 C_{5-6}헤테로아릴인 화합물.

[0991] (233) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 푸라닐; 티에닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 피라졸릴; 트리아졸릴; 옥사디아졸릴; 티아디아졸릴; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 및 피라지닐로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0992] (234) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 푸라닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 피라졸릴; 트리아졸릴; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 및 피라

지닐로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0993] (235) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 푸라닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 피라졸릴; 피리딜; 피리다지닐; 피리미디닐; 및 피라지닐로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0994] (236) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 C_5헤테로아릴인 화합물.

[0995] (237) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 푸라닐; 티에닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 피라졸릴; 트리아졸릴; 옥사디아졸릴; 티아디아졸릴; 및 테트라졸릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0996] (238) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 및 피라졸릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0997] (239) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 티아졸릴; 예컨대, 티아졸릴-2-일; 티아졸릴-4-일; 또는 티아졸릴-5-일인 화합물.

[0998] (240) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 티아졸릴-4-일; 및 티아졸릴-5-일로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[0999] (241) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 피라졸릴, 예컨대, 피라졸-1-일; 피라졸-3-일; 피라졸-4-일; 또는 피라졸-5-일인 화합물.

[1000] (242) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 피라졸-1-일; 및 피라졸-4-일로부터 독립적으로 선택된 화합물.

[1001] (243) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 C_{9-12}헤테로아릴인 화합물.

[1002] (244) (1) 내지 (229) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P5}$가 인돌릴; 벤즈이미다졸릴; 인다졸릴; 벤조푸라닐; 벤조티에닐; 벤족사졸릴; 벤조티아졸릴; 벤즈이속사졸릴; 벤즈이소티아졸릴; 퀴놀리닐; 이소퀴놀리닐; 신놀리닐; 퀴녹살리닐; 퀴나졸리닐; 및 프탈라지닐로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[1003] 그룹 $-L^{P-}$

[1004] (245) (1) 내지 (244) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-L^{P}-$가 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2-$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[1005] (246) (1) 내지 (244) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-L^{P}-$가 $-CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[1006] (247) (1) 내지 (244) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-L^{P}-$가 $-CH_2-$인 화합물.

[1007] 그룹 $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, 및 $-R^{P5}$ 상의 치환체

[1008] (248) (1) 내지 (247) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P2}$, $-R^{P3}$, $-R^{P4}$, 및 $-R^{P5}$가:

[1009] $-R^{PPP}$, $-R^{PPPX}$,

[1010] -F,

[1011] -OH, $-OR^{PPP}$, 및 $-OR^{PPPX}$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되고;

[1012] 여기서, 추가로, 각각의 $-R^{P2}$ 및 $-R^{P3}$이 =O(예컨대, 1 또는 2개의 =O)로 임의 치환되는 화합물.

[1013] (249) (1) 내지 (247) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{P3}$이 $-R^{PPP}$, $-R^{PPPX}$, -F, 및 =O로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되는 화합물.

[1014] 그룹 $-R^{PPP}$

[1015] (250) (1) 내지 (249) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 각각의 $-R^{PPP}$가 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬, 포화된 C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[1016] (251) (1) 내지 (249) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PPP}$가 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-4}알킬인 화합물.

[1017] (252) (1) 내지 (249) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PPP}$가 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-3}알킬인 화합물.

[1018] (253) (1) 내지 (249) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PPP}$가 -Me인 화합물.

[1019] 그룹 $-R^{PPPX}$

[1020] (254) (1) 내지 (253) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PPPX}$가 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2C(CH_3)_2F$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CHF_2$, 및 $-CH_2CH_2CF_3$으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[1021] (255) (1) 내지 (253) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PPPX}$가 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CF_3$, 및 $-CH_2C(CH_3)_2F$로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[1022] (256) (1) 내지 (253) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 존재하는 경우, 각각의 $-R^{PPPX}$가 $-CF_3$인 화합물.

[1023] -J 상의 치환체의 일부 바람직한 조합

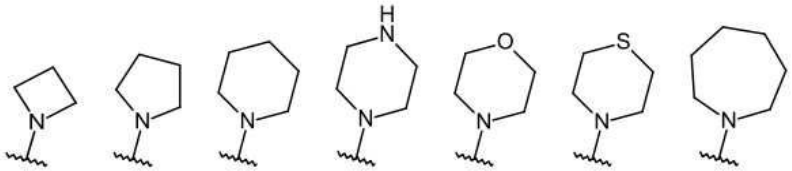
[1024] (257) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P3}$인 화합물.

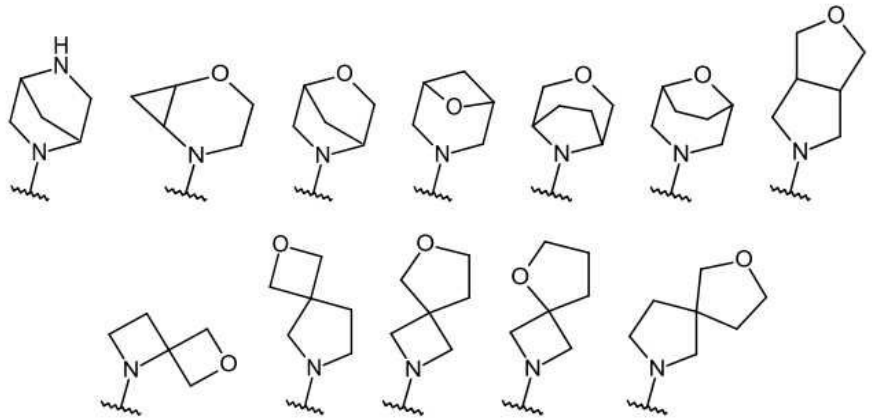
[1025] (258) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P3}$이고;

[1026] $-R^{P3}$이 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 아제파노, 및 디아제파노로부터 독립적으로 선택되거나;

[1027] $-R^{P3}$이 독립적으로: *N-연결된*: 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄; 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄; 5-옥사-2-아자비사이클로[4.1.0]헵탄; 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 4-옥사-7-아자비사이클로[3.2.0]헵탄; 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤; 6-옥사-3-아자스피로[3.3]헵탄; 8-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 7-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄; 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄; 및 8-옥사-3-아자스피로[4.4]노난으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

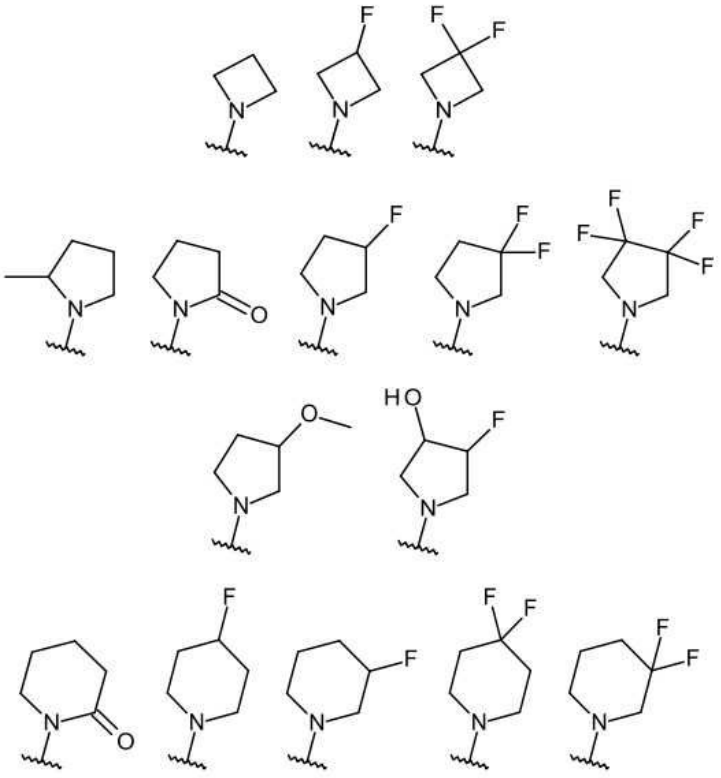
[1028] (259) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P3}$이고; $-R^{P3}$이 독립적으로 다음으로부터 선택되는(및 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되는) 화합물:

[1029] 

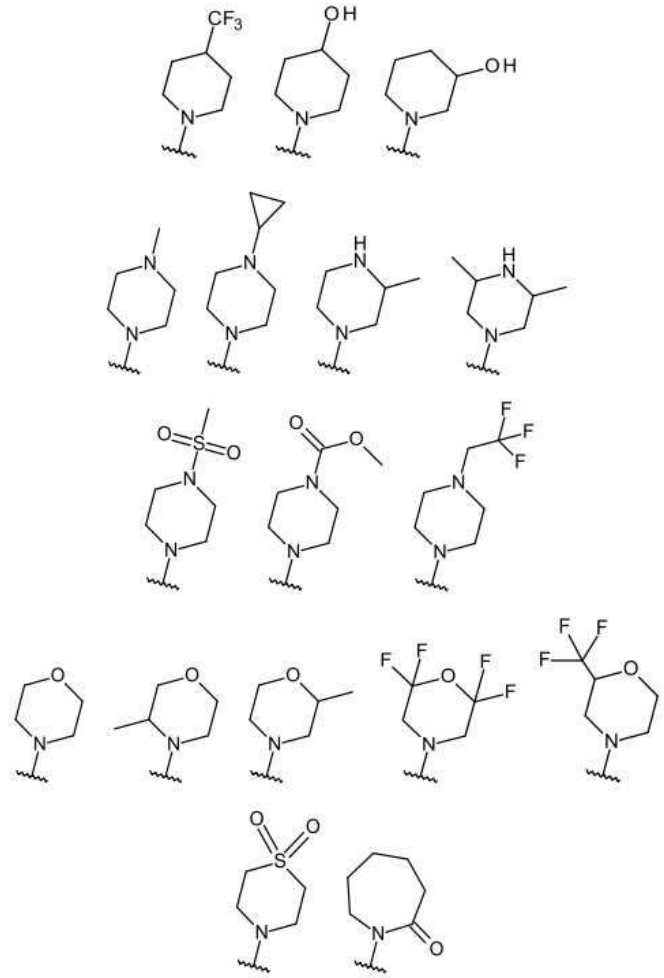


[1030]

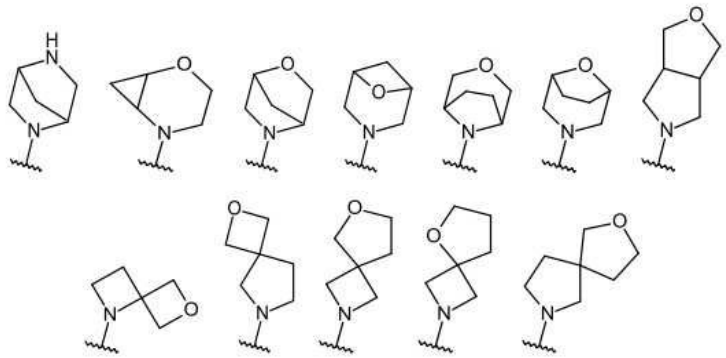
[1031] (260) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P3}$이고; $-R^{P3}$이 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:



[1032]



[1033]



[1034]

[1035] (261) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$인 화합물.

[1036] (262) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고;

[1037] $-R^{P5}$가 C_5헤테로아릴인 화합물.

[1038] (263) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고;

[1039] $-R^{P5}$가 푸라닐; 티에닐; 피롤릴; 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 피라졸릴; 트리아

졸릴; 옥사디아졸릴; 티아디아졸릴; 및 테트라졸릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[1040] (264) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고;

[1041] $-R^{P5}$가 이미다졸릴; 옥사졸릴; 이속사졸릴; 티아졸릴; 이소티아졸릴; 및 피라졸릴로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

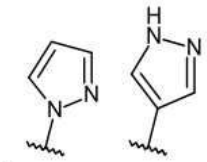
[1042] (265) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고;

[1043] $-R^{P5}$가 티아졸릴; 예컨대, 티아졸릴-2-일; 티아졸릴-4-일; 또는 티아졸릴-5-일인 화합물.

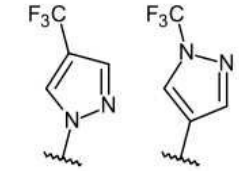
[1044] (266) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고;

[1045] $-R^{P5}$가 피라졸릴; 예컨대, 피라졸-1-일; 피라졸-3-일; 피라졸-4-일; 또는 피라졸-5-일인 화합물.

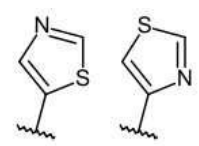
[1046] (267) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고; $-R^{P5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는(및 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되는) 화합물:

[1047]  .

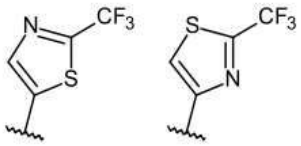
[1048] (268) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고; $-R^{P5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[1049]  .

[1050] (269) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고; $-R^{P5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는(및 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 그룹으로 임의 치환되는) 화합물:

[1051]  .

[1052] (270) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{P}$이고; $-R^{P}$가 $-R^{P5}$이고; $-R^{P5}$가 다음으로부터 독립적으로 선택되는 화합물:

[1053]  .

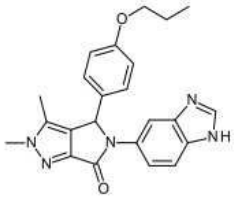
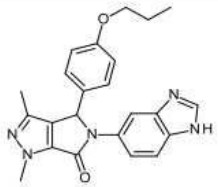
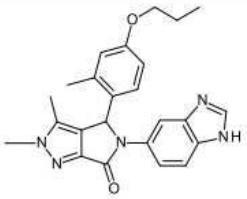
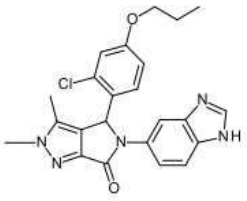
[1054] (271) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-R^{PP}$이고; $-R^{PP}$가 $-R^{P1}$인 화합물.

[1055] (272) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-OR^{PX}$인 화합물.

[1056] (273) (1) 내지 (186) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, $-R^{J3}$이 $-R^{JJ3}$이고; $-R^{JJ3}$이 $-NHR^{PP}$ 및 $-NR^{PP}_2$이고; 이러한 $-R^{PP}$ 그룹이 $-R^{P1}$ 또는 $-R^{P2}$인 화합물.

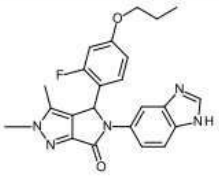
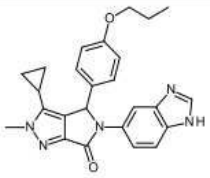
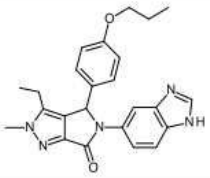
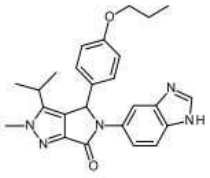
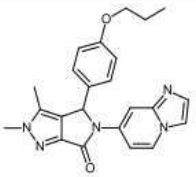
[1057] 일부 바람직한 화합물

[1058] (274) (1)에 따른 화합물로서, 다음의 화학식들 중 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물:

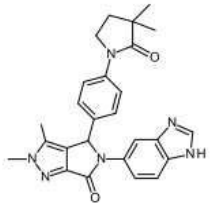
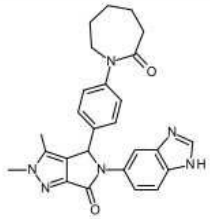
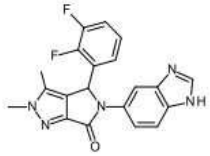
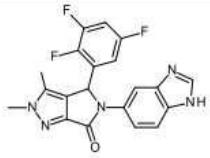
코드 번호	화학 구조
FRPPO-001	
FRPPO-002	
FRPPO-003	
FRPPO-004	

[1059] .

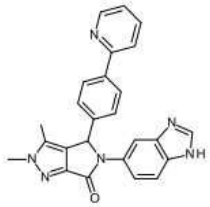
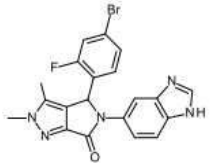
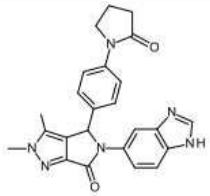
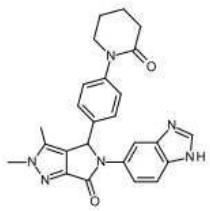
[1060]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-005	
FRPPO-006	
FRPPO-007	
FRPPO-008	
FRPPO-009	

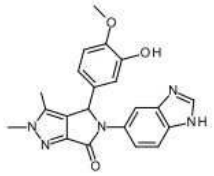
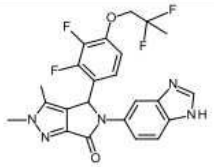
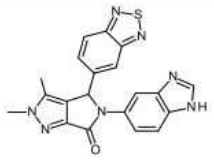
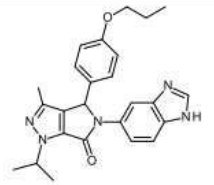
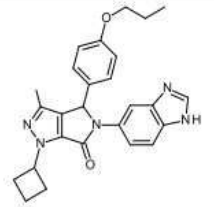
[1061]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-010	
FRPPO-011	
FRPPO-012	
FRPPO-013	

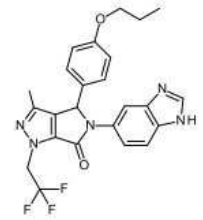
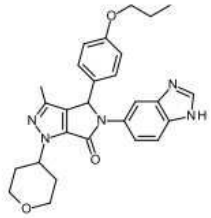
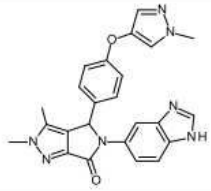
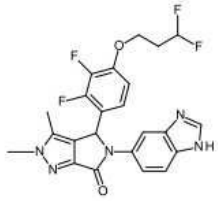
[1062]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-014	
FRPPO-015	
FRPPO-016	
FRPPO-017	

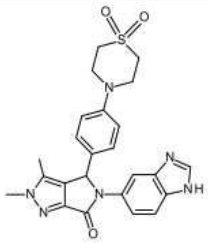
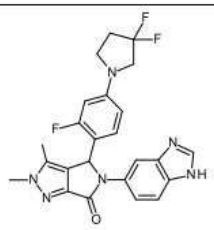
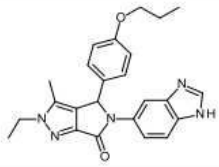
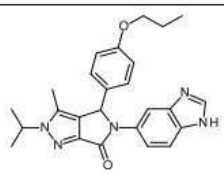
[1063]

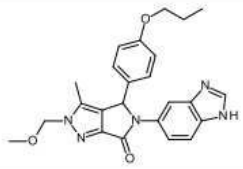
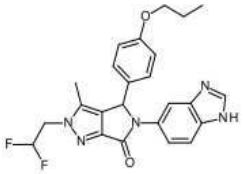
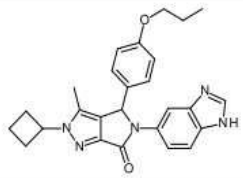
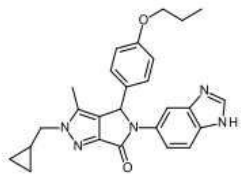
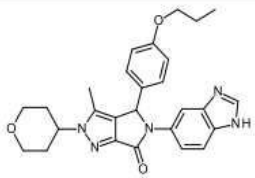
코드 번호	화학 구조
FRPPO-018	
FRPPO-019	
FRPPO-020	
FRPPO-021	
FRPPO-022	

[1064]

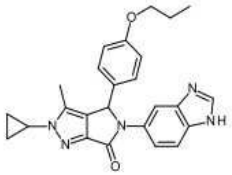
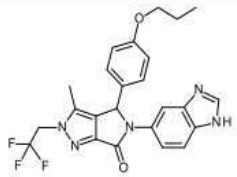
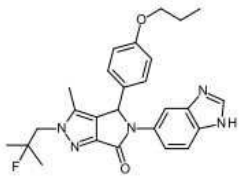
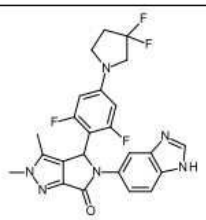
코드 번호	화학 구조
FRPPO-023	
FRPPO-024	
FRPPO-025	
FRPPO-026	

[1065]

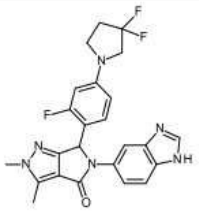
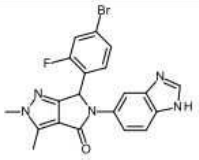
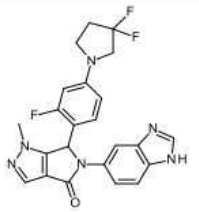
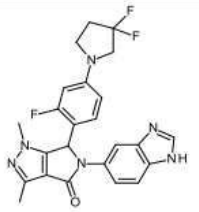
코드 번호	화학 구조
FRPPO-027	
FRPPO-028	
FRPPO-029	
FRPPO-030	

코드 번호	화학 구조
FRPPO-031	
FRPPO-032	
FRPPO-033	
FRPPO-034	
FRPPO-035	

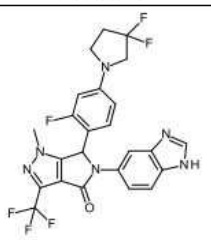
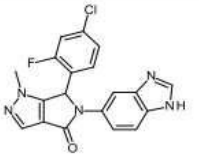
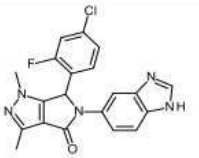
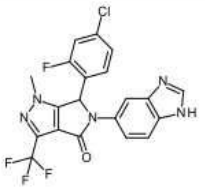
[1066]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-036	
FRPPO-037	
FRPPO-038	
FRPPO-039	

[1067]

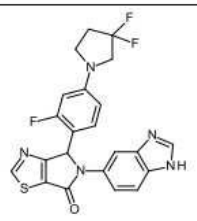
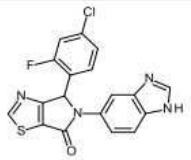
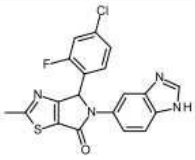
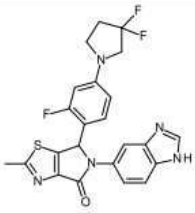
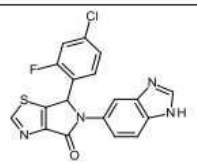
코드 번호	화학 구조
FRPPO-046	
FRPPO-047	
FRPPO-048	
FRPPO-049	

[1068]

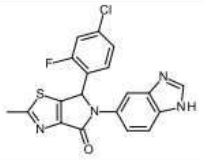
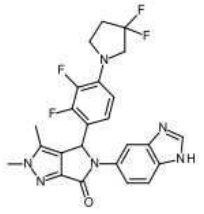
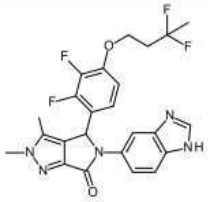
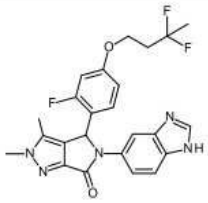
코드 번호	화학 구조
FRPPO-050	
FRPPO-051	
FRPPO-052	
FRPPO-053	

[1069]

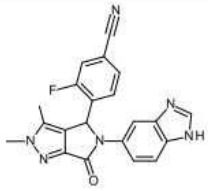
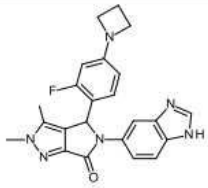
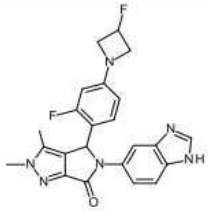
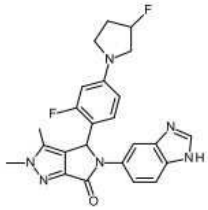
[1070]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-054	
FRPPO-057	
FRPPO-058	
FRPPO-061	
FRPPO-063	

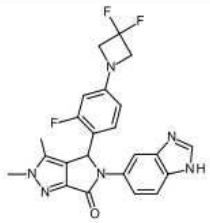
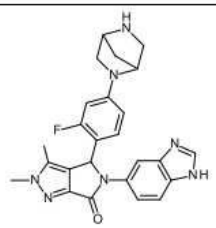
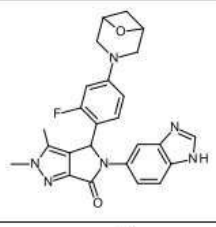
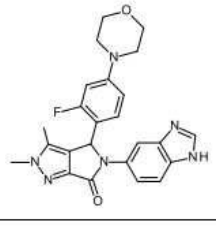
[1071]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-064	
FRPPO-066	
FRPPO-067	
FRPPO-068	

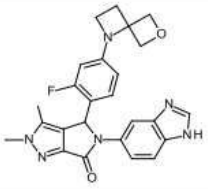
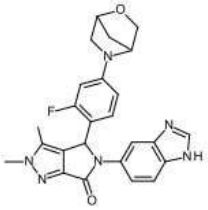
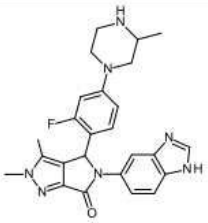
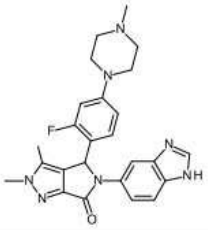
[1072]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-069	
FRPPO-070	
FRPPO-072	
FRPPO-073	

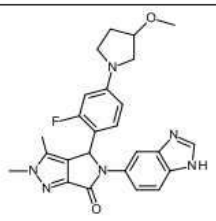
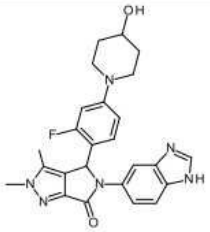
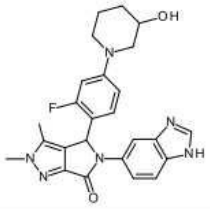
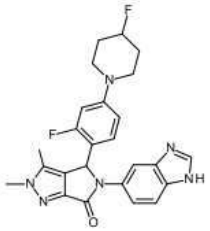
[1073]

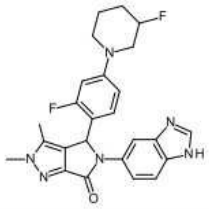
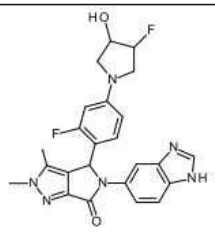
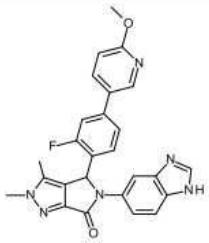
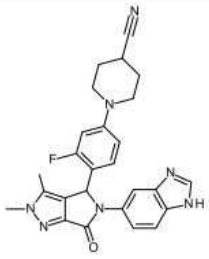
코드 번호	화학 구조
FRPPO-074	
FRPPO-076	
FRPPO-077	
FRPPO-078	

[1074]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-079	
FRPPO-081	
FRPPO-082	
FRPPO-083	

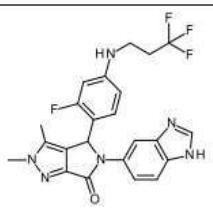
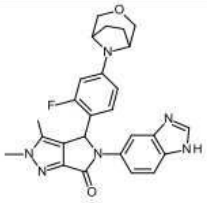
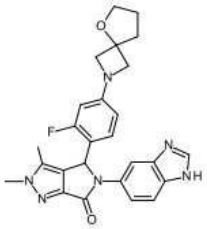
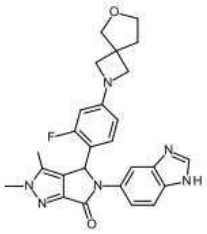
[1075]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-084	
FRPPO-085	
FRPPO-086	
FRPPO-087	

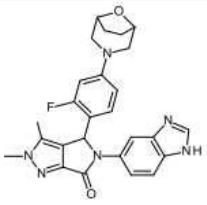
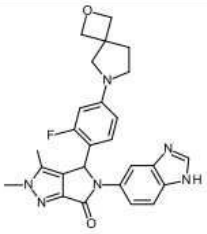
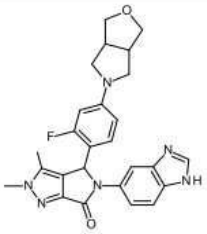
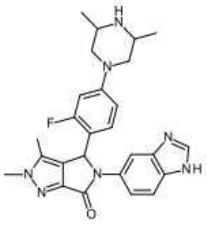
코드 번호	화학 구조
FRPPO-088	
FRPPO-089	
FRPPO-090	
FRPPO-091	

[1076]

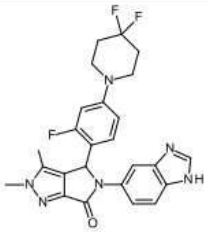
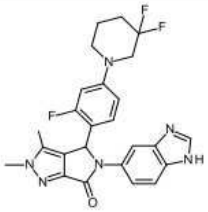
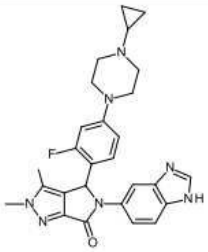
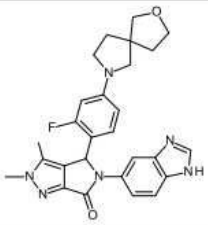
[1077]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-092	
FRPPO-093	
FRPPO-094	
FRPPO-095	

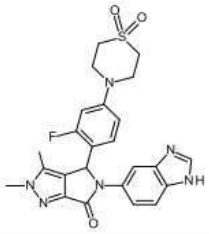
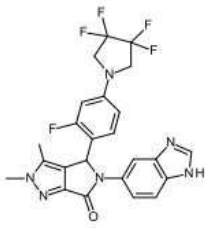
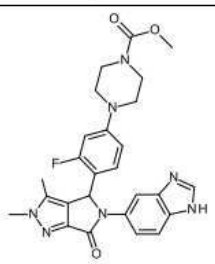
[1078]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-096	
FRPPO-097	
FRPPO-098	
FRPPO-100	

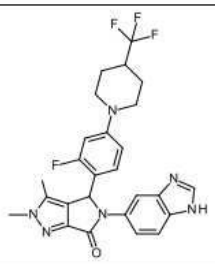
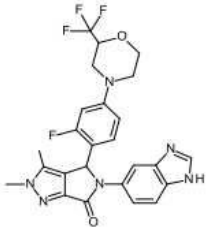
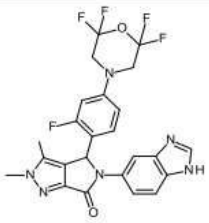
[1079]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-101	
FRPPO-102	
FRPPO-103	
FRPPO-104	

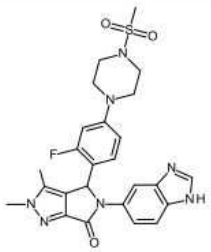
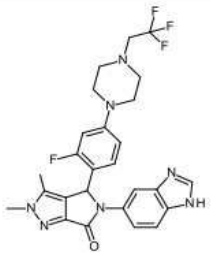
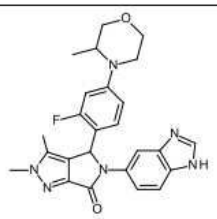
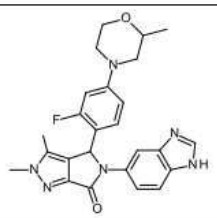
[1080]

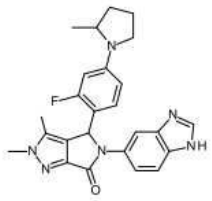
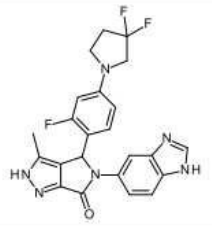
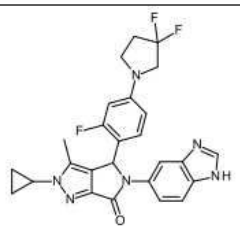
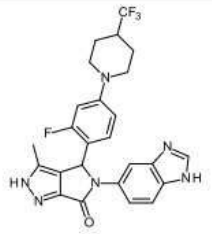
코드 번호	화학 구조
FRPPO-105	
FRPPO-106	
FRPPO-107	

[1081]

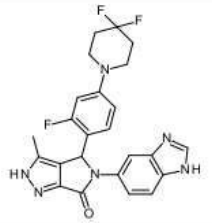
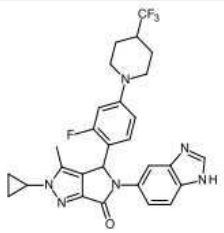
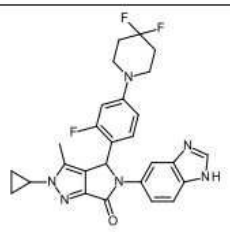
코드 번호	화학 구조
FRPPO-108	
FRPPO-109	
FRPPO-110	

[1082]

코드 번호	화학 구조
FRPPO-111	
FRPPO-112	
FRPPO-113	
FRPPO-114	

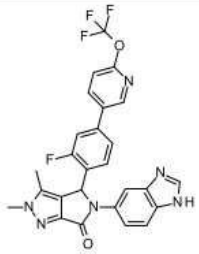
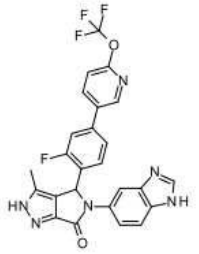
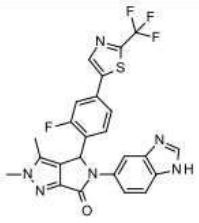
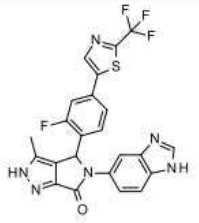
코드 번호	화학 구조
FRPPO-115	
FRPPO-126	
FRPPO-127	
FRPPO-134	

[1083]

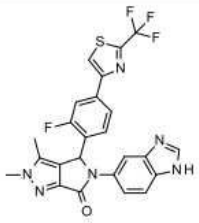
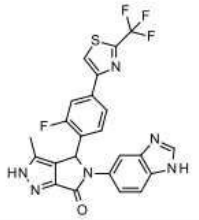
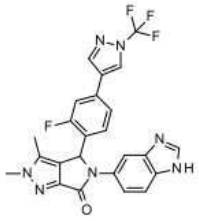
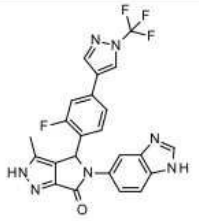
코드 번호	화학 구조
FRPPO-135	
FRPPO-136	
FRPPO-137	

[1084]

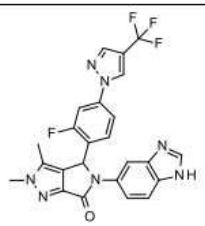
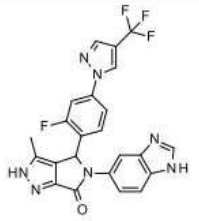
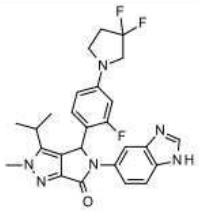
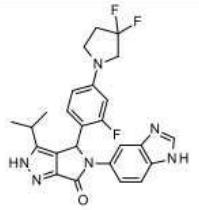
[1085]

FRPPO-142	
FRPPO-143	
FRPPO-144	
FRPPO-145	

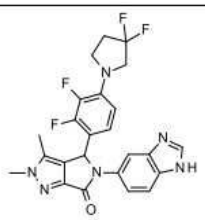
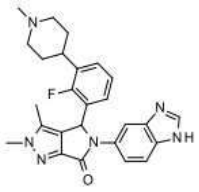
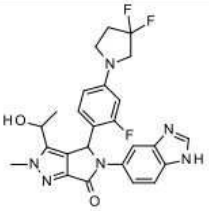
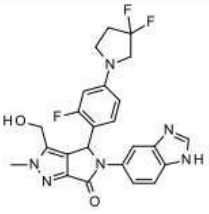
[1086]

FRPPO-146	
FRPPO-147	
FRPPO-148	
FRPPO-149	

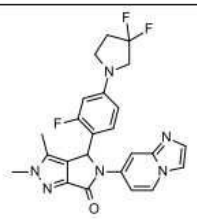
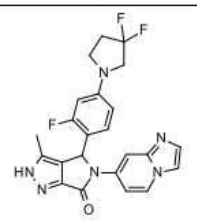
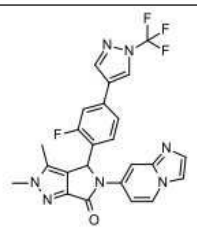
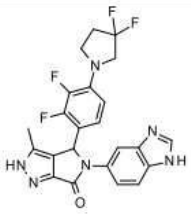
[1087]

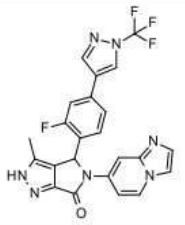
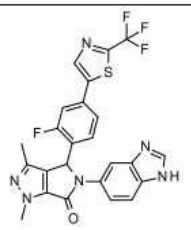
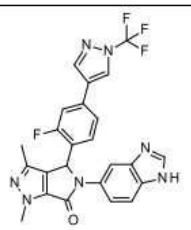
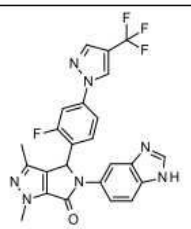
FRPPO-150	
FRPPO-151	
FRPPO-152	
FRPPO-153	

[1088]

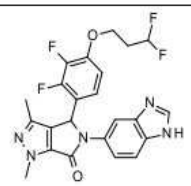
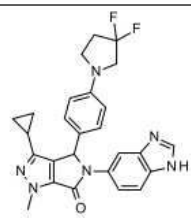
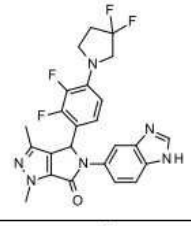
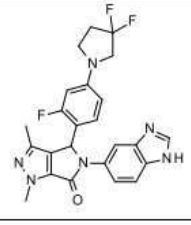
FRPPO-154	
FRPPO-155	
FRPPO-156	
FRPPO-157	

[1089]

FRPPO-158	
FRPPO-159	
FRPPO-160	
FRPPO-161	

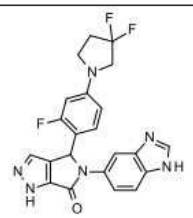
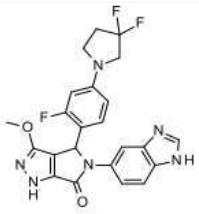
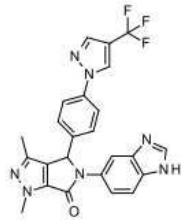
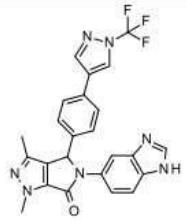
FRPPO-162	
FRPPO-164	
FRPPO-165	
FRPPO-166	

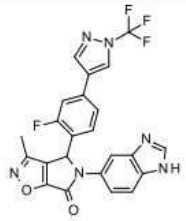
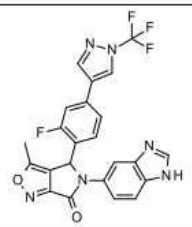
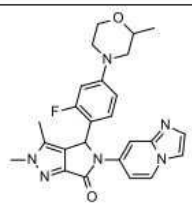
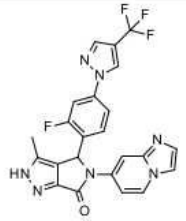
[1090]

FRPPO-167	
FRPPO-168	
FRPPO-169	
FRPPO-170	

[1091]

[1092]

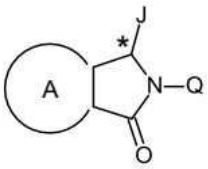
FRPPO-171	
FRPPO-173	
FRPPO-174	
FRPPO-175	

FRPPO-176	
FRPPO-177	
FRPPO-197	
FRPPO-198	

[1093]

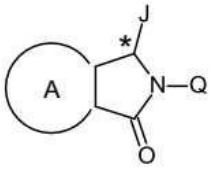
[1094] 입체화학

[1095] (275) (1) 내지 (274) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 다음의 화학식에서 별표(*)로 표시된, -J가 부착된 환 원자가 (*R*) 구조로 존재하는 화합물:



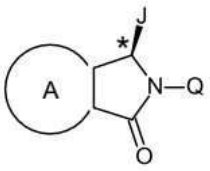
[1096]

[1097] (276) (1) 내지 (274) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 다음의 화학식에서 별표(*)로 표시된, -J가 부착된 환 원자가 (*S*) 구조로 존재하는 화합물:



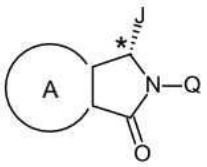
[1098]

[1099] (277) (1) 내지 (274) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 다음의 화학식에서 별표(*)로 표시된, -J가 부착된 환 원자가 다음 구조로 존재하는 화합물:



[1100] .

[1101] (278) (1) 내지 (274) 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 여기서, 다음의 화학식에서 별표(*)로 표시된, -J가 부착된 환 원자가 다음 구조로 존재하는 화합물:



[1102] .

[1103] 조합

[1104] 명확성을 위해, 별도의 구현예의 문맥에 기술되어 있는, 본 발명의 특정의 특징은 또한 단일 구현예에서 조합으로 제공될 수 있음이 인식된다. 역으로, 간결성을 위해, 단일 구현예의 문맥에 기술되어 있는, 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 소-조합으로 제공될 수 있다. 변수(예컨대, 환 A, -Q, -J 등)로 나타낸 화학 그룹에 관한 구현예의 모든 조합이 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며 각각 및 모든 조합이 안정한 화합물(즉, 단리되고, 특성화되고, 생물학적 활성에 대해 시험될 수 있는 화합물)인 화합물을 포함하는 정도까지, 이것이 개별적으로 및 명쾌하게 개시된 경우와 같이 본원에 개시되어 있다. 또한, 이러한 변수를 기술하는 구현예에 나열된 화학 그룹의 모든 소-조합은 또한 본 발명에 의해 구체적으로 포함되고 화학 그룹의 각각의 및 모든 이러한 소-조합이 본원에 개별적으로 및 명쾌하게 개시된 경우와 같이 본원에 개시되어 있다.

[1105] 실질적으로 정제된 형태

[1106] 본 발명의 하나의 양태는 실질적으로 정제된 형태 및/또는 오염물로부터 실질적으로 유리된 형태인, 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물에 관한 것이다.

[1107] 하나의 구현예에서, 실질적으로 정제된 형태는 적어도 50중량%, 예컨대, 적어도 60중량%, 예컨대, 적어도 70중량%, 예컨대, 적어도 80중량%, 예컨대, 적어도 90중량%, 예컨대, 적어도 95중량%, 예컨대, 적어도 97중량%, 예컨대, 적어도 98중량%, 예컨대, 적어도 99중량%이다.

[1108] 달리 명시하지 않는 한, 실질적으로 정제된 형태는 임의의 입체이성체 또는 거울상이성체 형태를 지칭한다. 예를 들면, 하나의 구현예에서, 실질적으로 정제된 형태는 입체이성체의 혼합물을 지칭하는데, 즉, 다른 화합물과 관련하여 정제된다. 하나의 구현예에서, 실질적으로 정제된 형태는 하나의 입체이성체, 예컨대, 광학적으로 순수한 입체이성체를 지칭한다. 하나의 구현예에서, 실질적으로 정제된 형태는 거울상이성체의 혼합물을 지칭한다. 하나의 구현예에서, 실질적으로 정제된 형태는 거울상이성체의 등몰 혼합물(즉, 라세미 혼합물(racemic mixture), 라세메이트(racemate))를 지칭한다. 하나의 구현예에서, 실질적으로 정제된 형태는 하나의 거울상이성체, 예컨대, 광학적으로 순수한 거울상이성체를 지칭한다.

[1109] 하나의 구현예에서, 오염물은 50중량% 이하, 예컨대, 40중량% 이하, 예컨대, 30중량% 이하, 예컨대, 20중량% 이하, 예컨대, 10중량% 이하, 예컨대, 5중량% 이하, 예컨대, 3중량% 이하, 예컨대, 2중량% 이하, 예컨대, 1중량% 이하를 나타낸다.

[1110] 달리 명시하지 않는 한, 오염물은 다른 화합물, 즉, 입체이성체 또는 거울상이성체 이외의 화합물을 지칭한다. 하나의 구현예에서, 오염물은 다른 화합물 및 다른 입체이성체를 지칭한다. 하나의 구현예에서, 오염물은 다른 화합물 및 다른 거울상이성체를 지칭한다.

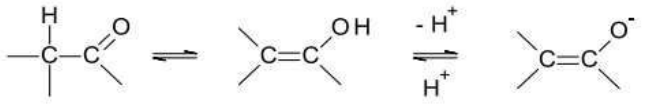
[1111] 하나의 구현예에서, 실질적으로 정제된 형태는 적어도 60% 광학적으로 순수하고(즉, 몰 기준으로 화합물의 60%가 목적한 입체이성체 또는 거울상이성체이고, 40%가 목적하지 않은 입체이성체 또는 거울상이성체이다), 예컨대, 적어도 70% 광학적으로 순수하고, 예컨대, 적어도 80% 광학적으로 순수하고, 예컨대, 적어도 90% 광학적으로 순수하고, 예컨대, 적어도 95% 광학적으로 순수하고, 예컨대, 적어도 97% 광학적으로 순수하고, 예컨대, 적어도 98% 광학적으로 순수하고, 예컨대, 적어도 99% 광학적으로 순수하다.

[1112] 이성체

[1113] 특정의 화합물은 하나 이상의 특수한 기하학적, 광학적, 거울상이성체성, 부분입체이성체성, 에피머성(epimeric), 아트로프성(atropic), 입체이성체성, 호변이성체성(tautomeric), 구조적(conformational), 또는 아노머성(anomeric) 형태, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t-, 및 r-형태; 엔도(endo)- 및 엑소(exo)-형태; R-, S-, 및 메소(meso)-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태; syn- 및 항-형태; 향사상(synclinal)- 및 배사상(anticlinal)-형태; α- 및 β-형태; 축상(axial) 및 수평상(equatorial) 형태; 보트(boat)-, 체어(chair)-, 트위스트(twist)-, 엔벨로프(envelope)-, 및 하프체어(halfchair)-형태; 및 이의 조합으로 존재할 수 있고, 이후, 총괄하여 "이성체"(또는 "이성체 형태")로서 지칭된다.

[1114] 구조의 부류에 대한 참고는 또한 이러한 부류에 속하는 구조적으로 이성체성 형태를 잘 포함할 수 있다(예컨대, C_{1-7}알킬은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, 2급-, 및 3급-부틸을 포함하고; 메톡시페닐은 오르토-, 메타-, 및 파라-메톡시페닐)을 포함한다. 그러나, 구체적인 그룹 또는 치환 패턴에 대한 참고는 공간내 위치에 의해서라기보다는 원자 사이의 연결과 관련하여 상이한 다른 구조적(또는 구성적 이성체)을 포함함을 의도하지 않는다. 예를 들면, 메톡시 그룹, $-OCH_3$에 대한 참고는 이의 구조적 이성체, 하이드록시메틸 그룹, $-CH_2OH$에 대한 참고로서 해석되지 않아야 한다. 유사하게, 구체적으로 오르토-클로로페닐에 대한 참고는 이의 구조적 이성체, 메타-클로로페닐에 대한 참고로 해석되지 않아야 한다.

[1115] 상기 배제는 호변이성체성 형태, 예를 들면, 다음의 호변이성체성 쌍에서와 같이, 예를 들면, 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태에 관한 것이 아니다: 케토/에놀(하기 나타냄), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘/ 니트로소/옥심, 티오케토/엔에티올, N-니트로소/하이드록시아조, 및 니트로/악시-니트로. 하나의 호변이성체에 대한 본원의 참고는 호변이성체 둘 다를 포함함을 의도한다.



케토 에놀 에놀레이트

[1116]

[1117] 예를 들면, 1H-피리딘-2-온-5-일 및 2-하이드록실-피리딘-5-일(하기 나타냄)은 서로의 호변이성체이다. 본원에서 이에 대한 참고는 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.



1H-피리딘-2-온-6-일 2-하이드록시-피리딘-6-일

[1118]

[1119] 예를 들면, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일 및 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-일(하기 나타냄)은 서로의 호변이성체이다. 본원에서 이에 대한 참고는 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.



1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-일

[1120]

[1121] 용어 "이성체에는 하나 이상의 동위원소적 치환을 지닌 화합물이 구체적으로 포함됨에 주목한다. 예를 들면, H는 임의의 동위원소성 형태, 예를 들면, ^{1}H, ^{2}H (D), 및 ^{3}H(T)일 수 있고; C는 임의의 동위원소성 형태, 예를 들

면, ^{12}C, ^{13}C, 및 ^{14}C일 수 있고; O는 임의의 동위원소성 형태, 예를 들면, ^{16}O 및 ^{18}O 등일 수 있다.

[1122] 달리 명시하지 않는 한, 특수한 화합물에 대한 참고는 모든 이러한 이성체 형태, 예를 들면, 이의 혼합물(예컨대, 라세미 혼합물)을 포함한다. 이러한 이성체 형태의 제조 방법(예컨대, 비대칭적 합성) 및 분리(예컨대, 분획 결정화 및 크로마토그래피적 수단)은 당해 분야에 공지되어 있거나, 본원에 교시된, 또는 공지된 방법을, 공지된 방식으로 채택함으로써 용이하게 수득된다.

[1123] 염

[1124] 이는 화합물의 상응하는 염, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 염을 제조, 정제 및/또는 취급하기에 편리하거나 바람직할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 문헌: Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable 염s," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19에 논의되어 있다.

[1125] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나, 음이온성일 수 있는(예컨대, -COOH는 -COO-일 수 있다) 작용 그룹을 갖는 경우, 염은 적합한 양이온과 함께 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 알칼리 금속 이온, 예를 들면, Na^+ 및 K^+, 알칼리 토 양이온, 예를 들면, Ca^{2+} 및 Mg^{2+}, 및 다른 양이온, 예를 들면, Al^{3+} 뿐만 아니라 암모늄 이온(즉, NH_4^+)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 유기 양이온의 예는 치환된 암모늄 이온(예컨대, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+)을 포함하나, 이에 한정되지 않는데, 예를 들면, 여기서 각각의 R은 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 포화된 C_{1-18}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, C_{3-8}사이클로알킬-C_{1-6}알킬, 및 페닐-C_{1-6}알킬이고, 여기서 페닐 그룹은 임의 치환된다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 다음으로부터 유도된 것이다: 에틸아민, 디에틸아민, 디사이클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 염소, 메글루민, 및 트로메타아민, 뿐만 아니라 아미노산, 예를 들면, 라이신 및 아르기닌. 일반적인 4급 암모늄 이온의 예는 $N(CH_3)_4^+$이다.

[1126] 화합물이 양이온성이거나, 양성자 첨가시 양이온성이 될 수 있는(예컨대, $-NH_2$는 $-NH_3^+$로 될 수 있다) 작용 그룹을 갖는 경우, 염이 적합한 음이온과 함께 형성될 수 있다.

[1127] 예를 들면, 모 구조가 양이온성 그룹(예컨대, $-NMe_2^+$)을 함유하거나, 양성자 첨가시 양이온성이 될 수 있는(예컨대, $-NH_2$는 $-NH_3^+$로 될 수 있다) 작용 그룹을 갖는 경우, 염은 적합한 음이온과 함께 형성될 수 있다. 4급 암모늄 화합물의 경우에, 반대-음이온(counter-anion)은 일반적으로 항상 양성 전하를 균형화시키기 위해 존재한다. 양이온성 그룹(예컨대, $-NMe_2^+$, $-NH_3^+$) 외에, 화합물이 또한 음이온을 형성할 수 있는 그룹(예컨대, -COOH)을 함유하는 경우, 내부 염(또한 쯔비터이온(zwitterion)으로 지칭됨)이 형성될 수 있다.

[1128] 예를 들면, 본원에 기술된 FRPPO 화합물에서, -Q가 벤즈이미다졸일 그룹인 경우, 이미다졸 환 내 -NH- 그룹은 양성자첨가될 수 있고, 염이 적합한 음이온과 함께 형성될 수 있다.

[1129] 적합한 무기 음이온의 예는 다음의 무기 산으로부터 유도된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산, 및 아인산.

[1130] 적합한 유기 음이온의 예는 다음의 유기산으로부터 유도된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 2-아세틸옥시벤조산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 아스코르브산, 벤조산, 캄포르설폰산, 신남산, 시트르산, 에데트산, 1,2-에탄디설폰산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드록시말레산, 하이드록시프탈렌 카복실산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 점액산(mucic), 올레산, 옥살산, 팔미트산, 맆산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐설폰산, 프로피온산, 피루브산, 살리사이클산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 타르타르산, 톨루엔설폰산, 및 발레르산. 적합한 중합체성 유기 음이온의 예는 다음의 중합체 산으로부터 유도된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 타닌산, 카복시메틸 셀룰로스.

[1131] 달리 명시하지 않는 한, 특수한 화합물에 대한 참고는 또한 이의 염 형태를 포함한다.

[1132] 용매화물 및 수화물

[1133] 화합물의 상응하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 편리한 의미에서 용질(예컨대, 화합물, 화합물의 염) 및 용매의 복합체를 지칭하기 위한 편리한 의미로 본원에 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물, 예를 들면, 일-수화물, 이-수화물, 삼-수화물 등으로 편리하게 지칭될 수 있다.

[1134] 달리 명시하지 않는 한, 특수한 화합물에 대한 참고는 또한 이의 용매화물 및 수화물 형태를 포함한다.

[1135] 화학적으로 보호된 형태

[1136] 화학적으로 보호된 형태의 화합물을 제조, 정제, 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "화학적으로 보호된 형태"는 본원에서 편리한 화학적 의미로 사용되며 하나 이상의 반응성 작용 그룹이 명시된 조건(예컨대, pH, 온도, 방사선, 용매, 반응성 화학적 시약 등) 하에 바람직하지 않은 화학 반응으로부터 보호된 화합물에 관한 것이다. 실제로, 잘-공지된 화학적 방법을 사용하여 작용 그룹을 역으로 비반응성이 되도록 하며, 이는 또한 명시된 조건 하에서 반응성일 수 있다. 화학적으로 보호된 형태에서, 하나 이상의 반응성 작용 그룹은 보호된 또는 보호 그룹(대안적으로 차폐되거나 차폐하는 그룹 또는 차단되거나 차단하는 그룹)의 형태로 존재한다. 반응성 작용 그룹을 보호함으로써, 다른 보호되지 않는 반응성 작용 그룹을 포함하는 반응은 보호된 그룹에 영향을 미치지 않고 수행될 수 있고; 보호 그룹은 제거될 수 있거나 차폐 그룹은 일반적으로 후속적인 단계에서, 분자의 나머지에 실질적으로 영향을 미치지 않고, 변환될 수 있다. 예를 들면, 문헌: *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 4th Edition; John Wiley and Sons, 2006)을 참고한다.

[1137] 매우 다양한 이러한 "보호", "차단", 또는 "차폐" 방법이 광범위하게 사용되며 유기 합성에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, 둘 다 명시된 조건 하에서 반응성일 수 있는, 2개의 비등가 반응성 작용 그룹을 갖는 화합물을 유도체화시켜 작용 그룹 중 하나를 "보호"함으로써, 명시된 조건 하에서 비반응성이 되도록 할 수 있고; 이와 같이 보호된 경우, 화합물은 효과적으로 하나의 작용 그룹 만을 갖는 시약으로서 사용될 수 있다. 목적한 반응(다른 작용성 그룹 포함)이 완료된 후, 보호된 그룹을 "탈보호"시켜 이를 이의 원래의 작용성으로 되돌아오도록 할 수 있다.

[1138] 예를 들면, 하이드록시 그룹은 에테르(-OR) 또는 에스테르(-OC(=O)R), 예를 들면, t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈하이드릴(디페닐메틸), 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르(-OC(=O)CH_3, -OAc)로서 보호할 수 있다.

[1139] 예를 들면, 아민 그룹은 예를 들면, 아미드(-NRCO-R)로서, 예를 들면: 아세트아미드(-NHCO-CH_3)로서; 또는 카바메이트(-NRCO-OR)로서, 예를 들면: 벤질옥시 카바메이트(-NHCO-O$CH_2C_6H_5$, -NH-Cbz)로서, t-부톡시 카바메이트(-NHCO-O$C(CH_3)_3$, -NH-Boc)로서; 2-비페닐-2-프로폭시 카바메이트(-NHCO-O$C(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc)로서, 9-플루오레닐메톡시 카바메이트(-NH-Fmoc)로서, 6-니트로베라트릴옥시 카바메이트(-NH-Nvoc)로서, 2-트리틸메틸실릴에틸옥시 카바메이트(-NH-Teoc)로서, 2,2,2-트리클로로에틸옥시 카바메이트(-NH-Troc)로서, 알릴옥시 아미드(-NH-Alloc)로서, 또는 2(-페닐설포닐)에틸옥시 카바메이트(-NH-Psec)로서; 또는, 적합한 경우(예컨대, 사이클릭 아민)에, 니트록사이드 라디칼(>N-O●)로서; 또는, 적합한 경우(예컨대, 헤테로사이클릭 질소)에, 2-트리메틸실릴에톡시메틸(N-SEM)로서 보호될 수 있다.

[1140] 전구약물(Prodrug)

[1141] 전구약물 형태의 화합물을 제조, 정제, 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 생체 내에서 목적한 활성 화합물을 생성하는 화합물에 관한 것이다. 전형적으로, 전구약물은 목적한 활성 화합물보다는 불활성이거나, 덜 활성이지만, 유리한 취급, 투여, 또는 대사 특성을 제공할 수 있다.

[1142] 예를 들면, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르(예컨대, 생리학적으로 허용되는 대사적으로 불안정한 에스테르)이다. 물질대사 동안에, 에스테르 그룹(-C(=O)OR)은 분해되어 활성 약물을 생성한다. 이러한 에스테르는 예를 들면, 모 화합물 내 임의의 카복실산 그룹(-C(=O)OH)의 에스테르화에 의해, 여기서 적절하게는, 임의의 다른 반응성 그룹의 사전 보호 전, 필요한 경우 탈보호에 의해 형성시킬 수 있다.

[1143] 또한, 일부 전구약물을 효소적으로 활성화시켜 활성 화합물, 또는 추가의 화학적 반응시, 활성 화합물(예를 들면, 항체 지시된 효소 전구약물 치료요법(ADEPT), 유전자 지시된 효소 전구약물 치료요법(GDEPT), 지질 지시된 효소 전구약물 치료요법(LIDEPT) 등에서와 같이)을 생성하는 화합물을 생성시킨다. 예를 들면, 전구약물은 당

유도체 또는 다른 글리코시드 접합체일 수 있거나, 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

[1144] 일반적인 화학적 합성

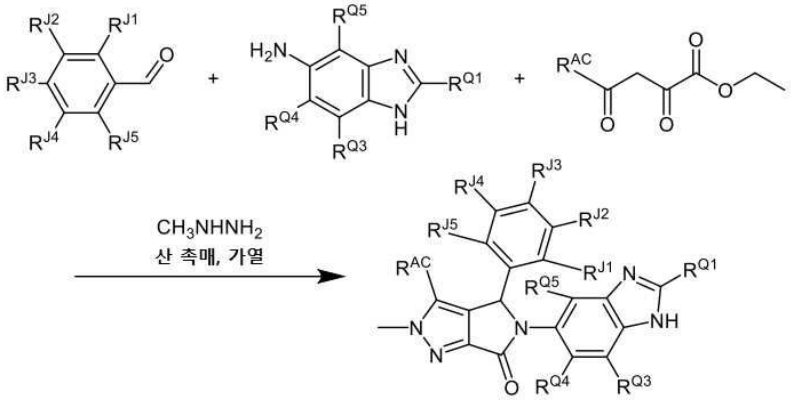
[1145] FRPPO 화합물의 화학적 합성을 위한 몇가지 방법이 본원에 기술되어 있다. 이러한 및/또는 다른 잘-공지된 방법은 공지된 방법으로 변형 및/또는 채택되어 본원에 기술된 추가의 화합물의 합성을 용이하게 할 수 있다.

[1146] 하나의 접근법으로서, 본원에 기술된 특정의 화합물은 알데하이드, 아민, 2,4-디옥소에스테르 및 하이드라진을 사용하여 다중-구성성분 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온 형성으로 편리하게 제조할 수 있다.

[1147] 예를 들면, 적합하게 치환된 알데하이드와 적합하게 치환된 아민 화합물, 적합하게 치환된 알킬 2,4-디옥소에스테르, 및 적합하게 치환된 하이드라진의 통합으로 상응하는 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온을 수득한다. 이러한 헤테로사이클 형성은 다양한 조건을 사용하여, 예를 들면, 에탄올 및 아세트산 또는 다른 용매 및 산 촉매 속에서 수행될 수 있다.

[1148] 이러한 방법의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

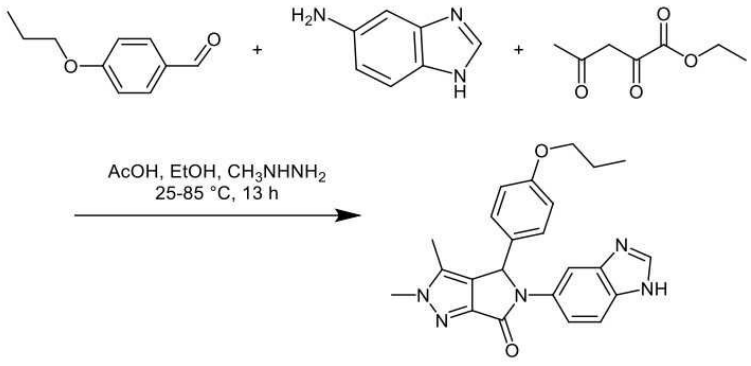
[1149] 일반적인 합성 반응식 1



[1150]

[1151] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1152] 일반적인 합성 반응식 2



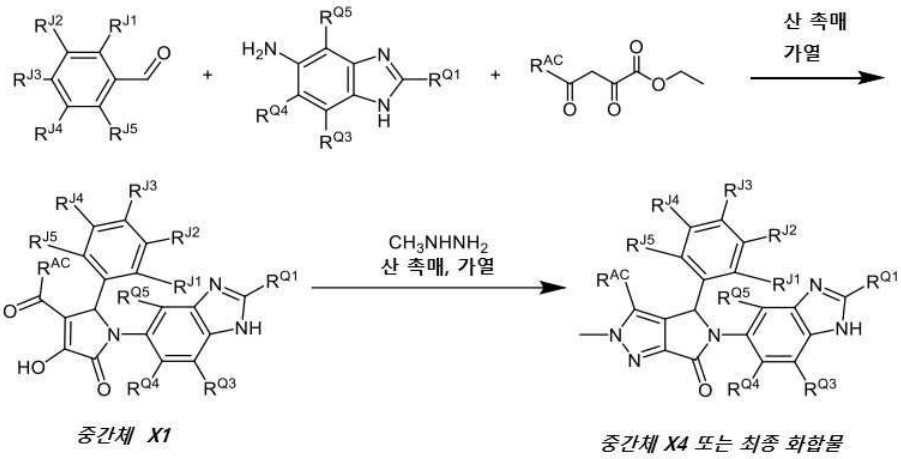
[1153]

[1154] 다른 접근법에서, 본원에 기술된 특정의 화합물은 알데하이드, 아민 및 2,4-디옥소에스테르를 사용한 다중-구성성분 4-아실-3-하이드록시-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(또는 호변이성체) 형성에 이은, 치환된 하이드라진을 사용한 축합으로 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온을 제공함으로써 편리하게 제조할 수 있다.

[1155] 예를 들면, 적합하게 치환된 알데하이드와 적합하게 치환된 아민 화합물 및 적합하게 치환된 알킬 2,4-디옥소에스테르의 통합은 상응하는 4-아실-3-하이드록시-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(또는 호변이성체), 예컨대, **중간체 X1**을 수득한다. 이러한 헤테로사이클 형성은 다양한 조건, 예를 들면, 에탄올 및 아세트산 또는 다른 용매 및 산 촉매에서 수행할 수 있다. 산성 촉매를 사용한 메틸하이드라진과의 후속적인 반응은 치환된 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온을 수득한다.

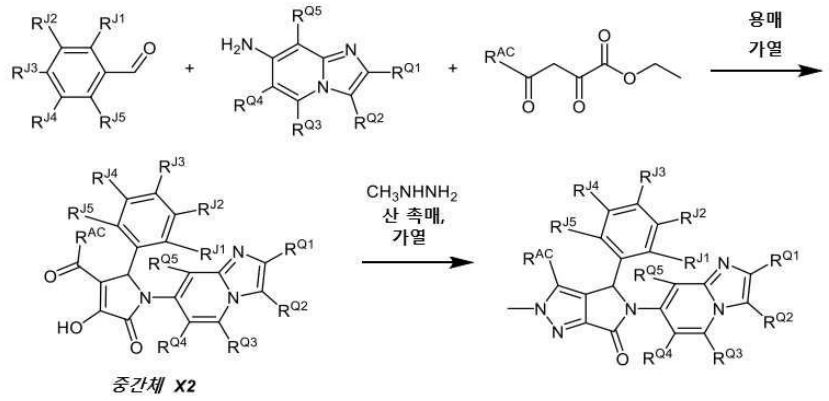
[1156] 이러한 방법의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

[1157] 일반적인 합성 반응식 3



[1158]

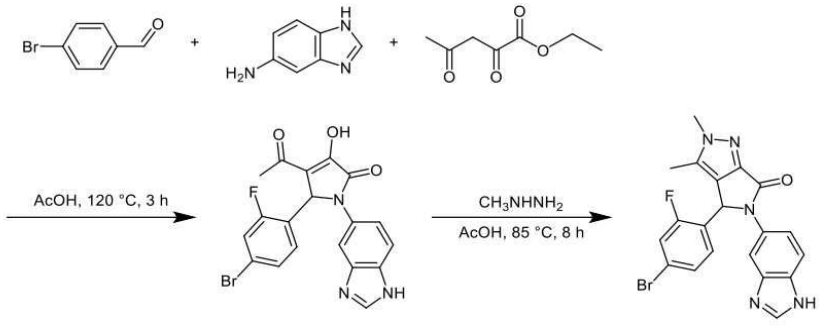
[1159] 일반적인 합성 반응식 4



[1160]

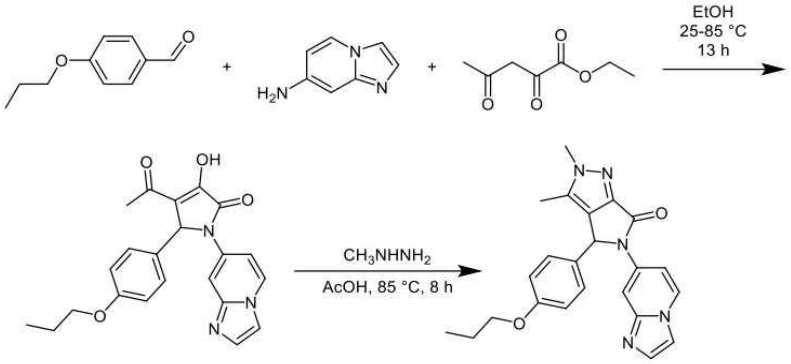
[1161] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1162] 일반적인 합성 반응식 5



[1163]

[1164] 일반적인 합성 반응식 6



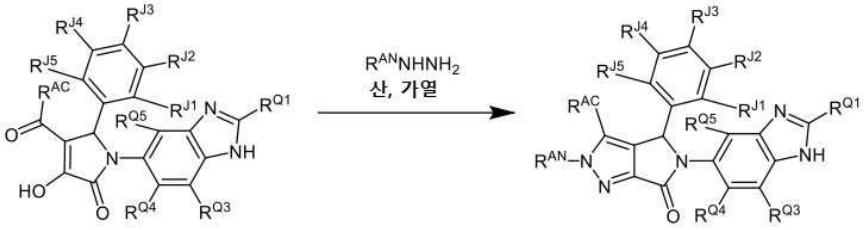
[1165]

[1166] 또 다른 접근법에서, 본원에 기술된 특정의 화합물은 4-아실-3-하이드록시-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(또는 호변이성체) 중간체를 치환된 하이드라진과 반응시켜 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온을 제공함으로써 편리하게 제조할 수 있다.

[1167] 예를 들면, 적합하게 치환된 4-아실-3-하이드록시-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(또는 호변이성체) 중간체 **X1**과 적합하게 치환된 하이드라진의 통합은 상응하는 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온을 수득한다. 이러한 헤테로사이클 형성은 다양한 조건, 예를 들면, 에탄올 및 아세트산 또는 다른 용매 및 산 촉매를 사용하여 수행할 수 있다.

[1168] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1169] 일반적인 합성 반응식 7

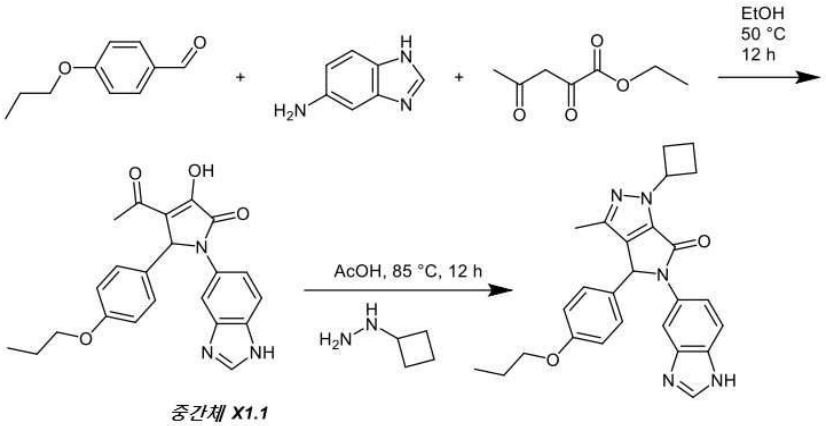


중간체 X1

[1170]

[1171] 이러한 방법의 추가의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

[1172] 일반적인 합성 반응식 8



중간체 X1.1

[1173]

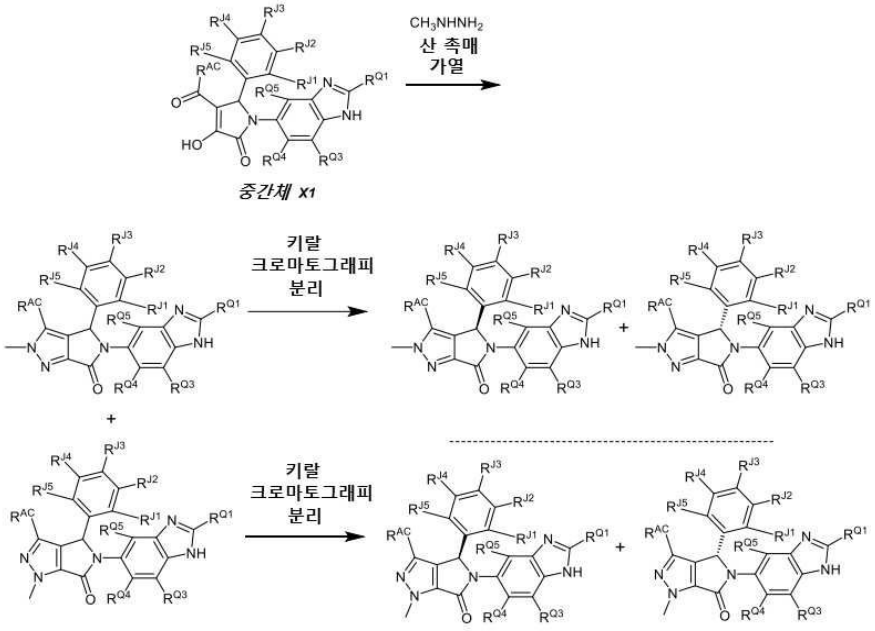
[1174] 또 다른 접근법에서, 본원에 기술된 특정의 화합물은 4-아실-3-하이드록시-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(또는 호변이성체) 중간체와 메틸 하이드라진을 반응시켜 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온 및 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(1H)-온 이성체를 제공함으로써 편리하게 제조할 수 있다. 이성체성 생성물은 키랄

크로마토그래피로 개별적으로 분리하여 입체이성체를 제공할 수 있다.

[1175] 예를 들면, 적합하게 치환된 4-아실-3-하이드록시-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(또는 호변이성체) 중간체 **X1**과 메틸 하이드라진의 통합은 상응하는 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온 및 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(1H)-온을 수득한다. 이러한 헤테로사이클 형성은 다양한 조건, 예를 들면, 에탄올 및 아세트산 또는 다른 용매 및 산 촉매 속에서 수행될 수 있다. 키랄 분리는 모든 가능한 영역(region)- 및 입체-이성체를 수득한다.

[1176] 이러한 방법의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

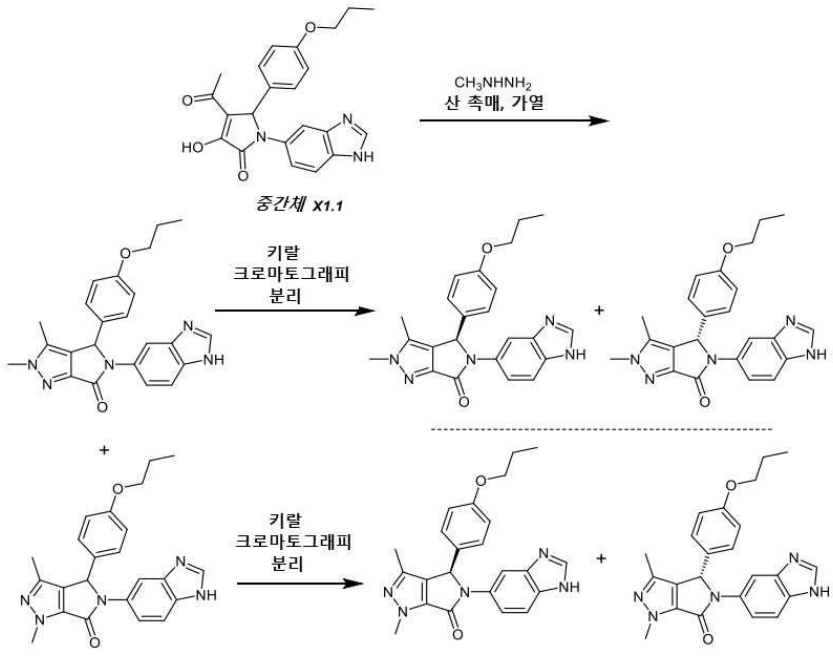
[1177] 일반적인 합성 반응식 9



[1178]

[1179] 이러한 방법의 추가의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

[1180] 일반적인 합성 반응식 10



[1181]

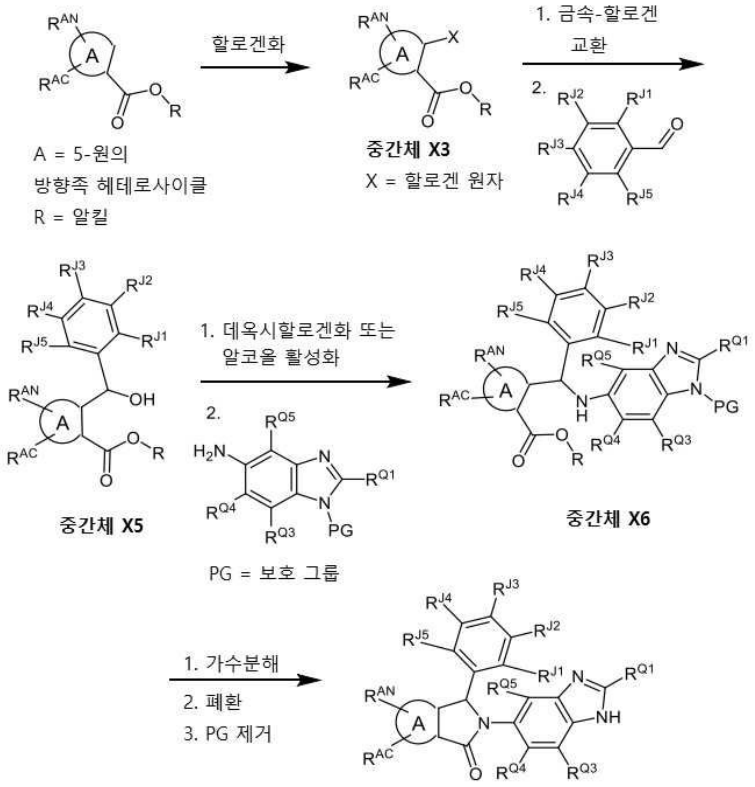
[1182] 4,5-디하이드로피롤로-융합된 헤테로사이클은 또한 에스테르-치환된 헤테로사이클의 할로겐화로 시작한 후, 금

속 또는 유기금속성 시약을 사용한 할로겐의 금속화 및 알데하이드와의 후속적인 반응으로 치환된 2급 알코올을 생성하는 합성 순서로 제조될 수 있다. 할로겐화 또는 아민을 사용한 유도체화 및 대체를 통한 하이드록실 그룹의 활성화로 2급 아민을 수득한다. 에스테르의 가수분해 및 초기 아민을 사용한 폐환으로 4,5-디하이드로피롤로-융합된 환을 폐쇄시키고 비사이클릭 헤테로사이클을 공급한다. 보호하는 그룹을 아민과 같은 중간체 화합물에서 사용하는 경우, 이는 최종 단계에서 적합한 시약으로 제거할 수 있다.

[1183] 예를 들면, 적합하게 치환된 알킬 에스테르를 표준 친전자성 할로겐화 시약, 예를 들면, NBS, NIS 또는 I_2를 사용하여 할로겐, 예를 들면, 브롬 또는 요오드로 치환시킴으로써 중간체, 예를 들면, 중간체 **X3**을 수득한다. 예를 들면, 알킬 리튬, 알킬 마그네슘 또는 마그네슘을 사용한 금속 할로겐 교환 또는 금속치환반응(transmetalation), 및 수득되는 헤테로사이클릭 유기금속성 종과 적합하게 치환된 아릴 알데하이드의 반응으로 2급 알코올을 수득하고, 이를 궁극적으로 $SOCl_2$로 염소화, PBr_3로 브롬화 또는 MsCl로 설포닐화시켜 활성화시킨다. 염기성 조건 하에서 적합하게 치환된 아닐린을 사용한 치환으로 중간체 치환된 아미노 에스테르, 예를 들면, 중간체 **X6**을 수득한다. 에스테르를 NaOH 또는 유사한 염기, 또는 다른 적합한 시약을 사용하여 카복실산으로 전환, 및 탈수 시약, 예를 들면, 고세즈 시약(Ghosez's reagent)으로 폐환, 및 최종 탈보호 단계, 예를 들면, TBAF 또는 TFA를 사용한 SEM 그룹의 제거로 4,5-디하이드로피롤로-융합된 헤테로사이클을 수득한다.

[1184] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

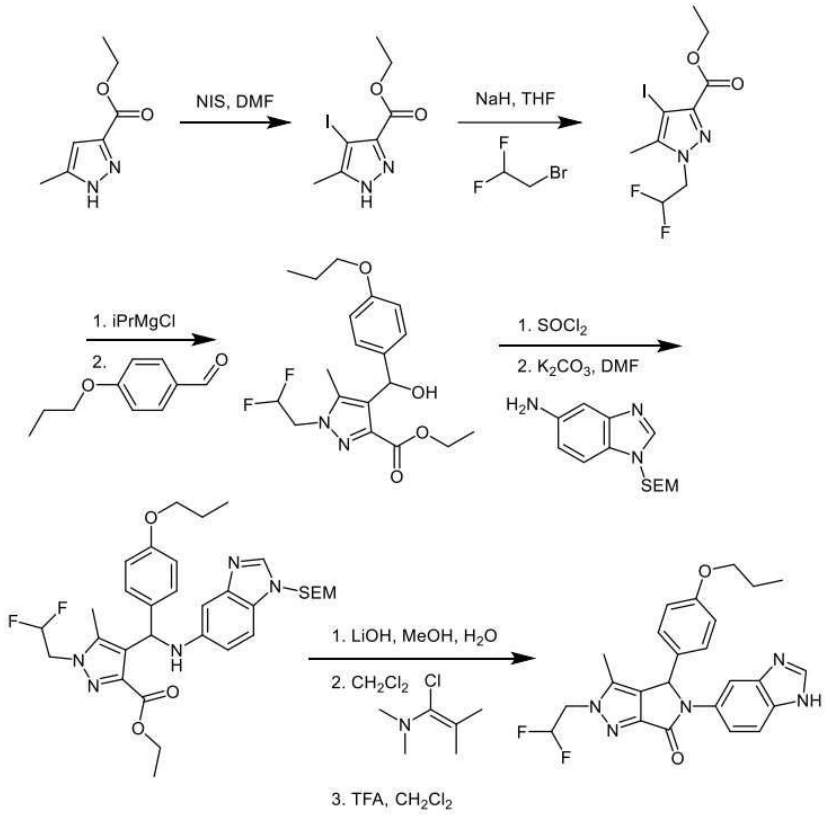
[1185] 일반적인 합성 반응식 11



[1186]

[1187] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1188] 일반적인 합성 반응식 12



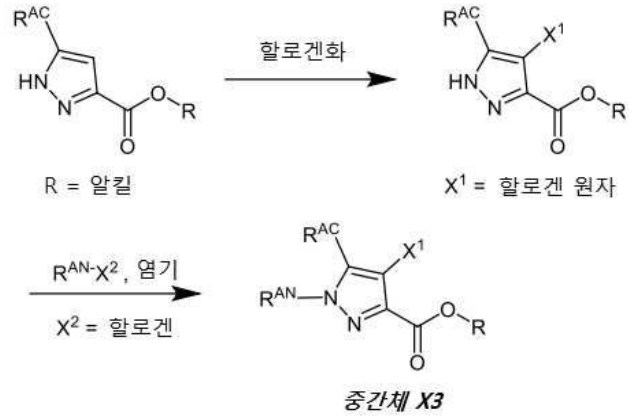
[1189]

[1190] 대안적으로, 치환된 할로겐화된 헤테로사이클릭 에스테르는 헤테로사이클릭 에스테르의 초기 할로겐화 및 이후의 추가의 치환으로 제조할 수 있다.

[1191] 예를 들면, 피라졸 에스테르를 표준 친전자성 할로겐화 시약, 예를 들면, NBS, NIS 또는 I_2를 사용하여 원자, 예를 들면, 브롬 또는 요오드로 할로겐화시킬 수 있다. 염기성 조건 하에서 할로겐 원자 또는 활성화된 산소 모이어티로 활성화시킨 적합하게 치환된 친전자성 알칸을 사용한 후속적인 알킬화로 4개 이하의 치환체를 지닌 피라졸, 예를 들면, 중간체 **X3**을 생성한다.

[1192] 이러한 방법의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

[1193] 일반적인 합성 반응식 13



[1194]

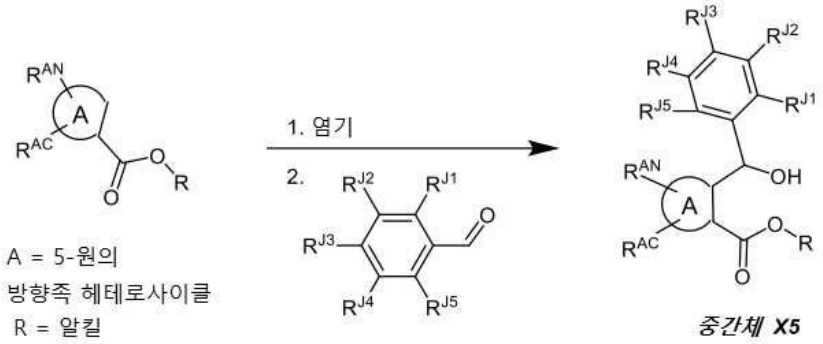
[1195] 중간체 알코올, 예컨대, 중간체 **X5**는 또한 치환된 헤테로사이클의 직접적인 메탈화 및 알데하이드와의 반응으로 생성시킬 수 있다.

[1196] 예를 들면, 적합하게 치환된 헤테로사이클릭 에스테르를 알킬 리튬, 리튬 아미드, 알킬 마그네슘 또는 유사한

염기를 사용하여 탈보호할 수 있다. 수득되는 헤테로사이클릭 유기금속성 종(species)과 적합하게 치환된 아릴 알데하이드의 반응으로 2차 알코올, 예를 들면, 중간체 X5를 수득한다.

[1197] 이러한 방법의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

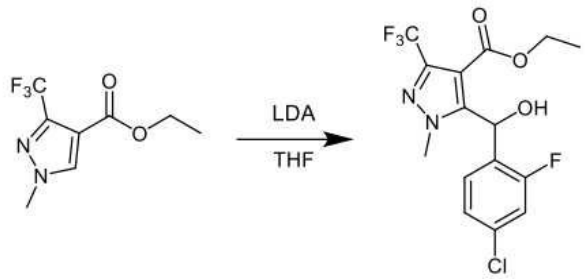
[1198] 일반적인 합성 반응식 14



[1199]

[1200] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1201] 일반적인 합성 반응식 15



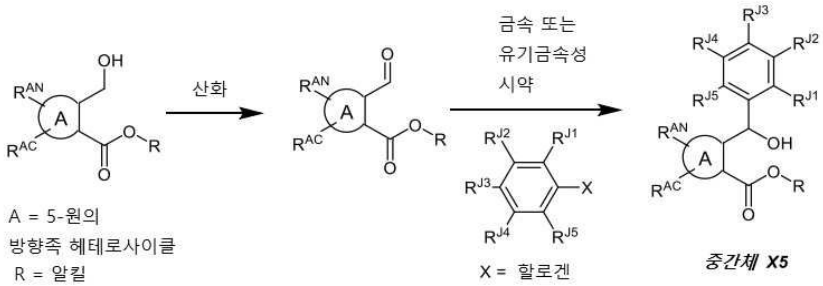
[1202]

[1203] 중간체 2차 알코올은 아릴 금속성 시약을 적합하게 치환된 알데하이드로 첨가함으로써 또한 제조할 수 있다.

[1204] 예를 들면, 하이드록시메틸 치환된 헤테로사이클을 산화제, 예를 들면, MnO_2 또는 PCC를 사용하여 산화시킬 수 있다. 아릴 금속성 시약은 적합하게 치환된 아릴 할라이드로부터 유기금속성 또는 금속 시약, 예를 들면, iPrMgBr, nBuLi 또는 Mg와의 반응에 의해 제조할 수 있고, 이후 알데하이드에 가하여 목적한 적합하게 치환된 중간체 2급 알코올, 중간체 X5를 수득할 수 있다.

[1205] 이러한 방법의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

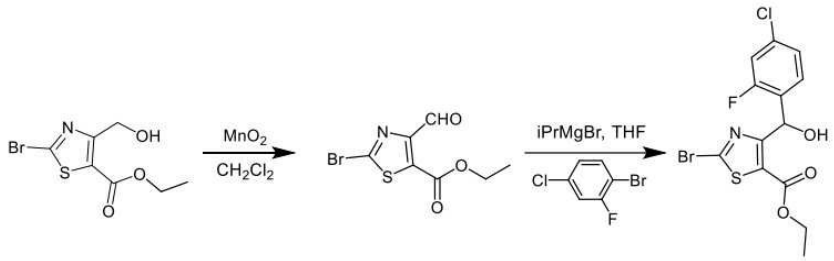
[1206] 일반적인 합성 반응식 16



[1207]

[1208] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1209] 일반적인 합성 반응식 17



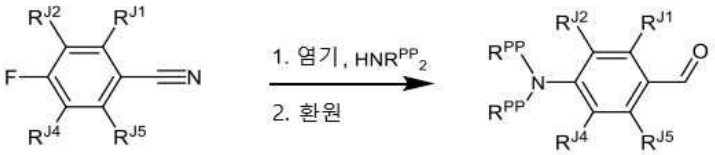
[1210]

[1211] 다양한 기질로부터 중간체로서 사용된 치환된 아릴 알데하이드를 제조하기 위한 많은 적합한 방법이 존재한다. 일부 방법은 니트릴의 환원, 아릴 메틸 그룹의 산화, 방향족 환의 포르밀화, 및 아릴 알데하이드 전구체의 작용화이다.

[1212] 예를 들면, 3급 아민 또는 다른 염기를 사용한 염기성 조건 하에서 적합하게 치환된 아민을 사용한, 적합하게 치환된 플루오로 벤조니트릴의 친핵성 방향족 치환에 이은 DIBAL-H 또는 다른 적합한 환원제를 사용한 환원으로 치환된 아릴 알데하이드를 수득한다.

[1213] 이러한 방법의 예는 다음 반응식에 나타나 있다.

[1214] 일반적인 합성 반응식 18



[1215]

[1216] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1217] 일반적인 합성 반응식 19

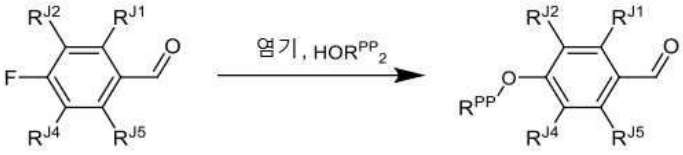


[1218]

[1219] 예로서, K_2CO_3, 아민 또는 다른 염기를 사용한 염기성 조건 하에서 적합하게 치환된 알코올을 사용한 적합하게 치환된 플루오로 벤즈알데하이드의 친핵성 방향족 치환으로 치환된 아릴 알데하이드를 수득한다.

[1220] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

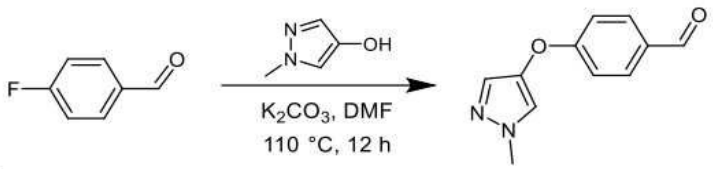
[1221] 일반적인 합성 반응식 20



[1222]

[1223] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1224] 일반적인 합성 반응식 21



[1225]

[1226] 다른 예로서, 적합하게 치환된 할로겐화된 벤즈알데하이드를 전이금속 촉매 및 리간드, 예를 들면, Pd_2dba_3/XPhos 및 Cs_2CO_3 또는 다른 염기를 사용하는 염기성 조건을 사용하여 적합하게 치환된 아민 또는 아미드로 치환하여 치환된 아릴 알데하이드를 수득한다. 이러한 유형의 아민화 반응에 사용될 수 있는 많은 전이 금속, 리간드 및 염기 조합이 존재한다.

[1227] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

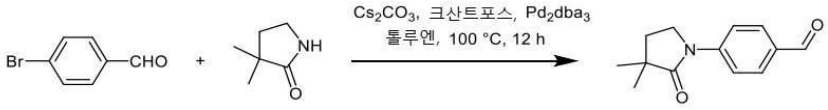
[1228] 일반적인 합성 반응식 22



[1229]

[1230] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1231] 일반적인 합성 반응식 23

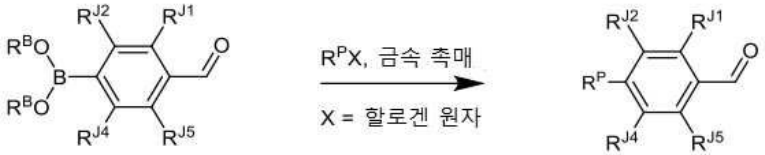


[1232]

[1233] 다른 예로서, 전이 금속 촉매 및 리간드, 예를 들면, $Pd(PPh_3)_4$ 및 NaOH 또는 다른 염기를 사용한 염기성 조건을 사용하여 적합하게 치환된 포르밀-치환된 아릴 보론산 또는 보로닉 에스테르와 적합하게 치환된 아릴- 또는 헤테로-아릴 할라이드의 스즈키 반응(Suzuki reaction)으로 치환된 아릴 알데하이드를 수득한다. 이러한 유형의 스즈키 반응에 사용될 수 있는 많은 전이 금속, 리간드 및 염기 조합이 존재한다.

[1234] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

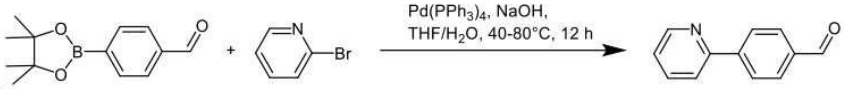
[1235] 일반적인 합성 반응식 24



[1236]

[1237] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1238] 일반적인 합성 반응식 25



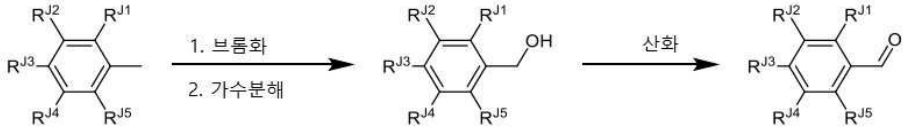
[1239]

[1240] 다른 예로서, Br_2, NBS 또는 유사한 시약 및 라디칼 개시인자, 예를 들면, 벤조일 퍼옥사이드를 사용한 적합하

게 치환된 아릴메탄의 라디칼 할로겐화에 이어, Cs_2CO_3의 수용액, 또는 다른 염기를 사용한 수득되는 벤질 브로마이드의 가수분해로 적합하게 치환된 벤질 알코올을 수득한다. 시약, 예를 들면, MnO_2를 사용한 산화로 목적한 아릴 알데하이드를 수득한다.

[1241] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

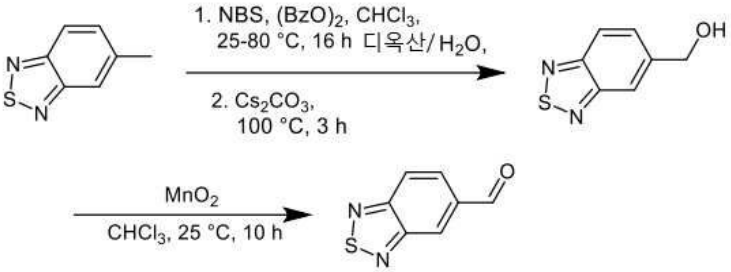
[1242] 일반적인 합성 반응식 26



[1243]

[1244] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1245] 일반적인 합성 반응식 27



[1246]

[1247] 다른 예로서, 적합하게 치환된 전자가 풍부한 방향족 알데하이드와 포르밀화 시약, 예를 들면, $POCl_3$ 및 DMF로부터 반응계 내(in situ)에서 생성된 빌스마이어 시약(Vilsmeier reagent) 사이의 반응은 적합하게 치환된 아릴 알데하이드를 제공한다.

[1248] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

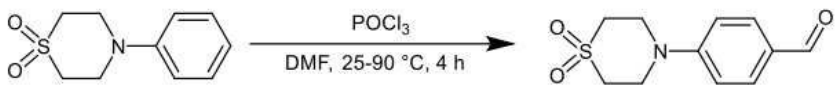
[1249] 일반적인 합성 반응식 28



[1250]

[1251] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1252] 일반적인 합성 반응식 29



[1253]

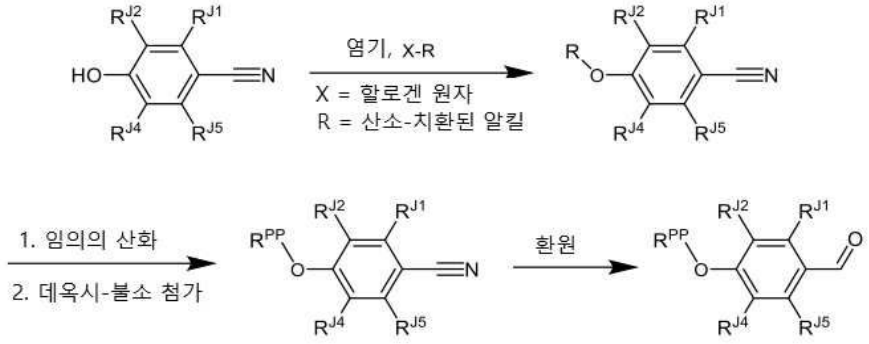
[1254] 적합한 치환체 아릴 알데하이드의 합성을 위한 다른 방법은 알데하이드로 환원시키기 전에 벤조니트릴의 개질화를 통한다.

[1255] 예를 들면, 하이드록실 치환된 벤조니트릴을 적합하게 치환된, 할로겐 원자로 활성화되거나 활성화된 산소 모이어티(moiety)로 염기성 조건 하에 활성화된 친핵성 알칸으로 알킬화시킬 수 있다. 알킬 그룹 상에 존재하는 산소-함유 작용성 그룹이 존재하는 경우, 이는 불소첨가 시약, 예를 들면, DAST를 사용하여 불소로 전환시킬 수 있다. 경우에 따라, 불소첨가 전에, 산소-함유 작용성 그룹을 IBX 또는 다른 산화제로 추가로 산화시킬 수 있다. 예를 들면, DIBAL-H를 사용한 벤조니트릴 모이어티의 환원으로 적합하게 치환된 아릴 알데하이드를 제공

한다.

[1256] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

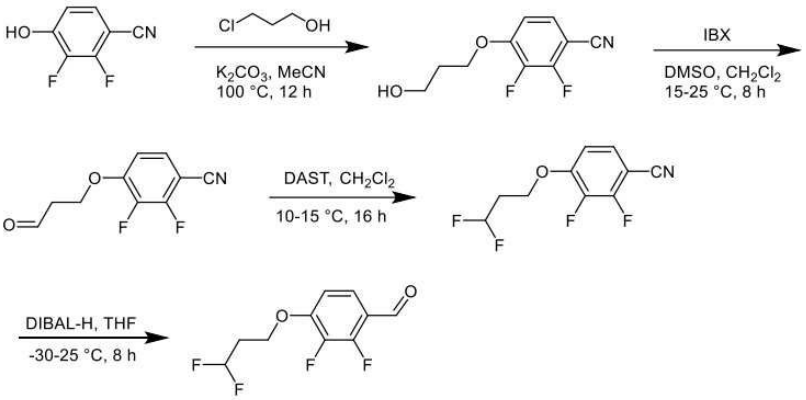
[1257] 일반적인 합성 반응식 30



[1258]

[1259] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1260] 일반적인 합성 반응식 31



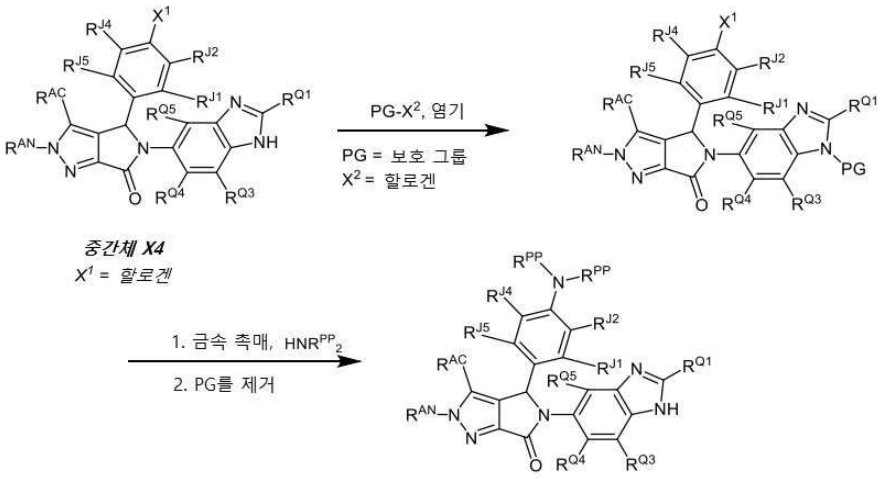
[1261]

[1262] 다른 접근법에서, 본원에 기술된 특정의 화합물은 임의의 잠재적으로 반응성인 작용성을 적합한 보호 그룹으로 보호한 다음, 다수의 가능한 반응 중 하나, 예를 들면, 친핵성 치환 또는 금속 촉매된 아민화를 사용하여 할로 그룹을 대체함으로써 4-(할로아릴)-4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온, 예컨대, 중간체 **X4**로부터 편리하게 제조될 수 있다.

[1263] 예를 들면, 적합하게 치환된 4-(할로아릴)-4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온을 활성화된 보호 그룹(PG), 예를 들면, SEMCl과 염기성 조건 하에서 반응시킨다. 할로겐 원자, 예를 들면, 염소, 브롬 또는 요오드를 전이 금속 촉매 및 리간드, 예를 들면, Pd_2dba_3/XPhos 및 염기, 예를 들면, LiHMDS를 사용하여 아민 친핵체로 대체시킨다. 이러한 유형의 아민화 반응에 사용될 수 있는 많은 전이 금속, 리간드 및 염기 조합이 존재한다. 보호 그룹을 이후 예를 들면, SEM 그룹의 경우 TFA 또는 TBAF를 사용하여 제거한다.

[1264] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

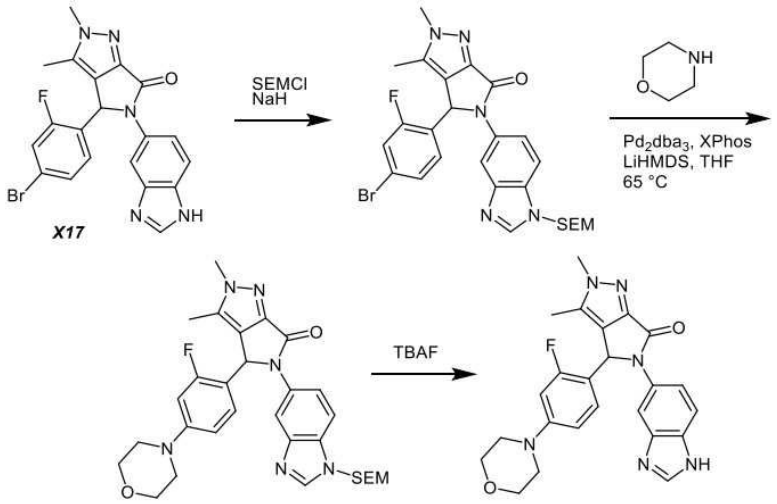
[1265] 일반적인 합성 반응식 32



[1266]

[1267] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1268] 일반적인 합성 반응식 33



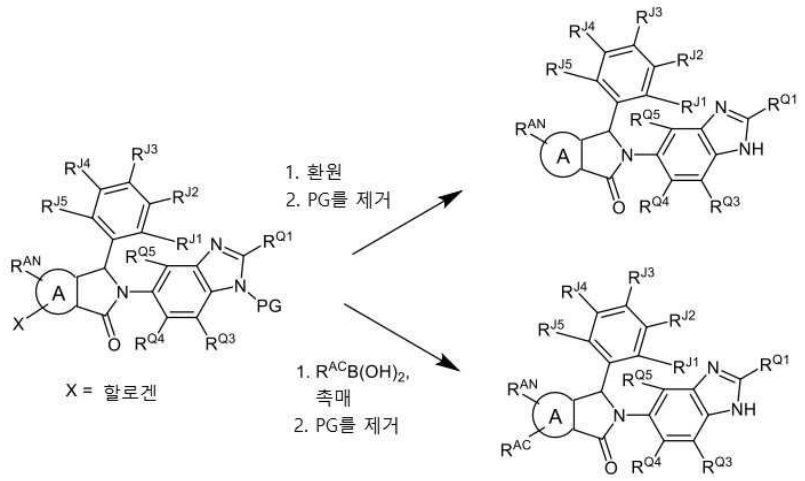
[1269]

[1270] 할로겐 원자가 중간체 내에 존재하는 경우 이는 다른 그룹으로 치환될 수 있다.

[1271] 예를 들면, 할로겐 X, 예를 들면, Cl, Br 또는 I로 치환된 중간체 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온에서 예의 경우 할로겐은 전이 금속 촉매, 예를 들면, Pc/C 및 수소 공급원, 예를 들면, H_2 가스, 포름산 또는 트리에틸실란을 사용하여 환원시킬 수 있다. 대안적으로 할로겐은 스즈키 반응에서 보론산 또는 에스테르, 예를 들면, 메틸보론산, Pd 복합체, 예를 들면, $Pd(PPh_3)_4$ 및 염기, 예를 들면, K_2CO_3를 사용하여 치환시킬 수 있다. 이러한 유형의 스즈키 반응에서 사용될 수 있는 많은 전이 금속, 리간드 및 염기 조합이 존재한다. 둘 다의 경우에, 보호 그룹, 예를 들면, SEM은 필요한 경우, 적합한 시약, 예를 들면, TFA 또는 TBAF로 제거할 수 있다.

[1272] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

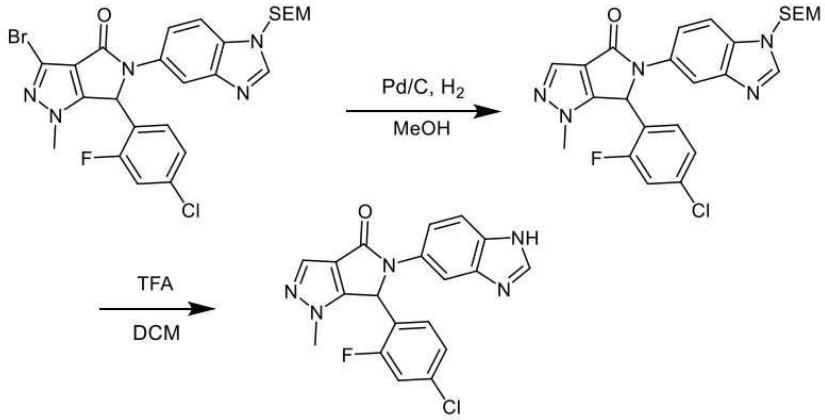
[1273] 일반적인 합성 반응식 34



[1274]

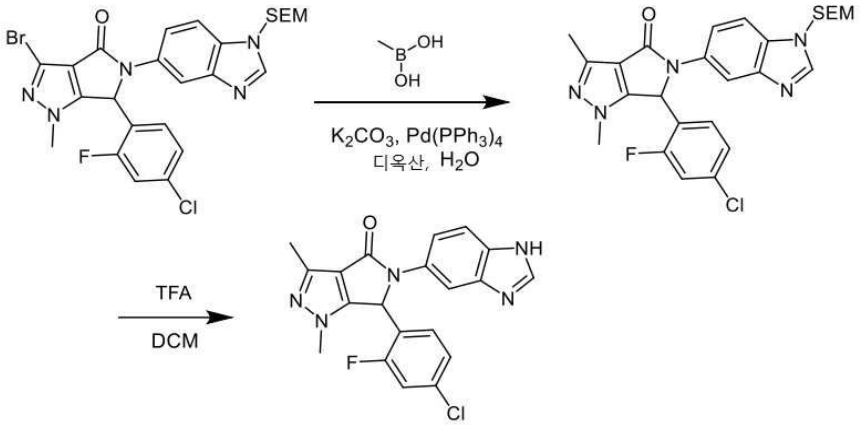
[1275] 이러한 방법의 추가의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1276] 일반적인 합성 반응식 35



[1277]

[1278] 일반적인 합성 반응식 36



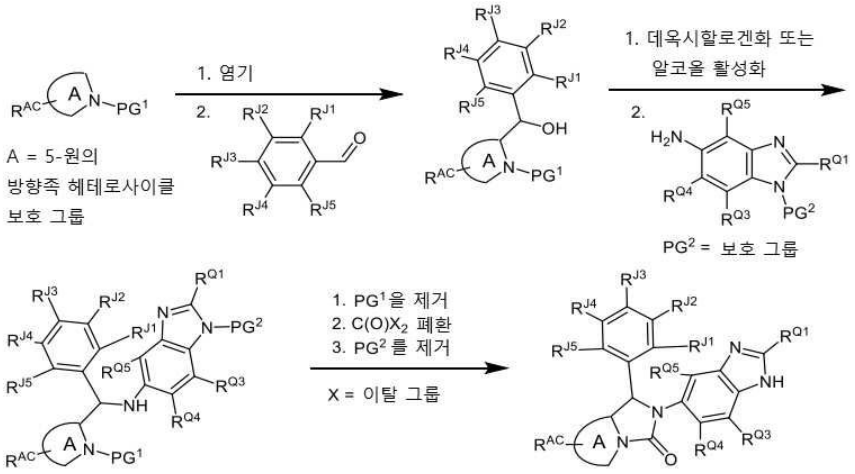
[1279]

[1280] 다른 접근법에서 환 연결부에서 질소 원자를 지닌 비사이클릭 헤테로사이클은 적합하게 치환된 헤테로사이클 내 보호된 질소에 인접한 탄소에서 탈양성자화에 이은 적합하게 치환된 아릴 알데하이드와의 반응에 의해 제조할 수 있다. 할라이드 또는 다른 유도체로의 전환에 이은 적합하게 보호되거나 치환된 아민에 의한 대체에 의한 수득되는 알코올의 활성화로 중간체 아민을 수득한다. 헤테로사이클릭 질소의 탈보호 및 등가의 활성화 카본산을 사용한 폐환 및 탈보호로 적합하게 치환된 비사이클릭 이미다졸-5-온을 수득한다.

[1281] 예를 들면, 보호된 헤테로사이클을 알킬 리튬 또는 리튬 아미드와 같은 염기로 탈양성자화하고 치환된 알데하이드와 반응시킨다. 수득되는 알코올은 시약, 예를 들면, $SOCl_2$ 또는 MsCl 및 염기를 사용하여 이탈 그룹으로 전환시킨다. 아민을 사용한 대체로 중간체를 수득하고 이를 탈보호시키고, 활성화된 카본산, 예를 들면, CDI 또는 $COCl_2$와 반응시키고 추가로 탈보호시켜 적합하게 치환된, 비사이클릭 이미다졸-5-온을 수득한다.

[1282] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1283] 일반적인 합성 반응식 37



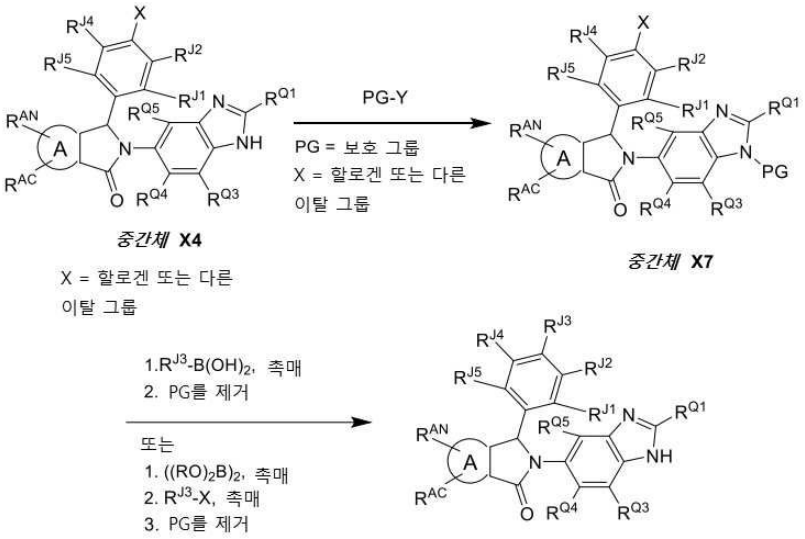
[1284]

[1285] 다른 접근법에서, 본원에 기술된 특정의 화합물을 임의의 잠재적으로 반응성인 작용기를 적합한 보호 그룹으로 보호한 다음, 할로 그룹을 다수의 가능한 반응, 예를 들면, 스즈키 반응, 또는 금속 촉매된 헤테로사이클 커플링으로 대체함으로써 4-(할로아릴)-4,5-디하이드로피롤로-융합된 헤테로사이클, 예컨대, 중간체 **X4**로부터 제조할 수 있다. 대안적으로, 보호된 중간체 **X7**을 미야우라 보릴화(Miyaura borylation)를 통해 보로닉 에스테르로 전환시킨 다음, 스즈키 반응에서 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드와 커플링시킨다.

[1286] 예를 들면, 적합하게 치환된 4-(할로아릴)-4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온을 활성화된 보호 그룹(PG), 예를 들면, SEMCl와, 염기성 조건 하에서 반응시킨다. 할로겐 원자, 예를 들면, 염소, 브롬 또는 요오드를 보로닉 에스테르에 전이 금속 촉매 및 리간드, 예를 들면, $Pd(dppf)Cl_2$ 및 염기, 예를 들면, Na_2CO_3를 사용하여 커플링시킨다. 이러한 유형의 아민화 반응에 사용될 수 있는 많은 전이 금속, 리간드 및 염기 조합이 존재한다. 이후에 보호 그룹을 예를 들면 SEM 그룹의 경우 TFA 또는 TBAF를 사용하여 제거하거나 커플링 반응의 조건하에서 동시에 제거할 수 있다.

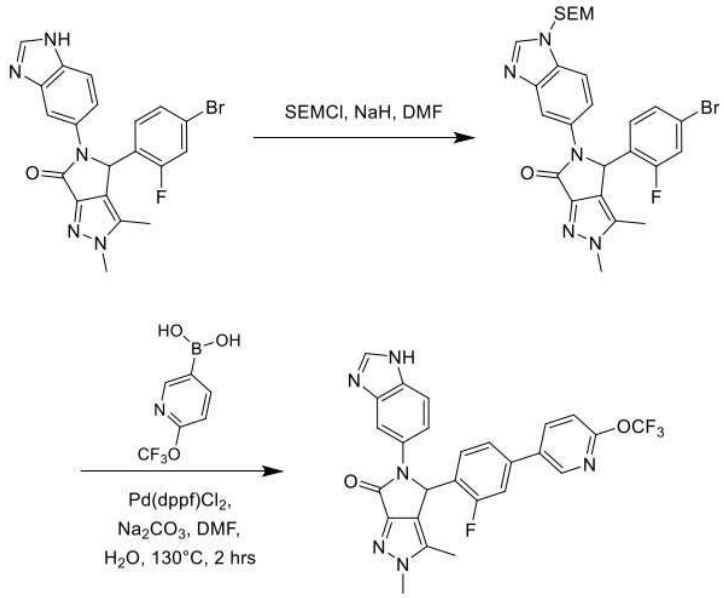
[1287] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1288] 일반적인 합성 반응식 38



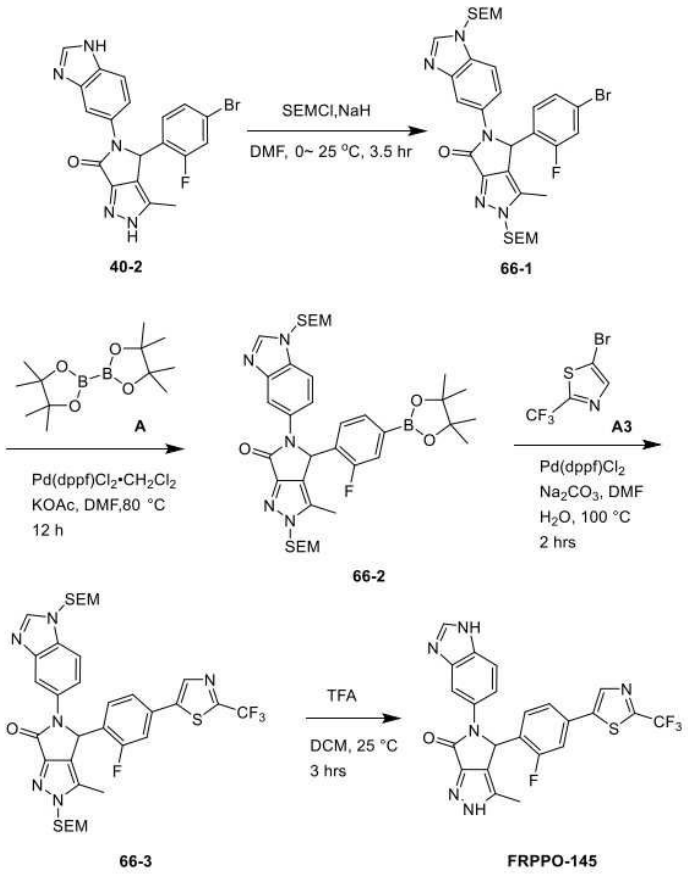
[1289]

[1290] 일반적인 합성 반응식 39



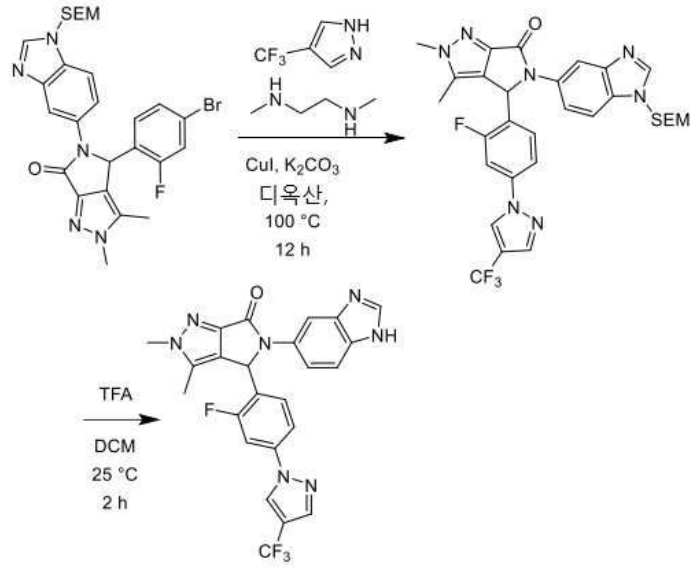
[1291]

[1292] 일반적인 합성 반응식 40



[1293]

[1294] 일반적인 합성 반응식 41



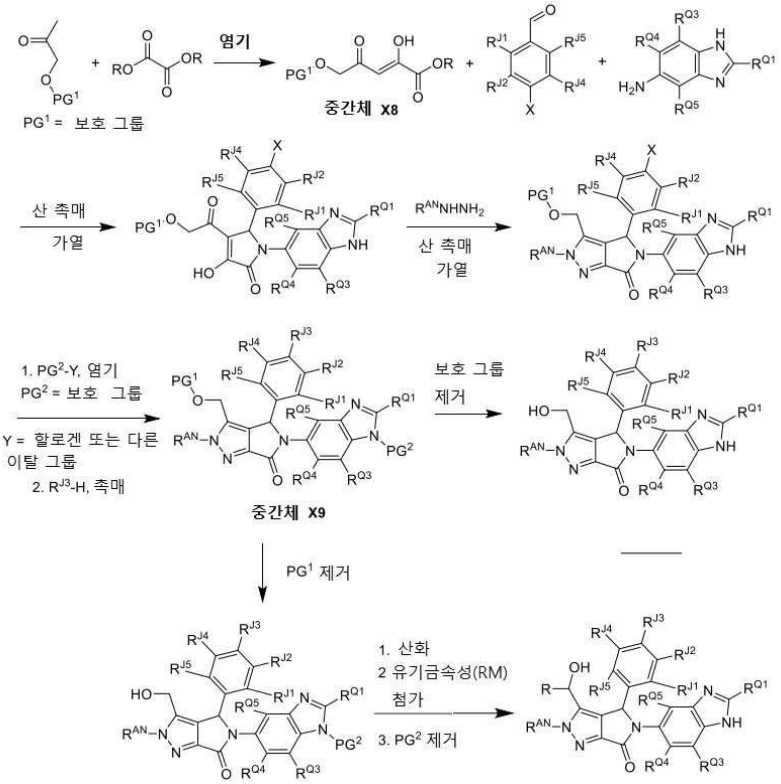
[1295]

[1296] 다른 접근법에서, 본원에 기술된 특정의 하이드록시-치환된 화합물을 일반적인 합성 반응식 3 및 4에 예시된 것과 유사한 방법으로 편리하게 제조할 수 있고 여기서 적합하게 치환된 및 보호된 2,5-디하이드록시-4-옥소펜트-2-에노에이트 에스테르 **중간체 X8**을 보호된 하이드록시아세톤 및 알킬 옥살레이트의 염기 촉매된 축합으로 제조한다. 예를 들면, 하이드록시 그룹을 후에 수소첨가반응을 통해 제거되는 벤질 그룹으로 보호할 수 있다. **중간체 X8**을 치환된 벤즈알데하이드 및 아미노헤테로사이클로 축합시켜 **중간체 X9**를 수득한다. 치환된 하이드라진으로 추가로 축합, 적합한 할로겐 또는 다른 이탈 그룹 X의 치환 및 최종적인 탈보호로 목적한 생성물을 수득할 것이다. 대안적으로, **중간체 X9**를 탈보호시키고, 알데하이드로 산화시키고, 유기 금속성 시약과 반응시키고 탈

보호시켜 목적한 생성물을 수득한다.

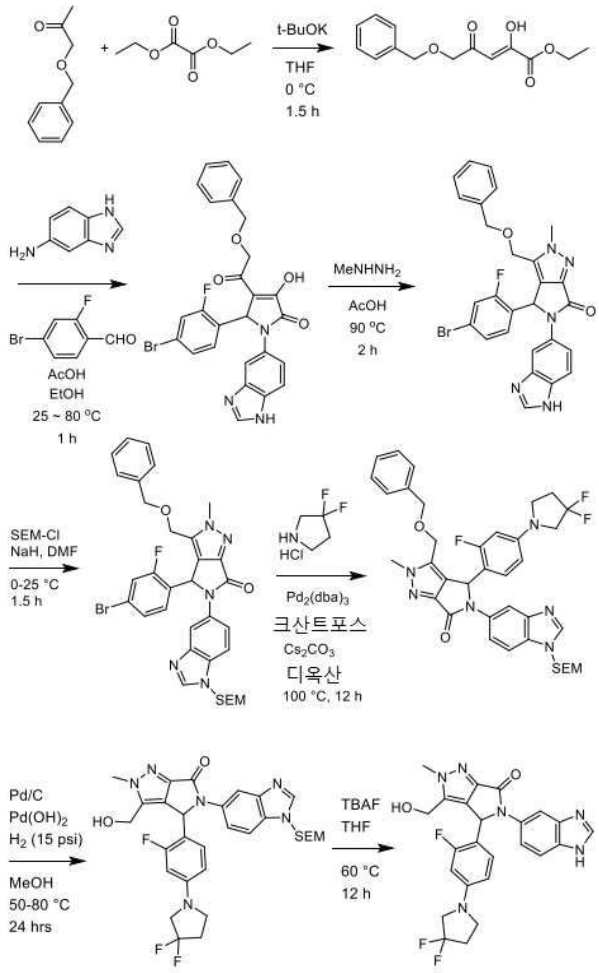
[1297] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1298] 일반적인 합성 반응식 42



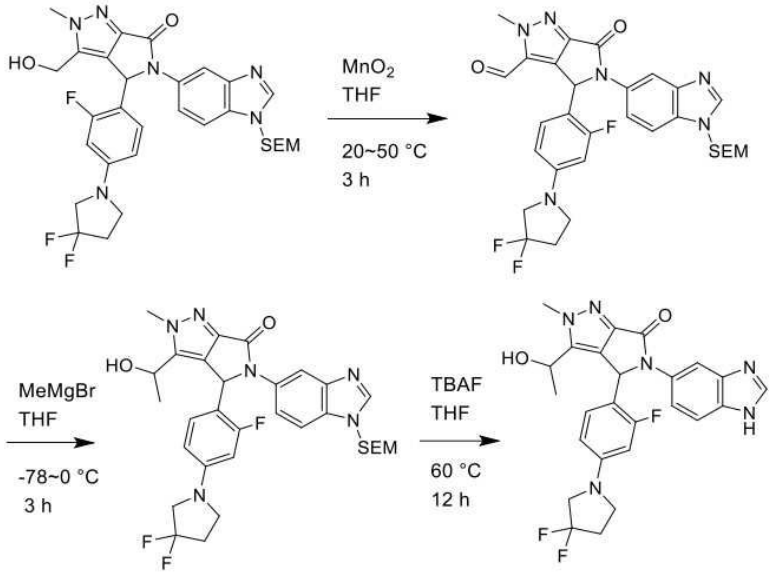
[1299]

[1300] 일반적인 합성 반응식 43



[1301]

[1302] 일반적인 합성 반응식 44



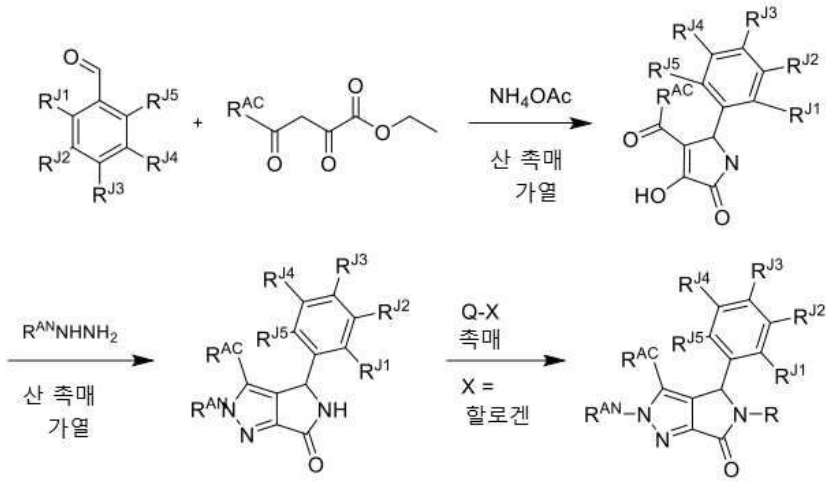
[1303]

[1304] 다른 접근법에서, 본원에 기술된 특정의 화합물은 치환된 2,4-디옥소부타노익 에스테르를 치환된 벤드알데하이드 및 암모니아 공급원, 예를 들면, 암모늄 아세테이트로 산 촉매의 존재하에 폐환시켜 편리하게 제조할 수 있다. 수득되는 4-아실-3-하이드록시-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(또는 호변이성체) 중간체를 치환된 하이드라진

및 산 촉매, 예를 들면, 아세트산으로 처리함으로써 4,5-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-6(2H)-온으로 폐환시킬 수 있다. 이탈 그룹(예를 들면, 할로겐, 예를 들면, 브로마이드) 치환된 헤테로방향족 화합물을 금속 촉매 및 리간드와 추가로 반응시켜 목적한 최종 화합물을 수득한다. CuI, *N,N'*-디메틸에틸렌디아민 및 K_3PO_4를 포함하는 이러한 유형의 치환 반응에 사용될 수 있는 많은 전이 금속, 리간드 및 염기 조합이 존재한다.

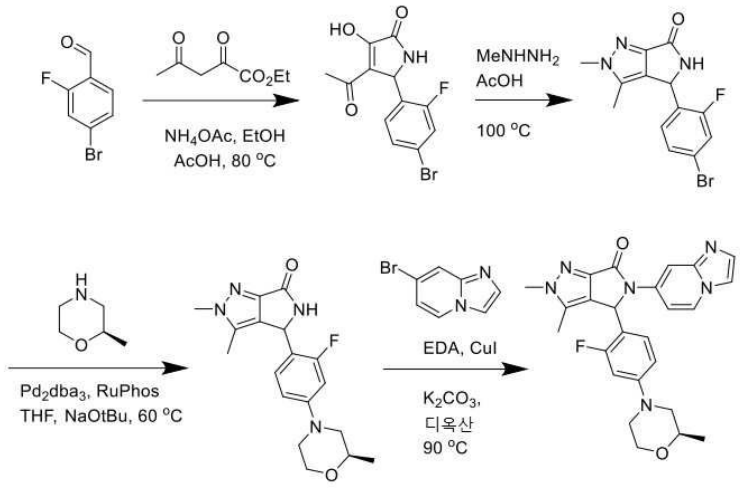
[1305] 이러한 방법의 예는 다음의 반응식에 나타나 있다.

[1306] 일반적인 합성 반응식 45



[1307]

[1308] 일반적인 합성 반응식 46



[1309]

[1310] 조성물

[1311] 본 발명의 하나의 양태는 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)에 관한 것이다.

[1312] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)의 제조 방법에 관한 것이다.

[1313] 용도

[1314] 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물은 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제 (QC) 효소을 억제(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)한다.

[1315] 하나의 구현예에서, FRPPO 화합물은 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소를 억제(예컨

대, isoQC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)한다.

[1316] 하나의 구현예에서, FRPPO 화합물은 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제(예컨대, QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)한다.

[1317] 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물은 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소 둘 다를 억제(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성을 억제 또는 감소 또는 차단)한다.

[1318] 따라서, 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물은 예를 들면, isoQC 및/또는 QC 효소의 억제에 의해(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능의 억제 또는 감소 또는 차단에 의해) 개선되는 장애(예컨대, 질환)의 치료에 유용하다.

[1319] isoQC 및/또는 QC 효소의 억제 방법에서의 용도

[1320] 본 발명의 다른 양태는 isoQC 및/또는 QC 효소를 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물과 접촉시킴을 포함하여, 시험관 내 또는 생체 내에서, 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)하는 방법에 관한 것이다.

[1321] 본 발명의 다른 양태는 세포를 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물과 접촉시킴을 포함하여, 시험관 내 또는 생체 내에서, 세포 내 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소이ㅡ 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)하는 방법에 관한 것이다.

[1322] 하나의 구현예에서, 방법은 시험관 내에서 수행된다.

[1323] 하나의 구현예에서, 방법은 생체 내에서 수행된다.

[1324] 하나의 구현예에서, FRPPO 화합물은 약제학적으로 허용되는 조성물의 형태로 제공된다.

[1325] 당해 분야의 통상의 기술자는 후보 화합물이 isoQC 및/또는 QC 효소를 억제(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)하는지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다. 예를 들면, 적합한 검정이 본원에 기술되어 있고/있거나 당해 분야에 공지되어 있다.

[1326] 당해 분야의 통상의 기술자는 후보 화합물이 isoQC 및/또는 QC 효소를 억제(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)하는지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다. 예를 들면, 세포의 샘플을 시험관 내에서 성장시킬 수 있고, 화합물을 상기 세포와 접촉시키고, 이러한 세포에 대한 화합물의 효과를 관찰할 수 있다. "효과"의 예로서, 세포(예컨대, 생존 또는 죽은, 등)의 형태학적 상태를 결정할 수 있다. 화합물이 세포에 영향을 미치는 것으로 발견된 경우, 이를 동일한 세포 형의 세포를 수반하는 환자의 치료 방법에서 화합물의 효능의 예후 또는 진단 마커로서 사용될 수 있다.

[1327] 세포 증식 등의 억제 방법에서의 용도

[1328] 본원에 기술된 FRPPO 화합물은 예컨대, (a) 세포 증식을 조절(예컨대, 억제)하거나; (b) 세포 주기 진행을 억제하거나; (c) 세포자멸사(apoptosis)를 촉진하거나; (d) 이 중 하나 이상의 조합일 수 있다.

[1329] 본 발명의 다른 양태는 세포를 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물과 접촉시킴을 포함하여, 시험관 내 또는 생체 내에서, 세포 증식(예컨대, 세포의 증식)을 조절(예컨대, 억제)하는 방법, 또는 세포 주기 진행을 억제하는 방법, 세포자멸사를 촉진하는 방법, 또는 이들 중 하나 이상의 조합에 관한 것이다.

[1330] 본원에 기술된 FRPPO 화합물은 대상체에서 제1의 세포의 표면에서 발현된 CD47의 N-말단에서 피로글루타밀 잔기의 형성을 감소시키는 방법에 사용될 수 있다. 이는 제1의 세포의 표면에서 CD47과 제2의 세포에서 SIRPα 사이의 결합 또는 다른 상호작용의 감소 또는 억제를 야기할 수 있다.

[1331] 본원에 기술된 FRPPO 화합물은 제1의 세포의 표면에서 CD47과 제2의 세포에서 SIRPα 사이의 결합 또는 다른 상호작용을 감소시키는 방법에서 사용될 수 있다.

[1332] 표면에서 CD47을 지닌 제1의 세포는 질환이 있는 세포, 또는 다른 바람직하지 않은 세포인 세포일 수 있다. 세포는 다음으로부터 선택될 수 있다: CD47을 발현 또는 과발현하는 암 세포, CD47을 발현 또는 과발현하는 질환이 있는 내피 세포, CD47을 발현 또는 과발현하는, 임의로 바이러스인, 병원체에 의해 감염된 질환이 있는

세포, 및 이의 세포 표면에서 CD47을 발현 또는 과발현하는 질환이 있는 섬유증을 앓는 질환이 있는 세포.

[1333] 제1의 세포는 이의 표면에서 CD47을 과발현할 수 있다(즉, 이는 상향조절된다).

[1334] 이의 표면에 SIRPα를 발현하는 제2 세포는 면역 세포, 예를 들면, 포식 세포(예컨대, 대식세포, 호중구)일 수 있다. 임의로 제2의 세포는 골수 세포이고, 이는 대식구, 단핵구, 호중구, 호염기구, 호산구, 및 수지 세포로 이루어진 그룹으로부터 임의로 선택된다.

[1335] 상기 설명한 바와 같이, 결합 또는 다른 상호작용을 감소시키면 제1의 세포 내에서 QPCTL가 억제되고, 이에 의해 제1 세포의 표면에서 CD47의 N-말단 글루타민 모이어티의 피로글루타밀화가 억제됨으로써 달성할 수 있다.

[1336] 상기 제1 세포의 표면에서 상기 CD47과 상기 제2 세포의 표면에서 상기 SIRPα 사이의 결합을 감소시키면 식세포작용, 항체-의존성 세포 세포독성(항체-dependent cellular cytotoxicity)(ADCC) 또는 항체-의존성 세포 식세포작용(ADCP로 약칭)을 위해 표면에서 CD47을 지닌 상기 제1 세포를 표적화할 수 있다. 특히, 치료학적 항체에 의한 종양-특이적인 항원(또는 질환 또는 바람직하지 않은 세포와 관련된 다른 항원)의 인식은 세포의 코팅, 또는 옵소닌화(opsonization)를 야기할 수 있고, 이는 ADCP로 이끌 수 있다.

[1337] 본원에 기술된 FRPPO 화합물은 면역치료요법을 촉진시키는 방법에서 사용될 수 있다.

[1338] 본원에 기술된 FRPPO 화합물은 CD47을 발현, 또는 상향조절하는 질환이 있거나 다른 바람직하지 않는 세포의 면역-세포 매개된 사멸을 촉진하는 방법에서 사용될 수 있다.

[1339] 질환이 있거나 다른 바람직하지 않은 세포는 상기 논의된 것일 수 있다.

[1340] 면역 세포는 상기 논의된 것일 수 있다.

[1341] 하나의 구현예에서, 방법은 시험관 내에서 수행된다.

[1342] 하나의 구현예에서, 방법은 생체 내에서 수행된다.

[1343] 하나의 구현예에서, FRPPO 화합물은 약제학적으로 허용되는 조성물의 형태로 제공된다.

[1344] 임의의 유형의 세포, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 혈액(예컨대, 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구, 단핵구, 적혈구, 혈소판 포함), 폐, 위장(예컨대, 장, 결장 포함), 유방(유선), 난소, 전립선, 간(간장(hepatic)), 신장(콩팥), 방광, 췌장, 뇌, 및 피부 세포를 치료 또는 표적화할 수 있다.

[1345] 당해 분야의 통상의 기술자는 후보 화합물이 세포 증식 등을 조절하는지의 여부를 용이하게 측정할 수 있다. 예를 들면, 특수한 화합물에 의해 제공된 활성을 평가하는데 편리하게 사용될 수 있는 검정은 본원에 기술되어 있고/있거나 당해 분야에 공지되어 있다.

[1346] 본원의 개시내용의 측면에서, 당해 분야의 통상의 기술자는 후보 화합물이 상기 제1 세포 상의 상기 CD47과 상기 제2 세포의 표면 상의 상기 SIRPα 사이의 N-말단에서 피로글루타밀 잔기의 형성을 억제하는지를 용이하게 확인할 수 있다. 예를 들면, 특수한 화합물에 의해 제공된 활성을 평가 또는 확인하는데 편리하게 사용될 수 있는 검정이 본원에 기술되어 있고/있거나 당해 분야에 공지되어 있다. 검정은 시험관 내에서, 예컨대, 정제된 효소를 사용하여 수행될 수 있다. 대안적으로 검정은 세포-기반일 수 있다. 예를 들면, 이는 제1의 세포의 표면 상에서 CD47과 제2의 세포의 표면 상에서 SIRPα 사이의 결합 또는 다른 상호작용의 수득되는 감소 또는 억제와 함께, 화합물이 제1 세포의 표면에서 발현된 CD47의 N-말단에서 피로글루타밀 잔기의 형성을 감소시키는지의 여부를 평가할 수 있다.

[1347] 대안적으로, 예를 들면, 세포(예컨대, 종양으로부터의) 샘플을 시험관 내에서 성장시킬 수 있고, 화합물을 상기 세포와 접촉시키고, 이러한 세포 상에서 화합물의 효과를 관찰할 수 있다. "효과"의 예로서, 세포(예컨대, 살아있거나 죽은, 등)의 형태학적 상태를 측정할 수 있다. 화합물이 세포에 영향을 미치는 것으로 밝혀진 경우, 이를 동일한 세포형의 세포를 수반하는 환자를 치료하는 방법에서 화합물의 효능의 예후 또는 진단적 마커로서 사용할 수 있다.

[1348] 치료요법의 방법에서의 용도

[1349] 본 발명의 다른 양태는 치료요법에 의해 사람 또는 동물 체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에서 사용하기 위한 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물에 관한 것이다.

[1350] 본 발명의 다른 양태는 치료요법, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에서 사람 또는 동물 체의 치료 방법에서 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물의 용도에 관한 것이다.

[1351] 의약의 제조에서의 용도

[1352] 본 발명의 다른 양태는 의약의 제조시, 예를 들면, 치료 방법에서 사용하기 위한, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물의 용도에 관한 것이다.

[1353] 하나의 구현예에서, 의약은 FRPPO 화합물을 포함한다.

[1354] 치료 방법

[1355] 본 발명의 다른 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태의 FRPPO 화합물을 투여함을 포함하는, 치료 방법, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에 관한 것이다.

[1356] 치료된 장애 - isoQC 및/또는 QC 효소의 억제에 의해 개선된 장애

[1357] 하나의 구현예에서(예컨대, 치료요법의 방법에서 사용하기 위한 화합물의, 치료요법의 방법에서 사용의, 의약의 제조시 사용의, 치료 방법의 하나의 구현예에서), 치료는 isoQC 및/또는 QC 효소의 억제에 의해(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능의 억제 또는 감소 또는 차단에 의해) 개선되는 장애(예컨대, 질환)의 치료이다.

[1358] 치료된 장애

[1359] 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물에 의해 치료될 수 있는 장애는 이의 병인학이 CD47-SIRPα 신호전달 축을 포함하거나 필요로 하는 것을 포함한다. 이러한 질환은 질환이 있는 세포, 또는 다른 바람직하지 않은 세포가 CD47의 발현 또는 과-발현에 의해 면역 감시를 피하는 것을 포함한다. 따라서, 이러한 질환은 이러한 세포에서 CD47의 피로글루타밀화를 감소시켜, 이러한 세포의 표면에서 CD47과 제2의 세포의 표면에서 SIRPα 사이의 감소된 결합을 야기함으로써 치료할 수 있다.

[1360] 하나의 구현예에서(예컨대, 치료요법의 방법에서 사용하기 위한 화합물의, 치료요법의 방법에서 사용의, 의약의 제조시 사용의, 치료 방법의 하나의 구현예에서), 치료는 장애, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은, 암, 죽상경화증, 섬유성 질환, 감염성 질환, 알츠하이머 질환 등의 치료이다.

[1361] 증식성 장애

[1362] 하나의 구현예에서, 장애는 증식성 장애이다.

[1363] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "증식성 장애"는 바람직하지 않은 과도한 또는 비정상적인 세포의 원치않는 또는 제어되지 않는 세포 증식, 예를 들면, 신생물 또는 과형성 성장(hyperplastic growth)에 관한 것이다.

[1364] 하나의 구현예에서, 증식성 장애는 양성(benign), 전-악성, 악성, 전-전이성, 전이성, 또는 비-전이성 세포 증식, 예를 들면, 신생물(neoplasm), 비대증(hyperplasia), 및 종양(tumour)(예컨대, 조직구증(histocytoma), 신경교종(glioma), 성상세포종(astrocyoma), 골종(osteoma)), 암(cancer)(하기 참고), 건선(psoriasis), 골 질환(bone disease), 섬유증식성 장애(fibroproliferative disorder)(예컨대, 연결 조직의 장애), 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 죽상경화증, 혈관 내 평활 근육 세포 증식(smooth muscle cell proliferation), 예를 들면, 협착(stenosis) 또는 혈관성형술 후 재협착(restenosis)에 의해 특징화된다.

[1365] 암

[1366] 하나의 구현예에서, 장애는 암이다.

[1367] 하나의 구현예에서, 장애는: 백혈병(leukemia), 급성 골수구 백혈병(acute myeloid leukemia)(AML), 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia)(APL), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia)(CML), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia)(ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-cell acute lymphoblastic leukemia)(T-ALL), 림프종(lymphoma), B-세포 림프종(B-cell lymphoma), T-세포 림프종(T-cell lymphoma), 호지킨 질환(Hodgkin’s disease), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)(NHL), 털 세포 림프종(hairy cell lymphoma), 버킷 림프종(Burkett's lymphoma), 다발 골수종(multiple myeloma)(MM), 골수이형성

증후군(myelodysplastic syndrome), 폐 암(lung cancer), 선암종(adenocarcinoma), 소 세포 폐 암(small cell lung cancer)(SCLC), 비-소 세포 폐 암(non-small cell lung cancer)(NSCLC), 종격 암(mediastinum cancer), 복막 암(peritoneal cancer), 중피종(mesothelioma), 위장관 암(gastrointestinal cancer), 위 암(gastric cancer), 위장 암(stomach cancer), 창자 암(bowel cancer), 소장 암(small bowel cancer), 대장 암(large bowel cancer), 결장 암(colon cancer), 결장 선암종(colon adenocarcinoma), 결장 선종(colon adenoma), 직장 암(rectal cancer), 결장직장 암(colorectal cancer), 평활근육종(leiomyosarcoma), 유방 암(breast cancer), 부인과 암(gynaecological cancer), 비뇨-생식기 암(genito-urinary cancer), 난소 암(ovarian cancer), 자궁내막 암(endometrial cancer), 자궁경부 암(cervical cancer), 전립선 암(prostate cancer), 고환 암(testicular cancer), 정상피종(seminoma), 기형암종(teratocarcinoma), 간 암(liver cancer), 신장 암(kidney cancer), 방광 암(bladder cancer), 요로상피 암(urothelial cancer), 담도 암(biliary tract cancer), 췌장 암(pancreatic cancer), 외분비 췌장 암종(exocrine pancreatic carcinoma), 식도 암(esophageal cancer), 비인두 암(nasopharyngeal cancer), 두부 및 경부 편평 세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma)(HNSCC), 피부 암(skin cancer), 편평상피 암(squamous cancer), 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 흑색종(melanoma), 악성 흑색종(malignant melanoma), 색소성 건피증(xeroderma pigmentosum), 각질가시세포종(keratoacanthoma), 골 암(bone cancer), 뼈 육종(bone sarcoma), 골육종(osteosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 갑상선 암(thyroid gland cancer), 갑상선 여포암(thyroid follicular cancer), 부신 암(adrenal gland cancer), 신경계 암(nervous system cancer), 뇌 암(brain cancer), 성상세포종(astrocytoma), 신경모세포종(neuroblastoma), 신경교종(glioma), 신경초종(schwannoma), 교모세포종(glioblastoma), 또는 육종(sarcoma)이다.

[1368] 하나의 구현예에서, 장애는 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T ALL), 림프종, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종(NHL), 털 세포 림프종, 버킷 림프종, 다발 골수종(MM), 골수이형성 증후군, 폐 암, 선암종, 소 세포 폐 암(SCLC), 비-소 세포 폐 암(NSCLC), 위장관 암, 위 암, 위장 암, 창자 암, 소장 암, 대장 암, 결장 암, 결장 선암종, 결장 선종, 직장 암, 결장직장 암, 유방 암, 부인과 암, 난소 암, 전립선 암, 방광 암, 췌장 암, 외분비 췌장 암종, 식도 암, 두부 및 경부 편평 세포 암종(HNSCC), 피부 암, 편평상피 암, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 흑색종, 악성 흑색종, 제노더마 피그멘토섬(xenoderoma pigmentoum), 골육종, 신경계 암, 뇌 암, 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종, 신경초종, 교모세포종, 또는 육종이다.

[1369] 하나의 구현예에서, 장애는 위장관 암, 위 암, 위장 암, 식도 암, 두부 및 경부 편평 세포 암종(HNSCC), 비-소 세포 폐 암(NSCLC), 유방 암, 결장직장 암, 창자 암, 대장 암, 결장 암, 결장 선암종, 결장 선종, 직장 암, 난소 암, 췌장 암, 외분비 췌장 암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군, 림프종, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종(NHL), 요로상피 암, 또는 복강 암(peritoneal cancer)이다.

[1370] 죽상경화증

[1371] 하나의 구현예에서, 장애는 죽상경화증이다.

[1372] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "죽상경화증"은 심장 마비(heart attack) 및 뇌졸중(stroke)의 기초를 이루는 주요 질환 공정으로 인식된 상태를 지칭한다. 보다 구체적으로, 죽상경화증은 염증, 산화 스트레스, 및 이상지질혈증(dyslipidemia)을 포함하는 병리학적 공정을 통해 동맥 벽이 두꺼워지는 전신계적인, 진행성 질환으로 특징화된다. 이러한 병리학적 공정은 이러한 상태로 피해를 입는 대상체의 혈관 관강(vessel lumen)내 플라크 형성 및 유동 제한을 초래한다.

[1373] 죽상경화증의 기초를 이루는 메카니즘은 활성적으로 연구중에 있다. 예를 들면, 질환이 있는 혈관 세포(예컨대, 질환이 있는 혈관 평활근 세포), 질환이 있는 내피 세포, 및 혈관 관강 부스러기 속의 세포자멸사 세포 부스러기의 축적은 플라크 형성을 이끄는 병리학적 공정을 악화시키는데 기여함이 보고되었다. 최근의 연구는 질환이 있는 세포(예를 들면, 질환이 있는 혈관 평활근 세포 및 질환이 있는 내피 세포)가 "나를 먹지 마 신호"를 전달함으로써 이의 세포 표면에서 CD47의 발현을 상향조절함을 나타내었으며, 상기 신호는 상기 질환이 있는 세포가 포식세포, 예컨대, 대식 세포에 의한 식세포작용을 피하도록 함으로써, 질환이 있는 세포가 면역계에 의해 청소되지 않도록 한다(참고: 예컨대, Kojima *et al.*, 2016). 이는 CD47이 비-죽상경화성 혈관 조직과 비교하여 사람 죽상경화증 플라크 속에서, 및 안정한 비증상성 병변을 지닌 것과 비교하여 증상성 뇌혈관 질환(뇌졸증 또는 일시적인 허혈성 마비(transient ischemic attack))를 지닌 대상체에서 일관되게 상향조절되어 있다는 관찰과 일치한다(참고: 예컨대, Kojima *et al.*, 2016). 항-CD47 항체의 투여에 의해 CD47-SIRPα 축을 억제하는 것이

포식 세포에 의한 질환이 있는 세포의 청소를 개선시키고 죽상경화증을 개선시켰음이 추가로 보고되었다(참고: 예컨대, Kojima *et al.*, 2016). 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 죽상경화증의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1374] 섬유성 질환

[1375] 하나의 구현예에서, 장애는 섬유성 질환이다.

[1376] 하나의 구현예에서, 장애는 피부경화증(scleroderma), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 간경화증(liver cirrhosis), 신장 섬유증(kidney fibrosis), 폐 섬유증(lung fibrosis), 방광 섬유증(bladder fibrosis), 심장 섬유증(heart fibrosis), 췌장 섬유증(pancreas fibrosis), 또는 근섬유증(myelofibrosis)이다.

[1377] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "섬유성 질환"은 염증이 있거나 손상된 조직 속 및 주변에서 섬유성 연결 조직을 형성하는 과도한 세포외 매트릭스 구성성분(예컨대, 콜라겐, 피브로넥틴)의 축적에 의해 특징화되는 상태를 지칭한다. 섬유증은 근본적인 기관 또는 조직의 구조를 파괴하는 과형성, 경화(hardening), 및/또는 반흔(scarring)을 유발할 수 있다. 제어된 조직 리모델링 및 반흔(scarring)이 섬유아세포의 근섬유모세포로의 전환 분화에 의해 촉진된 정상적인 상처 치유 공정의 일부이지만, 심각하거나 반복적인 손상 또는 조절이상의 상처 치유(예컨대, 근섬유모세포의 지속성)으로 인한 과도하고 지속적인 반흔은 궁극적으로 영구적인 반흔, 기관 기능장애 및 부전(failure), 및 심지어 사망을 야기할 수 있다.

[1378] 섬유성 변화는 혈관 장애(예컨대, 말초 혈관 질환, 심장 질환, 뇌 질환 등)에서 및 모든 주요 조직 및 기관계(예컨대, 폐, 간, 신장, 심장, 피부, 췌장)에서 발생할 수 있다. 섬유성 장애는 광범위한 임상적 표시, 예를 들면, 다체계적 장애(multisystemic disorder), 예를 들면, 전신 경화증(systemic sclerosis), 다병소성 섬유경화증(multifocal fibrosclerosis), 피부경화증(scleroderma), 골수섬유증(myelofibrosis), 및 기관-특이적인 장애, 예를 들면, 폐(pulmonary)(예컨대, 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis)(IPF)), 간 섬유증(liver fibrosis), 신장 섬유증(kidney fibrosis), 췌장 섬유증(pancreas fibrosis), 심장 섬유증(heart fibrosis), 및 방광 섬유증(bladder fibrosis)을 포함한다(참고: 예컨대, Rosenbloom *et al.*, 2010; Wynn *et al.*, 2004; Wernig *et al.*, 2017). 섬유성 질환이 기초하는 메카니즘은 활발하게 연구 중에 있다. 예를 들면, 질환이 있는 세포, 예를 들면, 질환이 있는 섬유아세포는 "나를 먹지 마 신호"를 전달함으로써 이의 세포 표면에서 CD47의 발현을 상향조절함이 보고되었고, 상기 신호는 질환이 있는 세포가 포식세포, 예컨대, 대식 세포 및/또는 호중구에 의한 식세포작용을 피하도록 함으로써, 질환이 있는 세포가 면역계에 의해 청소되지 않도록 한다(참고: 예컨대, Wernig *et al.*, 2017). 항-CD47 항체를 사용한 처리에 의해 CD47-SIRPα 축을 억제하는 것은 증가된 포식작용된 질환이 있는 섬유아세포를 이끌며, 이는 궁극적으로 조직 속에서 섬유증을 감소시킴이 추가로 밝혀졌다(참고: 예컨대, Wernig *et al.*, 2017). 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 것은 섬유성 질환의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1379] 감염성 질환

[1380] 하나의 구현예에서, 장애는 감염성 장애(예컨대, 감염)이다.

[1381] 하나의 구현예에서, 장애는 바이러스, 세균, 또는 원생생물에 의해 유발된 감염성 질환이다.

[1382] 하나의 구현예에서, 장애는 바이러스에 의해 유발된 감염성 질환이다.

[1383] 하나의 구현예에서, 장애는 세균에 의해 유발된 감염성 질환이다.

[1384] 하나의 구현예에서, 장애는 원생생물에 의해 유발된 감염성 질환이다.

[1385] 하나의 구현예에서, 장애는 다음으로부터 선택된 병원체에 의해 유발된 감염성 질환이다: 렌티 바이러스, 사람 T-림프친화성 바이러스(ymphotropic virus)(HTLV), 헤파드나 바이러스(hepadna virus), B형 간염 바이러스(hepatitis B virus), 헤르페스 바이러스(herpes virus), 사람 파필로마 바이러스(human papilloma virus), 라크로쎄 바이러스(la crosse virus), 예르시니아 종(Yersinia sp.), 예르시니아 페스티스(Yersinia pestis), 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(Yersinia pseudotuberculosis), 예르시니아 엔테로콜리티카(Yersinia enterocolitica), 프란시스셀라 종(Franciscella sp.), 헬리코박터 종(Helicobacter sp.), 헬리코박터 필로리(Helicobacter pylori), 파스퇴렐라 종(Pasturella sp.), 비브리오 종(Vibrio sp.), 비브리오 콜레라에(Vibrio cholerae), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(Vibrio parahemolyticus), 레지오넬라 종(Legionella sp.), 레지오넬라 뉴모필라(Legionella pneumophila), 리스테리아 종(Listeria sp.), 리스테리아 모노사이토게네스(Listeria

monocytogenes), 마이코플라스마 종(Mycoplasma sp.), 마이코플라스마 호미니스(Mycoplasma hominis), 마이코플라스마 뉴모니아에(Mycoplasma pneumoniae), 마이코박테리움 종(Mycobacterium sp.), 마이코박테리움 투베르쿨로시스(Mycobacterium tuberculosis), 마이코박테리움 레프라에(Mycobacterium leprae), 리케차 종(Rickettsia sp.), 리케차 리케치이(Rickettsia rickettsii), 리케차 타이피(Rickettsia typhi), 플라스모디움(Plasmodium), 트리파노소마(Trypanosoma), 기아르디아(Giardia), 톡소플라스마(Toxoplasma), 및 레이쉬마니아(Leishmania).

[1386] SIRPa-CD47 축의 생리학적 기능은 면역계가 비-자신(non-self)으로부터 자신을 구별하도록 하므로, 감염으로 인하여, 프로-포식작용 신호를 지닌 세포 내에서 isoQC 및/또는 QC의 억제는 감염과 경쟁하는데 도움을 줄 수 있다. 참고: 예컨대, van den Berg *et al.*, 2008. 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 감염성 질환(예컨대, 감염)의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1387] 알츠하이머 질환(AD)

[1388] 하나의 구현예에서, 질환은 알츠하이머 질환이다.

[1389] 문헌: Schilling *et al.*, 2008은 아베타 단백질(Abeta protein)의 피로글루타밀화가 알츠하이머 질환의 병의 포식작용에서 중요함을 입증하고 있다. 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 알츠하이머 질환의 치료를 위해 유용한 치료제일 수 있다.

[1390] 비-알코올성 지방간염(Non-Alcoholic Steatohepatitis)(NASH)

[1391] 하나의 구현예에서, 장애는 비-알코올성 지방간염(NASH)이다.

[1392] 문헌: Cynis *et al.*, 2013은 CCL2 매개된 염증의 억제를 통해 비-알코올성 지방간염(NASH)의 치료를 위한 피로글루타밀화 억제제의 잠재적인 적용을 기술하고 있다. 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 NASH의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1393] 화농성 관절염(Septic Arthritis)

[1394] 하나의 구현예에서, 장애는 화농성 관절염이다.

[1395] 문헌: Hellvard *et al.*, 2012은 화농성 관절염의 치료를 위한 글루타미닐 사이클라제 억제제의 용도를 기술하고 있다. 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 화농성 관절염의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1396] COPD/천식(Asthma)/알레르기(Allergy)

[1397] 하나의 구현예에서, 장애는 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease)(COPD), 천식, 또는 알레르기이다.

[1398] 하나의 구현예에서, 장애는 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)이다.

[1399] 하나의 구현예에서, 장애는 천식이다.

[1400] 하나의 구현예에서, 장애는 알레르기이다.

[1401] 문헌: Raymond *et al.*, 2009은 CD47-SIRPα 축이 Th2 만성 염증(chronic inflammation)에 중요하고 이는 CD47 결핍증(CD47 deficiency에서 약화되어 있음을 입증하고 있다. 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 COPD, 천식, 및 알레르기의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1402] 기생충 감염

[1403] 하나의 구현예에서, 장애는 기생충 감염이다.

[1404] 하나의 구현예에서, 장애는 말라리아(malaria)이다.

[1405] 문헌: Nagaoka *et al.*, 2019은 말라리아 단백질과 적혈구 CD47 사이의 상호작용이 말라리아 감염에 중요함을 입증하고 있다. 이러한 상호작용은 CD47에 의존하여 피로글루타밀화될 수 있으므로, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 기생충 감염, 예를 들면, 말라리아의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1406] 겸상 적혈구 빈혈증(Sickle-Cell Anemia)

[1407] 하나의 구현예에서, 장애는 겸상 적혈구 빈혈증이다.

[1408] 겸상 적혈구 빈혈증 환자의 CD47과 TSP-1의 상호작용은 RBC가 혈관 벽에 부착하도록 하며, 이는 혈관 폐색(vaso-occlusion) 및 다른 문제를 유발한다. 문헌: Novelli *et al.*, June 2019는 이를 방해하는 것이 치료학적 용도일 수 있음을 나타낸다. TSP-1과 CD47 사이의 상호작용은 피로글루타밀화에 의존할 수 있으므로, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 겸상 적혈구 빈혈증의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1409] 헌팅톤 질환(Huntington's Disease)

[1410] 하나의 구현예에서, 장애는 헌팅톤 질환이다.

[1411] 문헌: Jimenez-Sanchez *et al.*, 2015는 글루타미닐 사이클라제 억제가 돌연변이체 HTT 유도된 독성을 억제하는 방법을 기술하고 있다. 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 헌팅톤 질환의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1412] 허혈증(Ischemia)/재관류 손상(Reperfusion Injury)(신장(renal)/심근(myocardial)/간/대뇌)

[1413] 하나의 구현예에서, 장애는 허혈증 또는 재관류 손상(또한 허혈증-재관류 손상으로 공지됨)이다.

[1414] 하나의 구현예에서, 장애는 허혈증이다.

[1415] 하나의 구현예에서, 장애는 재관류 손상이다.

[1416] 하나의 구현예에서, 장애는 신 허혈증(renal ischemia) 또는 신 재관류 손상(renal reperfusion injury); 심근 허혈증(myocardial ischemia) 또는 심근 재관류 손상(myocardial reperfusion injury); 간 허혈증(liver ischemia) 또는 간 재관류 손상(liver reperfusion injury); 또는 대뇌 허혈증(cerebral ischemia) 또는 대뇌 재관류 손상(cerebral reperfusion injury)이다.

[1417] 하나의 구현예에서, 장애는 신 허혈증이다.

[1418] 하나의 구현예에서, 장애는 신 재관류 손상이다.

[1419] 하나의 구현예에서, 장애는 심근 허혈증이다.

[1420] 하나의 구현예에서, 장애는 심근 재관류 손상이다.

[1421] 하나의 구현예에서, 장애는 간 허혈증이다.

[1422] 하나의 구현예에서, 장애는 간 재관류 손상이다.

[1423] 하나의 구현예에서, 장애는 대뇌 허혈증이다.

[1424] 하나의 구현예에서, 장애는 대뇌 재관류 손상이다.

[1425] 산소의 공급이 허혈증 후 되돌아오는 경우, 손상된 세포가 식세포작용에 의해 효율적으로 제거되지 않는 경우, 조직 손상에 이어서 연장된 염증이 초래된다. 이러한 제거의 효능은 활성 CD47-SIRPa 신호전달에 의해 크게 억제될 수 있고, 따라서 이러한 축의 억제는 허혈증 후 재관류 손상을 제한할 수 있다. 참고: 예컨대, Li *et al.*, April 2019; Isenberg *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2016; Xiao *et al.*, 2016; Rogers *et al.*, 2016; Xiao *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2014; Rogers *et al.*, 2012; Jin *et al.*, 2009; Isenberg *et al.*, 2007. 따라서, isoQC 및/또는 QC 억제제, 예를 들면, 본원에 기술된 것은 허혈증 및 재관류 손상의 치료를 위한 유용한 치료제일 수 있다.

[1426] 치료

[1427] 장애의 치료의 맥락에서 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료"는 일반적으로 사람 또는 동물(예컨대, 수의학적 적용시)의 치료에 관한 것이고, 여기서 일부 목적한 치료학적 효과, 예를 들면, 장애의 진행의 억제가 달성되고, 진행의 속도의 감소, 진행의 속도의 중단, 장애의 증상의 완화, 장애의 개선, 및 장애의 치유를 포함한다. 예방학적 척도로서의 치료(즉, 예방)가 또한 포함된다. 예를 들면, 장애로 아직 발달하지 않았지만 장애로 발달할 위험이 있는 환자에 의한 사용은 용어 "치료"에 포함된다.

[1428] 예를 들면, 암의 치료는 암의 예방, 암의 발생정도의 감소, 암의 증상의 개선 등을 포함한다.

[1429] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량"은 목적한 치료 요법에 따라서 투여되는 경우, 일부 목적한 치

료학적 효과를 생산하는데 효과적이고, 충분한 이점/위험율을 상쇄하는, 화합물, 또는 화합물을 포함하는 물질, 조성물, 또는 투여량 형태의 양에 관한 것이다.

[1430] 조합 치료요법

[1431] 본원에 기술된 FRPPO 화합물은 예를 들면, cd47 또는 다른 단백질의 피로글루타밀화의 억제가 본원에 기술된 바와 같이 치료학적 이점을 제공하는, 예컨대, 식세포작용을 촉진하는 단독치료요법으로서 사용될 수 있다.

[1432] 그러나, 용어 "치료"는 2개 이상의 치료 또는 치료요법이 예를 들면, 순차적으로 또는 동시에 조합된 조합 치료 및 치료요법을 포함한다. 예를 들면, 본원에 기술된 FRPPO 화합물은 또한 예컨대, 다른 제제와 함께, 조합 치료요법에서 사용될 수 있다.

[1433] 조합 치료 또는 치료요법은 (제한없이) 제제 또는 양식의 쌍의 다음의 조합을 포함한다. 제2 제제 또는 양식은 이러한 범주 중 하나 이상에 속할 수 있음이 이해될 것이다.

[1434] ● FRPPO 화합물 및 CD47-SIRPα 신호전달 축을 표적화(억제)하는 제2 제제, 예를 들면, CD47 또는 SIRPα에 결합하는 제제. 이러한 조합은 이러한 축의 향상된 억제를 제공할 수 있다. 비-제한적 예는 항체, 예를 들면, 항-CD47 항체 및 항-SIRPα 항체, 및 재조합 Fc-융합 단백질, 예를 들면, CD47-Fc 및 SIRPa-Fc를 포함한다;

[1435] ● FRPPO 화합물 및 CD47-SIRPα 신호전달 축 또는 다르게는, 예를 들면, 이온화 방사선(otherwise, such as treatments based on (Ionising Radiation)(IR) 또는 안트라사이클린 또는 항-CD38 항체를 기반으로 하는 치료로 인한 것에 상관없이 포식작용 신호를 유도하는 제2 제제. 비-제한적 예는 안트라사이클린 유도체 독소루비신(DOX), 다나루비신(DNR), 에피루비신(EPI) 및 이다루비신(IDA) 다라투무맙을 포함한다;

[1436] ● FRPPO 화합물 및 본원에 기술된 임의의 것을 치료하는데 독립적으로 적합한 제2의 제제. 이러한 조합은 특히 장애의 상이한 조짐을 표적화함으로써, 이러한 징후를 치료하는데 있어서 향상된 효능을 제공할 수 있다. 비-제한적 예는 다형성 교아종(glioblastoma multiforme)(GBM)을 치료하는데 사용된, 테모졸로마이드(TMZ); 카르필조밉(Kyprolis®); 아자사이티딘; 데시타빈 등을 포함한다.

[1437] ● FRPPO 화합물 및 거대 분자, 예를 들면, 단백질, 예컨대, 항체, 또는 상이한 치료 양식, 예를 들면, IR인 제2 제제. 상이한 방식으로 투여된 치료의 상이한 유형의 조합은 내성 및 순응도의 측면에서 장점을 제공할 수 있다. 비-제한적 예는 관련된 징후에서 사용하기 위해 승인된 항체 뿐만 아니라, 또한 백신에 의해 유도된 항체, 항 신생항원 항체(anti neoantigen 항체), 안전한 것으로 입증되었지만 단독치료요법으로 효과적이지 않은 항체; 아-효과적인(단독치료요법으로 사용된 경우) 투여량에서 사용된 항체를 포함한다.

[1438] 조합 치료 또는 치료요법은 또한 제제 또는 양식의 삼중 조합을 포함한다(이에 한정되지 않음). 제2 및 제3의 제제는 각각 상술한 제2의 제제의 범주 중 하나 이상에 속할 수 있다.

[1439] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 단독치료요법 치료학적 항체 치료, 또는 IR의 효과를 보충하거나 향상시키는데 사용된다.

[1440] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 항-CD47 항체 및/또는 항-SIRPα 항체인 치료학적 항체와 함께 사용된다. 예는 Hu5F9-G4, ALX148, CC-95251, CC-90002, 및 IBI-188을 포함한다.

[1441] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 재조합 Fc-융합 단백질과 함께 사용된다. 예는 TTI-621 및 TTI-622를 포함한다.

[1442] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 PD1 또는 PD-L1 억제제, 예를 들면, 항 PD1 또는 항 PD-L1 항체의 치료학적 항체와 함께 사용된다. 예는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 및 두르발루맙을 포함한다.

[1443] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 다음으로 이루어진 목록으로부터 선택된 치료학적 항체와 함께 사용된다: 항-Her2 항체, 항-EGFR 항체, 및 항-PDGFR 항체; 항-GD2(Ganglioside G2) 항체. 예는 디누툭시맙, 올라락시맙, 트라스투주맙, 페르투주맙, 에르투막소맙, 세툭시맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 파니투무맙. 이러한 조합은 고형종양(solid tumor)을 표적화하는 경우 특히 유리할 수 있다.

[1444] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 다음으로 이루어진 목록으로부터 선택된 치료학적 항체와 함께 사용된다: 항-CD19 항체; 항-CD20 항체; 항-CD38 항체; 항-SLAMF7 항체; 항-CCR40 항체. 예는 리툭시맙, 타파시타맙, 다라투무맙, 엘로투주맙, 모가물리주맙, 오파누무맙, 토시투모맙, 오비누투주맙. 이러한 조합은 액체 종양을 표적화하는 경우에 특히 유리할 수 있다.

[1445] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 항-CD56 항체 또는 항-CD271-스포린 항체인 치료학적 항체와 함께 사용된다.

[1446] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 임의로 본원에 나타낸 장애(징후")를 치료하기 위한, 다음의 표에 나타낸 치료학적 양식과 함께, 즉, 이중 또는 삼중 조합으로서 사용된다. 예컨대, Uger et al., 2020를 참고한다.

조합 치료요법				
화합물 (회사)	표적	구성 방식	징후	조합 집단(Combination Cohort)
Hu5F9-G4 (Forty Seven)	CD47	항체	고형 종양	N/A
			AML, MDS	N/A
			B-세포 NHL	리툭시맙
			고형 종양 및 직장결장암	세툭시맙
			혈액학적 악성종양(Hematological malignancy)	아자시티딘
			NHL	리툭시맙 + 아칼라브루티닙
			난소 암(Ovarian cancer)	아벨루맙
			요로상피 암종(Urothelial carcinoma)	아테졸리주맙
			AML	아테졸리주맙
CC-90002 (Celgene)	CD47	항체	AML, MDS	N/A
			고형 및 혈액 암	리툭시맙
TTI-621 (Trillium Therapeutics)	CD47	SIRPαFc	고형 종양으로부터 선택된, 혈액학적 악성종양	리툭시맙 니볼루맙
			고형 종양, 균상식육종(mycosis fungoides)	항 -PD-1/PD-L1 Peg IFN-α2a T-Vec 방사선

[1447]

조합 치료요법				
ALX148 (ALX Oncology)	CD47	돌연변이된 SIRPαFc	고형 종양, 림프종	펨브롤리주맙 트라스투주맙 리툭시맙
IBI188 (Innovent Biologics)	CD47	항체	진행된 악성종양(Advanced malignancy)	리툭시맙
			진행된 악성 종양 및 림프종	N/A
SRF231 (Surface Oncology)	CD47	항체	고형 및 혈액 암	N/A
TTI-622 (Trillium Therapeutics)	CD47	SIRPαFc	림프종, 다발 골수종	리툭시맙 항-PD-1/PD-L1 프로테아좀-억제제
CC-95251 (Celgene)	SIRPα	항체	고형 종양	세툭시맙
AO-176 (Arch Oncology)	CD47	항체	고형 종양	N/A
TJ011133 (I-Mab Biopharma)	CD47	항체	고형 종양, 림프종	펨브롤리주맙 리툭시맙
TG-1801 (TG Therapeutics)	CD47/CD19	이특이적인 항체	B-세포 림프종	N/A
BI 765063 (Boehringer Ingelheim/OSE)	SIRPα	항체	고형 종양	항-PD-1
SGN-CD47M (Seattle Genetics)	CD47	항체	고형 종양	N/A

[1448]

[1449] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 광의의 의미에서 본원에 기술된 항체 항원-결합 부위, 예를 들면, Fab, Fab_2, Fab_3, 디아보디(diabody), 트리아보디(triabody), 테트라보디(tetrabody), 미니보디(minibody) 및 단일-도메인 항체(single-domain antibody)를 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 단백질, 뿐만 아니라 임의의 동형 또는 서브-부류의 항체를 포함하는 것으로 사용된다.

[1450] 일특이적인 및 이특이적인 항체 둘 다가 포함된다. 이특이적 항체의 예는 항-CD20-CD47 이특이적인 항체 또는 항-CD19-CD47 이특이적인 항체를 포함한다.

[1451] 항체는, 예를 들면, 단일-쇄 가변 단편(scFv) 또는 단일-쇄 항체(scAb)일 수 있다. scFv 단편은 가변성 중쇄(VH) 및 가변성 경쇄(VL)의 융합이다. scAb는 scFv 단편의 VL 쇄에 융합된 불변 경쇄(CL)를 갖는다. CL 쇄는 임의로 사람 카파 경쇄($HuC\kappa$)이다. 단일 쇄 Fv(scFv)는 예컨대, 문헌: Li *et al.*, 1997에 기술된 바와 같이, 미니-면역글로불린 또는 소 면역단백질(small immunoprotein)(SIP) 내에 포함될 수 있다. SIP는 단독-이량체성 미니-면역글로불린 항체 분자를 형성하는 사람 IgE 분비 동형 IgE-S2(ε_{S2}-CH4; 참고: 예컨대, Batista *et al.*, 1996)의 CH4 도메인에 융합된 scFv 분자를 포함할 수 있다.

[1452] 항체 및 이의 작제 방법 및 용도는 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌: Holliger *et al.*, 2005 및 Liu *et al.*, 2020에 기술되어 있다.

[1453] 본원의 치료에 사용된 항체는 항체 불변 영역을 결여할 수 있다.

[1454] 그러나, 바람직한 구현예에서, 항체는 전체 항체(whole antibody)이다. 예를 들면, 항체는 IgG, IgA, IgE 또는 IgM 또는 임의의 동형 서브-부류, 특히 IgG1이다.

[1455] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 모노클로날 항체, 임의로 사람 또는 사람화된 모노클로날 항체와 함께 사용된다.

[1456] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 IgG 항체인 치료학적 항체와 함께 사용된다.

[1457] 하나의 구현예에서 FRPPO 화합물은 IgA 항체인 치료학적 항체와 함께 사용된다.

[1458] 본 발명의 하나의 양태는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4 등)의 추가의 치료제와 함께, 본원에 기술된 바와 같은 FRPPO 화합물에 관한 것이다.

[1459] 특수한 조합은 이의 일반적인 상식을 사용하여 투여량을 선택할 수 있는 의사의 판단 및 숙련의에게 공지된 투여 요법일 수 있다.

[1460] 제제(예컨대, 본원에 기술된 FRPPO 화합물, 및 하나 이상의 다른 제제)는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 다양한 투여 스케쥴로 및 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들면, 순차적으로 투여되는 경우, 제제는 밀접하게 이격된 간격(예컨대, 5 내지 10분의 기간에 걸쳐) 또는 보다 긴 간격(예컨대, 1, 2, 3, 4시간 이상 이격되거나, 필요한 경우 심지어 보다 긴 기간)으로, 치료제(들)의 특성에 어울리는 정밀한 투여 요법으로 투여될 수 있다.

[1461] 제제(예컨대, 본원에 기술된 FRPPO 화합물과, 하나 이상의 다른 제제)는 단일 투여형과 함께 제형화될 수 있거나, 대안적으로 개개 제제는 별도로 제형화될 수 있고, 임의로 이의 사용을 위한 설명서와 함께, 임의로 키트(kit)의 형태로 함께 제공될 수 있다.

[1462] 기타 용도

[1463] 본원에 기술된 FRPPO 화합물을 또한 세포 배양 첨가물로서 사용하여 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제-유사(isoQC) 효소 및/또는 글루타미닐-펩타이드 사이클로트랜스퍼라제(QC) 효소를 억제(예컨대, isoQC 및/또는 QC 효소의 활성 또는 기능을 억제 또는 감소 또는 차단)할 수 있다.

[1464] 본원에 기술된 FRPPO 화합물을 또한 시험관내 검정의 부분으로 사용하여, 예를 들면, 후보 숙주가 문제의 화합물을 사용한 치료로부터 유리한 경향이 있는지를 결정할 수 있다.

[1465] 본원에 기술된 FRPPO 화합물을 또한 예를 들면, 검정에서 표준물로서 사용하여, isoQC 및/또는 QC 효소 억제제 외에 다른 활성 화합물 등을 확인할 수 있다.

[1466] 키트

[1467] 본 발명의 다른 양태는 (a) 본원에 기술된 바와 같은, 바람직하게는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)로서 및 적합한 용기 속에 및/또는 적합한 패키징(packaging)과 함께 제공된, 본원에 기술된 바와 같은, FRPPO 화합물; 및 (b) 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 장애(예컨대, 질환)의 치료 방법에서 사용하기 위한 설명서, 예를 들면, 화합물을 투여하는 방법에 대한 서면 설명서를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[1468] 서면 설명서는 또한 이에 대하 FRPPO 화합물이 적합한 치료인 징후의 목록을 포함할 수 있다.

[1469] 투여 경로

[1470] FRPPO 화합물 또는 FRPPO 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 전신계/말초 또는 국소(즉, 목적한 작용 부위에서)에 상관없이, 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[1471] 투여 경로는 경구(예컨대, 섭취에 의해); 협측(buccal); 설하; 경피(예컨대, 패치(patch), 플라스터(plaster) 등에 의한 것을 포함); 경점막(예컨대, 패치, 플라스터 등에 의한 것을 포함); 비강내(intranasal)(예컨대, 비강 스프레이(nasal spray)); 안내(ocular)(예컨대, 눈 점적에 의해); 폐(예컨대, 에어로졸을 통해, 예컨대, 입 또는 코를 통한, 흡입 또는 통기 치료요법(inhalation oR insufflation therapy)에 의해); 직장내(예컨대, 좌제 또는 관장제에 의해); 질내(예컨대, 페서리(pessary)에 의해); 예를 들면, 주사, 예를 들면, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 동맥내, 척수내, 피막내(intracapsular), 관절 하(subcapsular), 안와내(intraorbital), 복강내, 기관내(intratracheal), 표피하(subcuticular), 관절 내(intraarticular), 지주막(subarachnoid), 및 흉골 내; 예를 들면, 피하 또는 근육내에 데포트(depot) 또는 저장기(reservoir)의 이식에 의한, 비경구를 포함한다.

[1472] 대상체/환자

[1473] 본 발명의 치료로부터 특히 유리할 수 있는 대상체/환자의 그룹, 서브-그룹 또는 집단을 하나 이상의 FRPPO 화합물을 사용한 치료를 위해 선택할 수 있다. 이러한 선택은 치료에 관한 본 발명의 임의의 양태 또는 구현예에

서 활성 단계로서 수행될 수 있다. 예를 들면 이러한 대상체/환자는 질환이 있거나 다른 목적하지 않은 세포의 비정상적인 발현(예컨대, 상향조절)과 관련될 수 있는 장애를 앓는 것일 수 있고, 이러한 비정상적인 발현의 존재는 선택 기준으로서 사용할 수 있다. 선택된 대상체/환자는 추가로 또는 대안적으로 제1 세포의 표면에서 CD47과 제2 세포의 표면에서 SIRPα 사이의 감소된 신호전달 또는 결합으로부터 유리할 수 있는, 예컨대, 대상체/환자가 이러한 치료요법에 대해 면역성이거나, 이들이 또한 대상체/환자에 대해 적합하지 않아서(예를 들면, 상기 "The CD47-SIRPα 신호전달 축"이라는 소제목의 단락에서 설명된 이유로), 항체 치료요법, 또는 다른 단백질 또는 큰 생물분자 치료요법, CD47 및/또는 SIRPα를 표적화하는 것이 바람직하지 않은 경우의 것일 수 있다. FRPPO 화합물은 식세포작용, ADCC 또는 ADCP과 같은 메카니즘을 통해 이점을 입증할 수 있기 때문에, 대상체/환자는 추가로 또는 대안적으로 면역 상태에 따라 선택되어 이러한 면역치료요법이 가장 성공적일 가능성을 보증할 수 있다 - 예를 들면, 대상체/환자는 예컨대, 질환 조직에서 고 수준의 프로포식세포 신호/대식구 침윤을 가지거나 입증한다.

[1474] 대상체/환자는 척색동물, 척추동물, 포유동물, 태반 포유동물, 유대목 동물(예컨대, 캉가루, 웜뱃(wombat)), 설치류(예컨대, 기니아 피그(guinea pig), 햄스터, 랫트, 마우스), 쥐(예컨대, 마우스), 토끼목(예컨대, 토끼), 조류(예컨대, 새), 개과(예컨대, 개), 고양이과(예컨대, 고양이), 말과(예컨대, 말), 돼지과(porcine)(예컨대, 돼지), 양과(ovine)(예컨대, 양), 소(bovine)(예컨대, 암소(cow)), 영장류, 원숭이과(simian)(예컨대, 원숭이 또는 유인원), 원숭이(예컨대, 마모셋(marmoset), 개코원숭이(baboon)), 유인원(예컨대, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이), 또는 사람일 수 있다.

[1475] 또한, 대상체/환자는 임의의 이의 발달 형태, 예를 들면, 태아일 수 있다.

[1476] 하나의 바람직한 구현예에서, 대상체/환자는 사람이다.

[1477] 제형

[1478] FRPPO 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 이는 바람직하게는 당해 분야의 기술자에게 잘 공지된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 보조제(adjuvant), 충전제, 완충제, 방부제, 항-산화제, 윤활제, 안정화제, 가용화제, 계면활성제(예컨대, 습윤제), 차폐제, 착색제, 풍미제, 및 감미제와 함께, 본원에 기술된 바와 같은, 적어도 하나의 FRPPO 화합물을 포함하는 약제학적 제형(예컨대, 조성물, 제제, 의약)으로서 이를 제시하는 것이 바람직할 수 있다. 제형은 또한 다른 활성제, 예를 들면, 다른 치료제 또는 예방제를 포함할 수 있다.

[1479] 따라서, 상기 정의된 바와 같은, 약제학적 조성물, 및 당해 분야의 기술자에게 잘 공지된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 성분, 예컨대, 담체, 희석제, 부형제 등과 함께, 본원에 기술된 바와 같은 적어호 하나의 FRPPO 화합물을 혼합함을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이 본원에 또한 기술되어 있다. 별개의 단위(예컨대, 정제 등)로 제형화되는 경우, 각각의 단위는 예정된 양(투여량)의 화합물을 함유한다.

[1480] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 영역 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 문제의 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 충분한 이익/위험 비에 적합한 화합물, 성분, 물질, 조성물, 투여량 형태 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제형의 다른 성분과 혼용성인 의미에서 "허용가능"하여야만 한다.

[1481] 적합한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약제학적 교재, 예를 들면, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippinott Williams and Wilkins, 2005; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2012; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th edition, Pharmaceutical Press, 2012에서 찾을 수 있다.

[1482] 제형은 약제 분야에 잘 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 방법은 화합물을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 화합물을 담체(예컨대, 액체 담체, 미분된 고체 담체 등)과 균일하게 및 밀접하게 연합시킨 다음 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써 제조한다.

[1483] 제형은 신속한 또는 느린 방출; 즉시 방출, 지연된 방출, 때맞춘 방출(timed release), 또는 지속된 방출; 또는 이의 조합을 제공하기 위해 제조될 수 있다.

[1484] 제형은 적합하게는 액체, 액제(예컨대, 수성, 비-수성), 현탁제(예컨대, 수성, 비-수성), 유제(예컨대, 수중유(oil-in-물), 유중수(물-in-oil)), 엘릭서르제(elixir), 시럽제(syrup), 연질약제(electuary), 구강세척제, 점적제, 정제(예컨대, 코팅된 정제 포함), 과립제, 산제, 로젠지제(losenge), 패스틸제(pastille),

캡슐제(예컨대, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐제), 카세제(cachet), 필제(pill), 앰플제(ampoule), 거환제(bolus), 좌제, 페서리제(pessary), 팅크제(tincture), 겔제, 페이스트제, 연고제, 크림제, 로션제, 오일제, 발포제, 스프레이제, 연무제(mist), 또는 에어로졸제의 형태일 수 있다.

[1485] 제형은 하나 이상의 화합물 및 임의로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용되는 성분, 예를 들면, 침투, 삼투, 및 흡수 향상제와 함께 함침된 패치제, 접착성 플라스터(adhesive plaster), 밴드(bandage), 드레싱(dressing) 등으로 적합하게 제공될 수 있다. 제형은 또한 데포트 또는 저장기의 형태로 적합하게 제공될 수 있다.

[1486] 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 성분 속에 용해되거나, 현탁되거나, 이와 혼합될 수 있다. 화합물은 화합물을 예를 들면, 혈액 구성성분 또는 하나 이상의 기관에 대해 표적화하도록 설계된 리포좀 또는 다른 미세입자 속에 제시될 수 있다.

[1487] 경구 투여(예컨대, 섭취에 의해)용으로 적합한 제형은 액체, 액제(예컨대, 수성, 비-수성), 현탁제(예컨대, 수성, 비-수성), 유제(예컨대, 수중유, 유중수), 엘릭서르제(elixir), 시럽제, 연질약제, 정제, 과립제, 산제, 사쉐제(cachet), 필제(pill), 앰플제, 거환제(bolus)를 포함한다.

[1488] 협측 투여용으로 적합한 제형은 구강세척액, 로젠지제, 파스틸제 뿐만 아니라, 패치제, 접착성 플라스터제, 데포트제(depot), 및 저장기(reservoir)를 포함한다. 로젠지제는 전형적으로 풍미 기반의 화합물, 일반적으로, 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 포함한다. 파스틸제는 전형적으로 불활성 매트릭스, 예를 들면, 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아카시아 속에 화합물을 포함한다. 구강세척제는 전형적으로 적합한 액체 담체 속에 화합물을 포함한다.

[1489] 설하 투여용으로 적합한 제형은 정제, 로젠지제, 파스틸제, 캡슐제, 및 필제를 포함한다.

[1490] 경구 경점막 투여용으로 적합한 제형은 액체, 액제(예컨대, 수성, 비-수성), 현탁제(예컨대, 수성, 비-수성), 유제(예컨대, 수중유, 유중수), 구강세척제, 로젠지제, 파스틸제 뿐만 아니라 패치제, 접착성 플라스터, 데포트제, 및 저장기를 포함한다.

[1491] 비-경구 경점막 투여에 적합한 제형은 액체, 액제(예컨대, 수성, 비-수성), 현탁제(예컨대, 수성, 비-수성), 유제(예컨대, 수중 유, 유중수), 좌제, 페서리제, 겔제, 페이스트제, 연고제, 크림제, 로션제, 오일제 뿐만 아니라, 패치제, 접착성 플라스터, 데포트제, 및 저장기를 포함한다.

[1492] 경피 투여용으로 적합한 제형은 겔제, 페이스트제, 연고제, 크림제, 로션제, 및 오일제 뿐만 아니라 패치제, 접착성 플라스터, 밴드, 드레싱, 데포트제, 및 저장기를 포함한다.

[1493] 정제는 편리한 수단, 예컨대, 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형으로 제조할 수 있다. 압착 정제는 적합한 기계 속에서 하나 이상의 결합제(예컨대, 포비돈, 젤라틴, 아카시아, 소르비톨, 트라가칸트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스); 충전제 또는 희석제(예컨대, 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 인산수소칼슘); 윤활제(예컨대, 스테아르산마그네슘, 활석, 실리카); 붕해제(예컨대, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교-결합된 포비돈, 가교-결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스); 표면-활성 또는 분산 또는 습윤제(예컨대, 나트륨 라우릴 설페이트); 방부제(예컨대, 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 소르브산); 풍미제, 풍미 향상제, 및 감미제와 혼합된, 자유-유동 형태, 예를 들면, 분말 또는 과립 속에 화합물을 압착시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계속에서 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 성형시켜 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링(scroring)될 수 있고 예를 들면, 하이드록시프로필메닐 셀룰로스를 다양한 비율로 사용함으로써 목적한 방출 프로파일을 제공하여 이 속의 화합물의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 정제는 예를 들면, 방출에 영향을 미치는 코팅, 예를 들면, 장 코팅을 임의로 제공함으로써, 위장보다는 위의 부분들에서 방출을 제공할 수 있다.

[1494] 연고제는 전형적으로 화합물 및 파라핀성 또는 수-혼화성 연고제 기재로부터 제조된다.

[1495] 크림제는 전형적으로 화합물 및 수중유 크림제로부터 제조된다. 필요한 경우, 크림제 기재의 수성 상은 예를 들면, 적어도 약 30% w/w의 다가 알코올, 즉, 2개 이상의 하이드록실 그룹을 갖는 알코올, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제형은 바람직하게는 피부 또는 다른 영향받은 부위를 통한 화합물의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 국소 제형은 바람직하게는 피부 또는 다른 영향받은 부위를 통해 화합물의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 향상제의 예는 디메틸설폭사이드 및 관련된 유사체를 포함한다.

[1496] 유제(emulsion)는 화합물 및 오일상으로부터 전형적으로 제조되며, 이는 임의로 단지 유화제(달리 배출촉진제(emulgent))를 포함할 수 있거나, 이는 적어도 하나의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들)이 있거나 없는 유화제(들)은 소위 유화 왁스를 구성하며, 오일 및/또는 지방과 함께 왁스는 크림제 제형의 오일 분산된 상을 형성하는 소위 유화 연고제 기재를 구성한다.

[1497] 적합한 배출촉진제 및 유제 안정화제는 Tween 60, Span 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트를 포함한다. 제형용으로 적합한 오일 또는 지방의 선택은, 약제학적 유제 제형에서 사용되는 경향이 있는 대부분의 오일 속의 화합물의 용해도가 매우 낮을 수 있으므로, 목적한 화장 특성을 달성하는 것을 기반으로 한다. 따라서, 크림제는 바람직하게는 비-지성, 비-오염 및 적합한 조도(consistency)를 지닌 세척가능한 생성물이어서 튜브 또는 다른 용기로부터 누출을 피하여야 한다. 직쇄 또는 측쇄의, 일- 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예를 들면, 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로 공지된 측쇄 에스테르의 배합물을 사용할 수 있고, 마지막 3개가 바람직한 에스테르이다. 이는 필요한 특성에 따라서 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 고 융점 액체, 예를 들면, 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광 오일이 사용될 수 있다.

[1498] 비강내 투여용으로 적합한 제형은, 담체가 액체인 경우, 예를 들면, 비강 스프레이제, 비강 점적제를 포함하고, 네블라이저(nebuliser)에 의한 에어로졸 투여에 의해서는, 화합물의 수성 또는 유성 액제를 포함한다.

[1499] 비강내 투여용으로 적합한 제형은, 담체가 고체인 경우, 즉, 코에 근접하게 유지된 용기로부터 비강 통과를 통한 신속한 흡입에 의해 들이쉼(snuff)이 취해지는 방식으로 투여된, 예를 들면, 약 20 내지 약 500 마이크론의 범위의 입자 크기를 갖는 조악한 분말로서 제시된 것을 포함한다.

[1500] 폐 투여용(예컨대, 흡입 또는 통기 치료요법에 의해)으로 적합한 제형은 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적합한 가스의 사용으로, 가압 팩으로부터 에어로졸 스프레이로서 제시된 것을 포함한다.

[1501] 눈 투여용으로 적합한 제형은 눈 점적제를 포함하고 여기서 화합물은 적합한 용기, 특히 화합물용 수성 용매 속에 용해되거나 현탁된다.

[1502] 직장 투여용으로 적합한 제형은 예를 들면, 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 빈-액체 또는 액체 폴리올, 예를 들면, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 기재를 지닌 좌제로서; 또는 관장에 의한 치료용의 액제 또는 현탁제로서 제시될 수 있다.

[1503] 질 투여용으로 적합한 제형은 화합물 외데, 당해 분야에서 적절한 것으로 알려진 담체를 함유하는 페서리제, 탐폰, 크림제, 겔제, 페이스트제, 발포제 또는 스프레이 제형으로 제시될 수 있다.

[1504] 비경구 투여용(예컨대, 주사에 의한)으로 적합한 제형은 수성 또는 비-수성의, 등장성, 발열질이 없는 멸균 액체(예컨대, 액체, 현탁제)를 포함하고, 여기서 화합물은 용해되거나, 현탁되거나, 달리 제공된다(예컨대, 리포좀 또는 다른 미세입자화물로). 이러한 액체는 다른 약제학적으로 허용되는 성분, 예를 들면, 항-산화제, 완충제, 방부제, 안정화제, 세균발육정지제, 현탁제, 증점제, 및 제형이 의도된 수용체의 혈액(또는 다른 관련된 체액)과 등장성이 되도록 하는 용질을 추가로 함유할 수 있다. 부형제의 예는 예를 들면, 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등을 포함한다. 이러한 제형에 사용하기 위한 적합한 등장성 담체의 예는 염화나트륨 주사액, 링거액(Ringer's Solution), 또는 락테이트화된 링거액(Lactated Ringer's Injection)을 포함한다. 전형적으로, 액체 속의 화합물의 농도는 약 1 ng/mL 내지 약 10 μg/mL, 예를 들면, 약 10 ng/mL 내지 약 1 μg/mL이다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량의 밀봉된 용기, 예를 들면, 앰플제 및 바이알(vial)로 제시될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들면, 주사용 수의 첨가 만을 필요로 하는 냉동-건조된(동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 액제 및 현탁제는 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[1505] 투여량

[1506] FRPPO 화합물, 및 FRPPO 화합물을 포함하는 조성물의 적절한 투여량이 환자별로 다양할 수 있음은 당해 분야의 기술자에게 익숙할 것이다. 최적의 투여량을 결정하는 것은 일반적으로 임의의 위험 또는 유해한 부작용에 대해

치료학적 이점의 수준을 균형잡는 것을 포함할 것이다. 선택된 투여량 수준은 다양한 인자, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 특수한 FRPPO 화합물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, FRPPO 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 다른 약물, 화합물, 및/또는 함께 사용된 물질, 장애의 중증도, 환자의 종, 성별, 연령, 체중, 상태, 일반적인 건강, 및 이전 병력에 의존할 것이다. 일반적으로 투여량이 실질적으로 위험하거나 유해한 부작용을 유발하지 않고 목적한 효과를 달성하는 작용 부위에서 국소 농도를 달성하기 위해 선택될 것이지만, FRPPO 화합물의 양 및 투여 경로는 궁극적으로 의사, 수의사, 또는 임상의의 판단에 있을 것이다.

[1507] 투여는 하나의 용량으로, 동시에 또는 간헐적으로(예컨대, 적절한 간격에서 분할된 용량으로) 치료 과정 전체에서 시행될 수 있다. 가장 효과적인 투여 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 당해 분야의 기술자에게 잘 알려져 있고 치료요법, 치료요법의 목적, 치료되는 표적 세포(들), 및 치료되는 대상체에 대해 사용된 제형에 따라 변할 것이다. 단일 또는 다중 투여는 치료하는 의사, 수의사, 또는 임상의에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다.

[1508] 일반적으로, FRPPO 화합물의 적합한 용량은 1일당 대상체의 체중 킬로그램 당 약 0.01 mg 내지 약 5000 mg(보다 전형적으로 약 0.1 mg 내지 약 300 mg)의 범위이다.

[1509] 화합물이 염, 에스테르, 아미드, 전구약물 등인 경우, 투여된 양은 모 화합물을 기반으로 계산되므로 사용될 실제 중량은 비례적으로 증가된다.

[1510] 실시예

[1511] 화학적 합성

[1512] 약어

[1513] ACN - 아세토니트릴

[1514] BAST - 비스(2-메톡시에틸)아미노설프루 트리플루오라이드

[1515] Boc - *3급*-부톡시카보닐

[1516] dba - 디벤질리덴아세톤

[1517] DCM - 디클로로메탄

[1518] DEA - 디에틸아민

[1519] DIBAL, DIBAL-H - 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

[1520] DIEA - *N,N*-디이소프로필에틸아민

[1521] DMEDA - N,N'-디메틸에틸렌-1,2-디아민

[1522] DMF - *N,N*-디메틸포름아미드

[1523] DMSO - 디메틸설폭사이드

[1524] dppf - 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[1525] EDA - 에틸렌-1,2-디아민

[1526] FCC - 섬광 컬럼 크로마토그래피

[1527] HPLC - 고 성능 액체 크로마토그래피

[1528] IBX - 2-요오독시벤조산

[1529] LDA - 리튬 디이소프로필아미드

[1530] LiHMDS - 리튬 헥사메틸디실라잔

[1531] NBS - *N*-브로모석신이미드

[1532] NMR - 핵 자기 공명 분광법

[1533] PCC - 피리디늄 클로로크로메이트

[1534] PG - 보호 그룹

[1535] RuPhos - 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐

[1536] SEMCl - 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드

[1537] SFC - 초임계 액체 크로마토그래피

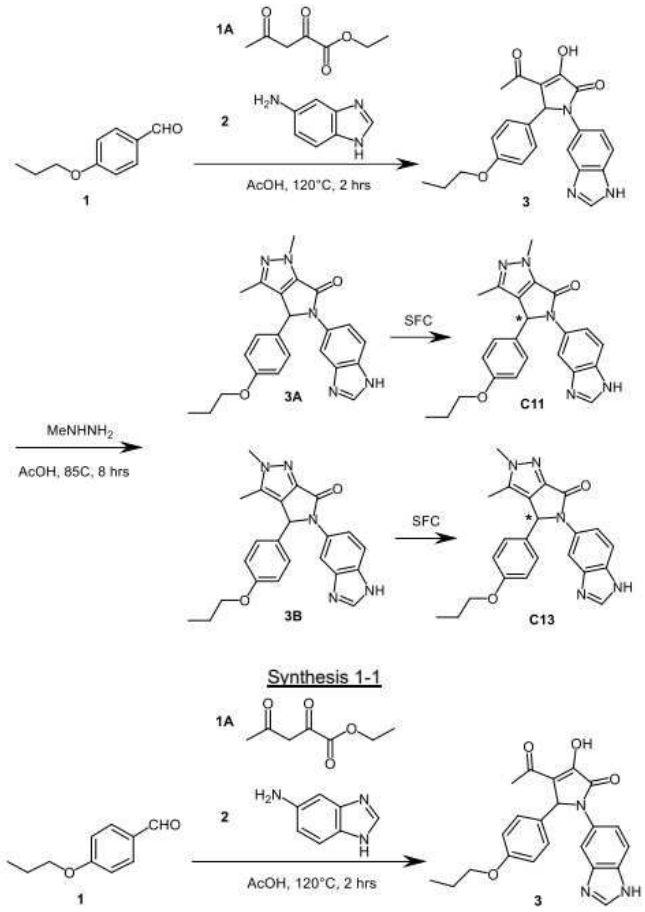
[1538] TFA - 트리플루오로아세트산

[1539] THF - 테트라하이드로푸란

[1540] XantPhos - 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[1541] XPhos - 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[1542] 반응식 1

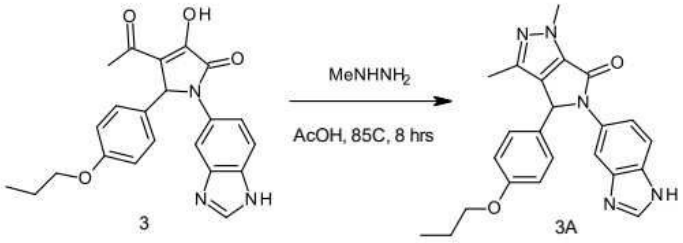
[1543] 

[1544] AcOH(5 mL) 중 화합물 **1**(0.500 g, 3.05 mmol, 481 μL, 1.00 **eq**)의 용액에 화합물 **2**(405 mg, 3.05 mmol, 1.00 **eq**) 및 에틸 화합물 **1A**(481 mg, 3.05 mmol, 429 μL, 1.00 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량이 검출되었음을 나타내었다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하였다. 화합물 **3**(320 mg, 817 μmol, 26.9% 수율)을 고체로서 수득하고 추가의 정제없이 사용하였다.

[1545] LCMS: RT = 0.955 min, m/z = 392 $(M+1)^+$.

[1546] 합성 1-2

[1547] **(FRPPO-002)**



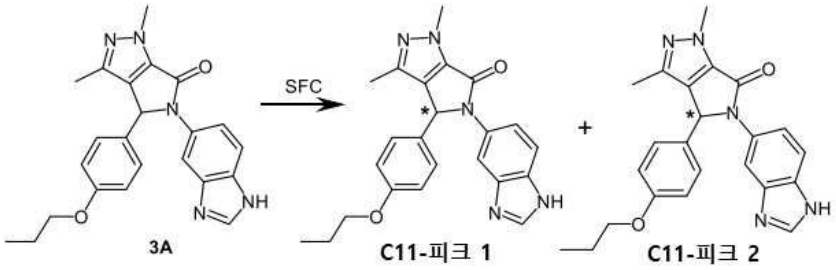
[1548]

[1549] AcOH(5 mL) 중 화합물 **3**(0.320 g, 817 μmol, 1.00 **eq**)의 용액에 메틸하이드라진(0.180 g, 1.56 mmol, 205 μL, 1.91 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. TLC(에틸 아세테이트)는 2개의 중요한 점(spot)을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음 EtOAc(20 mL)로 희석시켰다. 수득되는 용액을 포화된 $NaHCO_3$ 용액(20 mL x 2) 및 포화된 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조-TLC(SiO_2, 에틸 아세테이트)로 정제하고 Rf = 0.45인 점을 단리하였다. 화합물 **3A**(0.150 g, 366 μmol, 44.8% 수율, 98.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. 피라졸 레지오이성체의 동일성은 1D- 및 2D-^{1}H NMR로 확인하였다.

[1550] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 3H), 6.74-6.64 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 2H), 0.98 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

[1551] 합성 1-3

[1552] **(FRPPO-002A) / (FRPPO-002B)**



[1553]

[1554] 화합물 **3A**(150 mg, 366 μmol, 1.00 **eq**)를 키랄 SFC(컬럼 DAICEL CHIRALPAK AD 250 x 30 mm, 10 μm; 이동 상 A - 초임계 CO_2, B - iPrOH(0.1% NH_4OH); 등전점 30% B, 10 min) 상에서 다수 주입으로 정제하였다.

[1555] **C11-피크(Peak) 1** (RT = 4.7 min, 39.5 mg, 98.5 μmol, 53.8% 수율, 100% 순도)를 담황색 고체로서 수득하고, 이를 ^{1}H NMR, LCMS, 및 SFC로 확인하였다.

[1556] LCMS: RT = 2.38 min, m/z = 402 $(M+1)^+$.

[1557] 키랄 SFC: RT = 1.724 min.

[1558] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.06-0.97 (m, 3H).

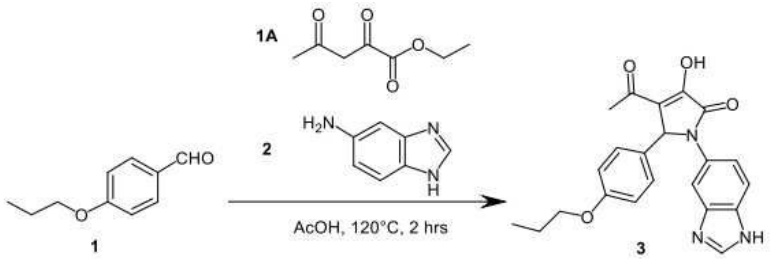
[1559] **C11-피크 2** (RT = 8.4 min, 39.8 mg, 99.2 μmol, 54.2% 수율, 100% 순도)를 담황색 고체로서 수득하고, 이를 ^{1}H NMR, LCMS, 및 SFC로 확인하였다.

[1560] LCMS: RT = 2.34 min, m/z = 402 $(M+1)^+$.

[1561] 키랄 SFC: RT = 1.946 min.

[1562] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 7.81 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.87-3.77 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.77 - 1.72 (m, 2H), 1.06-0.97 (m, 3H).

[1563] 합성 2-1

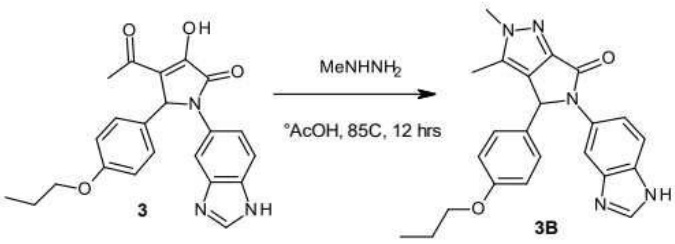
[1564] 

[1565] AcOH(5 mL) 중 화합물 **1A**(481 mg, 3.05 mmol, 429 μL, 1.00 **eq**), 화합물 **1**(0.500 g, 3.05 mmol, 480 μL, 1.00 **eq**) 및 화합물 **2**(405 mg, 3.05 mmol, 1.00 **eq**)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징(purging)한 다음 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LCMS는 목적한 질량이 존재하였음을 나타내었다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하였다. 화합물 **3**(250 mg, 638 μmol, 20.9% 수율)을 고체로서 수득하고 추가의 정제없이 사용하였다.

[1566] LCMS: RT = 0.787 min, m/z = 392 $(M+1)^+$.

[1567] 합성 2-2

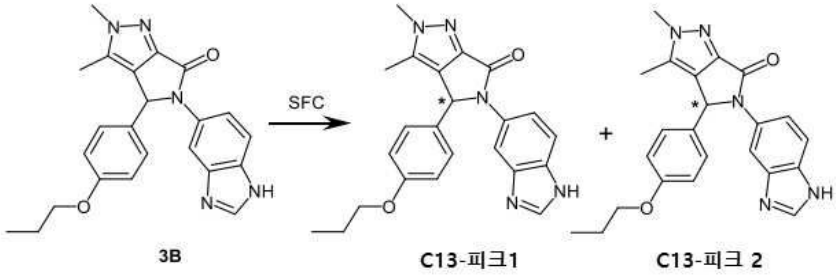
[1568] **(FRPPO-001)**

[1569] 

[1570] AcOH(5 mL) 중 화합물 **3**(0.200 g, 511 μmol, 1.00 **eq**)의 용액에 메틸하이드라진(0.210 g, 4.56 mmol, 240 μL, 8.92 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(에틸 아세테이트)는 2개의 중요한 점을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음 EtOAc(20 mL)로 희석시켰다. 수득되는 용액을 포화된 $NaHCO_3$ 용액(20 mL x 2) 및 포화된 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 잔사로 농축시키고 이를 제조-TLC(SiO_2, 에틸 아세테이트)로 정제하고 Rf = 0.20인 점을 단리하였다. 화합물 **3B**(90 mg, 221 μmol, 43.4% 수율, 98.9% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. 피라졸 레지오이성체의 동일성은 1D- 및 2D-^{1}H NMR로 확인하였다.

[1571] 합성 2-3

[1572] (FRPPO-001A) / (FRPPO-001B)



[1573]

[1574] 화합물 **3B**(90 mg, 224 μmol, 1.00 **eq**)를 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 키랄 SFC(컬럼 DAICEL CHIRALPAK AD 250 x 30 mm,10 μm; 이동 상 A - 초임계 CO_2, B - MeOH (0.1% NH_4OH); 등전점 40% B, 7 min) 상에서 다수 주입에 의해 정제하였다.

[1575] **C13-피크 1**(RT = 3.0 min, 34.3 mg, 85.4 μmol, 76.13% 수율, 100% 순도) 담황색 고체로서 수득하고, 이를 ^{1}H NMR, LCMS, 및 SFC로 확인하였다.

[1576] LCMS: RT = 1.79 min, m/z = 402 $(M+1)^+$.

[1577] 키랄 SFC: RT = 1.445 min.

[1578] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD: δ 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.80 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 3H).

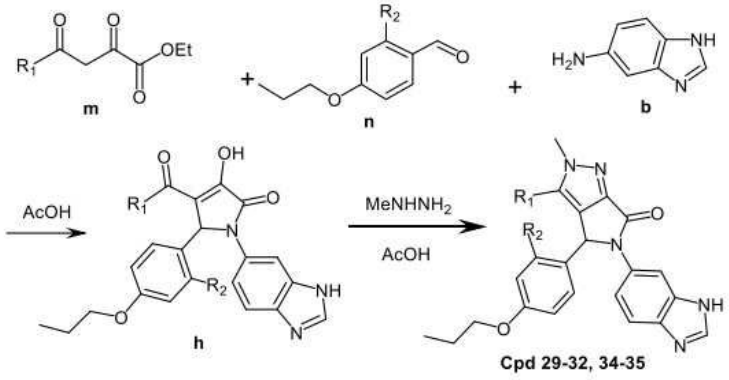
[1579] **C13-피크 2** (RT = 4.1 min, 27.2 mg, 67.7 μmol, 60.4% 수율, 100% 순도)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 ^{1}H NMR, LCMS, 및 SFC로 확인하였다.

[1580] LCMS: RT = 1.77 min, m/z = 402 $(M+1)^+$.

[1581] 키랄 SFC: RT = 1.693 min.

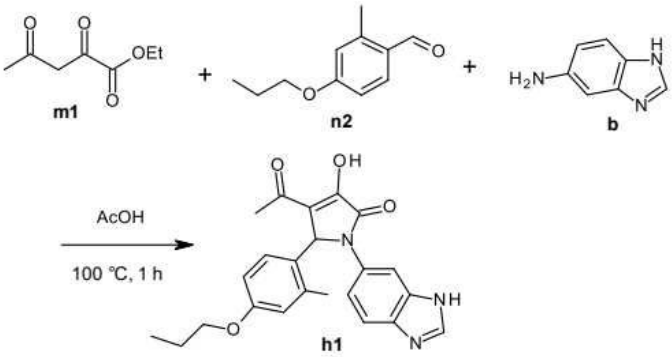
[1582] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD: δ 8.13 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 3H).

[1583] 반응식 2



[1584]

[1585] 합성 3-1



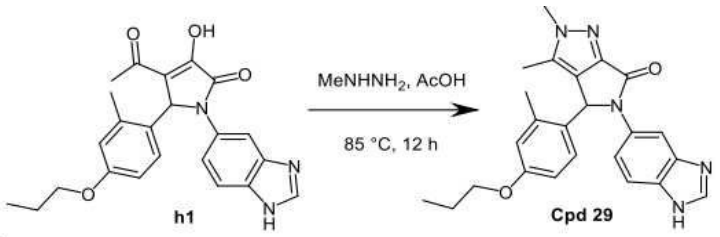
[1586]

[1587] AcOH(5 mL) 중 화합물 **n2**(669 mg, 3.76 mmol, 1.00 *eq*), 화합물 **m1**(594 mg, 3.76 mmol, 530 µL, 1.00 *eq*) 및 화합물 **b**(500 mg, 3.76 mmol, 1.00 *eq*)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 생성물 질량을 검출하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물(crude product)을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **h1**(200 mg, 493 µmol, 13.1% 수율)을 흑갈색 고체로 수득하고 추가의 정제없이 사용하였다.

[1588] LCMS: RT = 0.802 min, m/z = 406.1 $(M+1)^+$.

[1589] 합성 3-2

[1590] **(FRPPO-003)**



[1591]

[1592] AcOH(10 mL) 중 화합물 **h1**(250 mg, 617 µmol, 1.00 *eq*)의 용액에 메틸하이드라진(710 mg, 6.17 mmol, 812 µL, 10.0 *eq*)을 가하고 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 50 mm, 10 µm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 25-55% B, 11.5 min)로 정제하여 **화합물(Cpd) 29**(9.45 mg, 22.70 µmol, 3.68% 수율, 99.8% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

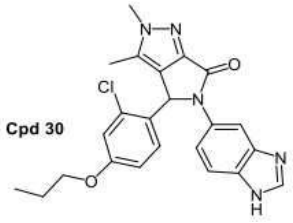
[1593] LCMS: RT = 0.925 min, m/z = 416.4 $(M+1)^+$.

[1594] HPLC: RT = 2.113 min.

[1595] ^1H NMR: 400 MHz MeOD: δ 8.14 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.23-7.22 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 3H).

[1596] 합성 3-3

[1597] (FRPPO-004)



[1598]

[1599] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 30**(20.1 mg, 45.6 μmol, 8.4% 수율, 99% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

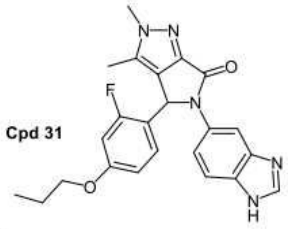
[1600] LCMS: RT = 0.951 min, m/z = 436.3 $(M+1)^+$.

[1601] HPLC: RT = 2.214 min.

[1602] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD: δ 8.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.74-6.73 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84-3.81 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 3H).

[1603] 합성 3-4

[1604] (FRPPO-005)



[1605]

[1606] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 31**(17.09 mg, 38.7 μmol, 26% 수율, 95% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

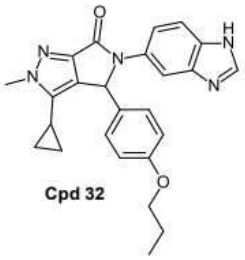
[1607] LCMS: RT = 0.812 min, m/z = 420.3 $(M+1)^+$.

[1608] HPLC: RT = 1.698 min.

[1609] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD: δ 8.16 (s, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.56-7.54 (d, J = 8.00, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 3H).

[1610] 합성 3-5

[1611] (FRPPO-006)



[1612]

[1613] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 32**(37.8 mg, 85.3 μmol, 7.1% 수율, 96.4% 순도)를 담황색 고체로서 수득하였다.

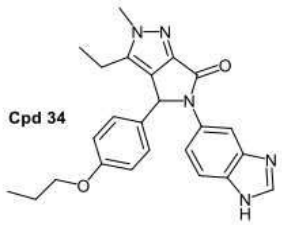
[1614] LCMS: RT = 0.918 min, m/z = 428.3 $(M+1)^+$.

[1615] HPLC: RT = 2.207 min.

[1616] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOH: δ 12.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63-7.38 (m, 3H), 7.27-7.06 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 0.92-0.90 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 1H), 0.68-0.67 (m, 1H), 0.46-0.45 (m, 1H), 0.24-0.22 (m, 1H).

[1617] 합성 3-6

[1618] **(FRPPO-007)**

[1619] 

[1620] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 34**(11.98 mg, 28.80 μmol, 2.2% 수율, 99.9% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

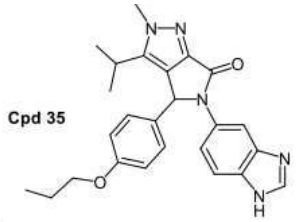
[1621] LCMS: RT = 0.914 min, m/z = 416.3 $(M+1)^+$.

[1622] HPLC: RT = 2.173 min.

[1623] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD: δ 8.13 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 6H).

[1624] 합성 3-7

[1625] **(FRPPO-008)**

[1626] 

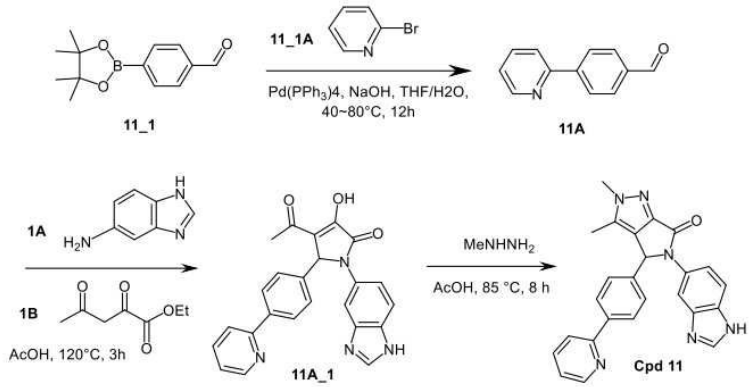
[1627] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 35**(8.06 mg, 18.4 μmol, 3.9% 수율, 97.9% 순도)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1628] LCMS: RT = 0.958 min, m/z = 430.3 $(M+1)^+$.

[1629] HPLC: RT = 2.273 min.

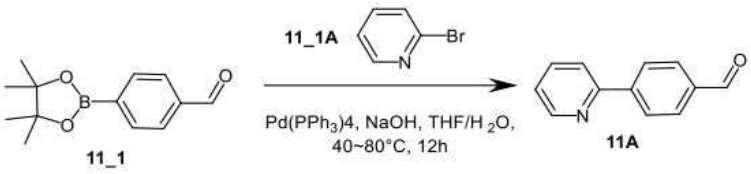
[1630] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD: δ 12.39 (s, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.75-6.73 (d, J = 8.00, 2H), 6.35-6.33 (d, J = 8.00, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 3H), 0.91-0.87 (m, 3H), 0.62-0.60 (d, J = 8.00, 3H).

[1631] 반응식 3



[1632]

[1633] 합성 4-1



[1634]

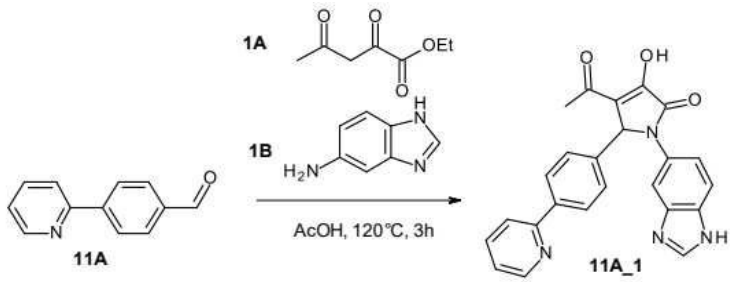
[1635] 디옥산(13 mL) 중 화합물 **11_1**(3.00 g, 12.9 mmol, 1.50 *eq*), 화합물 **11_1A**(1.36 g, 8.62 mmol, 820 μL, 1.00 *eq*), $Pd(PPh_3)_4$(498 mg, 431 μmol, 0.05 *eq*), Na_2CO_3(2M, 12.9 mL, 3.00 *eq*)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징시킨 다음, 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타내었고, 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 물(20 mL)과 에틸 아세테이트(20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 에틸 아세테이트(10 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 9/1 내지 3/1, 생성물 R_f = 0.60)로 정제하여 화합물 **11A**(1.10 g, 5.88 mmol, 68% 수율, 98.0% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1636] LCMS: 생성물 RT = 0.68 min, m/z = 184.0 $(M+1)^+$.

[1637] HPLC: RT = 1.79 min, 98.8% 순도.

[1638] ^1H NMR: $CDCl_3$, 400 MHz: δ 10.1 (s,1H), 8.76 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* =8.40 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 3.20 Hz, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H).

[1639] 합성 4-2



[1640]

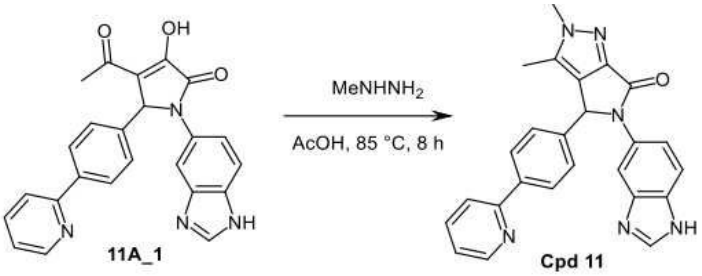
[1641] AcOH(5 mL) 중 **11A**(500 mg, 2.70 mmol, 1.00 **eq**), **1B**(457 mg, 2.70 mmol, 1.00 **eq**, HCl) 및 **1A**(426 mg, 2.70 mmol, 381 μL, 1.00 **eq**)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 **11A**가 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. 반응물을 진공하에 농축시키고 잔사를 HPLC(이동상(0.1% 포름산) A - 물, B - MeOH; 구배 20-40% B)로 정제하여 **11A_1** (750 mg, 1.44 mmol, 53% 수율, 78.8%

순도)을 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1642] LCMS: 생성물 RT = 0.24 min, m/z = 411.0 $(M+1)^+$.

[1643] 합성 4-3

[1644] **(FRPPO-014)**



[1645]

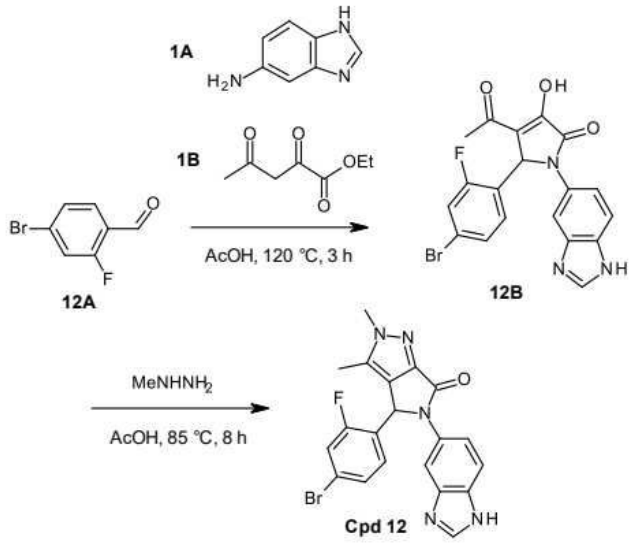
[1646] AcOH(5 mL) 중 **11A_1**(430 mg, 826 μmol, 1.00 **eq**)의 혼합물에 메틸하이드라진(200 mg, 1.74 mmol, 229 μL, 2.10 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 **11A_1**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 2개의 주요 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 제조 HPLC(컬럼 Xtimate C18 150 × 25mm, 5 μm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 24-54% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 11**(81.5 mg, 194 μmol, 24% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1647] LCMS: 생성물 RT = 0.85 min, m/z = 421.3 $(M+1)^+$.

[1648] HPLC: RT = 1.81 min, 95.9% 순도.

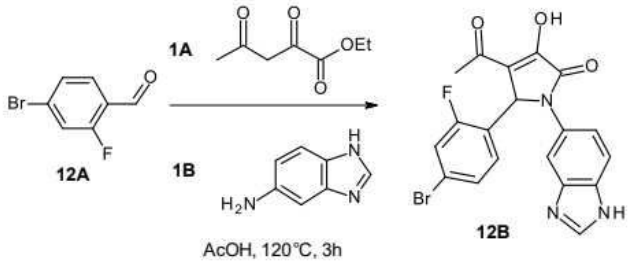
[1649] ^{1}H NMR: $CDCl_3$, 400 MHz: δ 8.64 (d, J = 4.40 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H) 7.86 (d, J = 8.00 Hz, 2 H), 7.73 (m, 2 H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.53 - 7.48 (m, 1 H), 7.30 - 7.28 (m, 3 H), 7.22 (t, J = 5.20 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H).

[1650] 반응식 4



[1651]

[1652] 합성 5-1

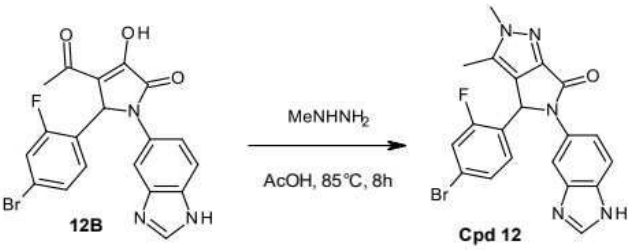
[1653] 

[1654] AcOH(5 mL) 중 **12A**(500 mg, 2.46 mmol, 1.00 *eq*), **1B**(418 mg, 2.46 mmol, 1.00 *eq*, HCl) 및 **1A**(389 mg, 2.46 mmol, 348 μL, 1.00 *eq*)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 **12A**가 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 MeCN(5 mL) 내로 부었다. 혼합물을 여과하고 여과기 케이크(filter cake)를 MeCN(2.5 mL x 2)으로 세척하였다. 잔사를 감압하에 건조시켜 **12B**(500 mg, 조 물질)을 암갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1655] LCMS: 생성물 RT = 0.61 min, m/z = 430.0 $(M+1)^+$.

[1656] 합성 5-2

[1657] **(FRPPO-015)**

[1658] 

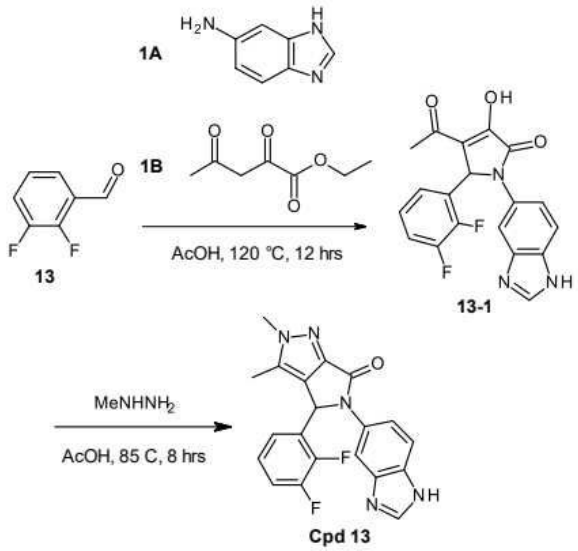
[1659] AcOH(5 mL) 중 **12B**(480 mg, 982 μmol, 1.00 **eq**)의 혼합물에 메틸하이드라진(410 mg, 3.56 mmol, 469 μL, 3.63 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크를 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Synergi Max RP 150 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 15-45% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 12**(126 mg, 133 μmol, 14% 수율, 51.5% 순도)를 갈색 고체로서 수득하였다. 생성물을 제조 HPLC(컬럼 Xtimate C18 150 × 25mm, 5 um; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 25-55% B, 10min)로 정제하여 **화합물 12**(19.8 mg, 44.2 μmol, 15.4% 수율, 97.9% 순도)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1660] LCMS: 생성물 RT = 0.88 min, m/z = 440.2 $(M+1)^+$.

[1661] HPLC: RT = 1.72 min, 98.0% 순도.

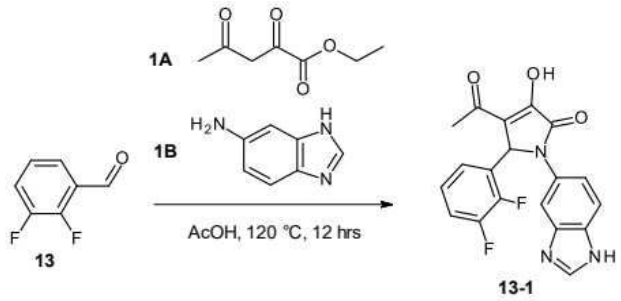
[1662] ^1H NMR: DMSO, 400 MHz: δ 12.5 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.49 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 7.29 - 7.21 (m, 3 H), 6.62 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H).

[1663] 반응식 5



[1664]

[1665] 합성 6-1



[1666]

[1667] AcOH(20.0 mL) 중 화합물 **13**(1.00 g, 7.04 mmol, 769 μL, 1.00 **eq**)의 용액에 화합물 **1B**(HCl 염, 937 mg, 7.04 mmol, 1.00 **eq**) 및 화합물 **1A**(1.11 g, 7.04 mmol, 994 μL, 1 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 용액을 물(80.0 mL) 내로 붓고 여과하였다. 이후에, 잔사를 MeCN(20.0 mL x 3)으로 세척하고 수집하여 화합물 **13-1**(1.75 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

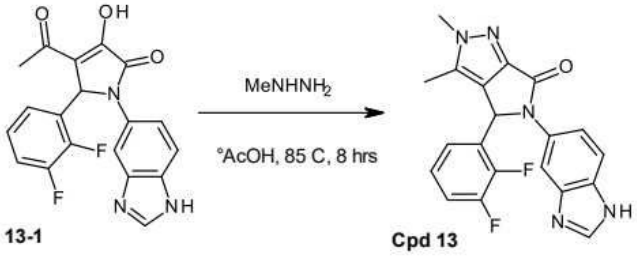
[1668] ^{1}H NMR: DMSO-d_6 400 MHz: δ 8.33 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, J = 4 Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

[1669] LCMS: RT = 0.882 min, m/z = 370 $(M+1)^+$.

[1670] HPLC: 순도: 83.2%.

[1671] 합성 6-2

[1672] **(FRPPO-012)**



[1673]

[1674] AcOH(5.00 mL) 중 화합물 **13-1**(0.50 g, 1.35 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 메틸하이드라진(0.39 g, 3.39 mmol, 446

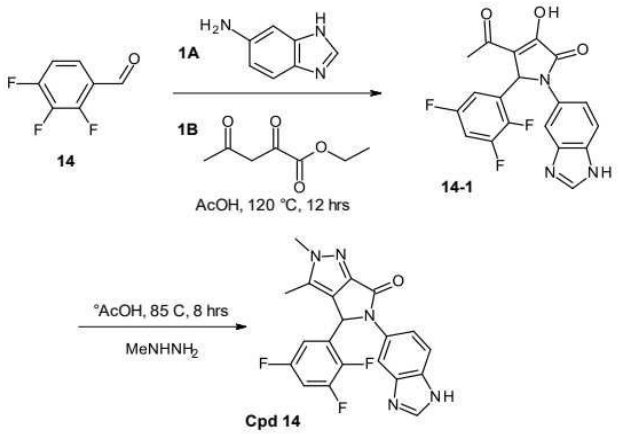
μL, 40.0% 순도, 2.50 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Luna C18 200 x 40 mm, 10 μm; 이동 상(0.1% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 7-37% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 13**(101 mg, 237 μmol, 18% 수율, FA)을 갈색 고체(101 mg, 237 μmol, 17.5% 수율, FA)로서 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 50 mm,10 um; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 12-42% B, 11.5 min)로 재정제하여 **화합물 13**(11.9 mg, 31.4 μmol, 13% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1675] LCMS: RT = 0.894 min, m/z = 380 $(M+1)^+$.

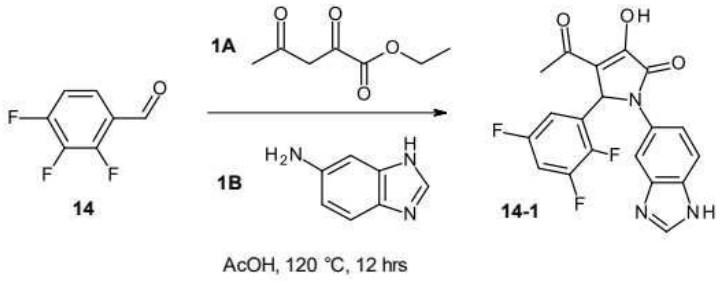
[1676] HPLC: 순도: 99.2%.

[1677] ^{1}H NMR: MeOD 400 MHz: δ 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.57 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.16-6.95 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[1678] 반응식 6

[1679] 

[1680] 합성 7-1

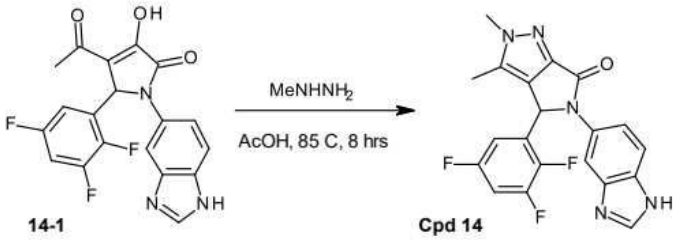
[1681] 

[1682] AcOH(20.0 mL) 중 화합물 **14**(1.00 g, 6.25 mmol, 709 μL, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1B**(832 mg, 4.90 mmol, 0.79 *eq*, HCl) 및 화합물 **1A**(988 mg, 6.25 mmol, 882 μL, 1.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 용액을 물(80 mL)에 붓고 여과하였다. 이후에, 잔사를 MeCN(20 mL x 3)으로 세척하고 수집하여 화합물 **14-1**(1.40 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1683] LCMS: RT = 0.877 min, m/z = 388 $(M+1)^+$.

[1684] 합성 7-2

[1685] (FRPPO-013)



[1686]

[1687] AcOH(5.00 mL) 중 화합물 **14-1**(0.50 g, 1.29 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 메틸하이드라진(340 mg, 2.95 mmol, 389 µL, 40.0% 순도, 2.29 **eq**)을 가하였다. 혼합물 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 용액을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Synergi Max RP 150 x 50 mm, 10 µm; 이동 상(0.26% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 10-40% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 14**(102 mg, 228 µmol, 17.6% 수율, 99.9% 순도, FA)를 황색 고체로서 수득하였다.

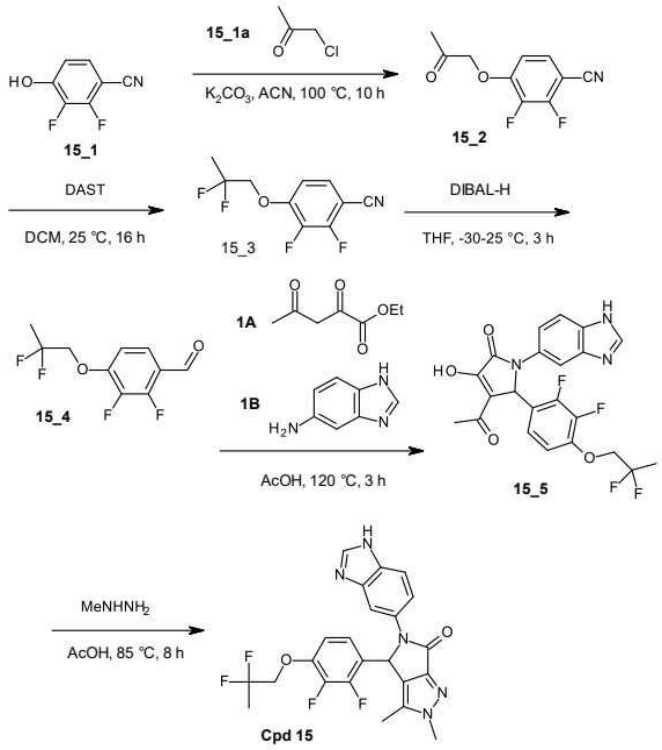
[1688] **화합물 14**(102 mg, 228 µmol, 17.6% 수율, 99.9% 순도, FA)를 제조 HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 50 mm,10 µm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 15-45% B, 11.5 min)로 정제하여 **화합물 14**(38.5 mg, 96.9 µmol, 42.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1689] LCMS: RT = 0.900 min, m/z = 398 $(M+1)^+$.

[1690] HPLC: 순도: 97.6%.

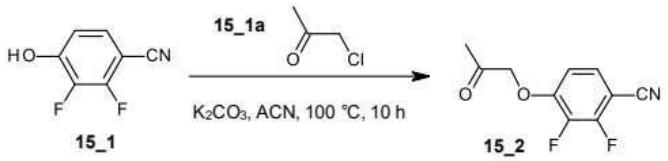
[1691] ^{1}H NMR: MeOD 400 MHz: δ 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[1692] 반응식 7



[1693]

[1694] 합성 8-1



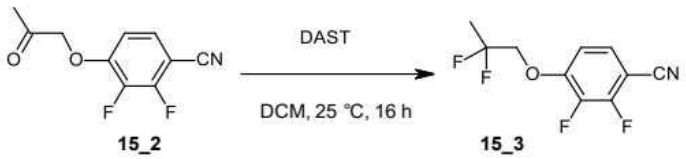
[1695]

[1696] ACN(25 mL) 중 화합물 **15_1**, 화합물 **15_1a** 및 K_2CO_3(8.91 g, 64.5 mmol, 2.00 *eq*)의 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 케이크를 에틸 아세테이트(40 mL x 3)로 세척한 다음, 여액을 물(50 mL)에 가한 다음, 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하고, 유기 층과 합하고 Na_2SO_4로 건조시킨 다음 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 HPLC(HCl 조건)로 정제하여 화합물 **15_2** (2.28 g, 9.58 mmol, 29.7% 수율, 88.7% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1697] LCMS: RT = 0.68 min, m/z = 212.1 $(M+H)^+$.

[1698] ^{1}H NMR: $CDCl_3$, 400MHz: δ 7.37-7.32 (m, 1H), 6.76-6.47 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

[1699] 합성 8-2



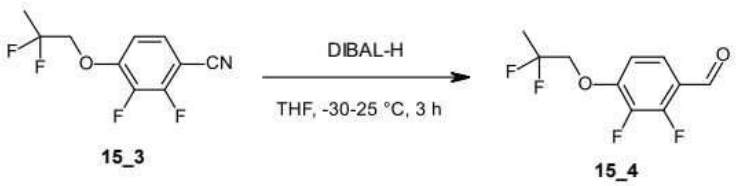
[1700]

[1701] DCM(10 mL) 중 화합물 **15_2**(2.00 g, 9.47 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 DAST(3.06 g, 19.0 mmol, 2.51 mL, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1)는 물질이 완전히 소비되었음을 나타내었고 하나의 새로운 점이 형성되었다. 혼합물을 빙수(30 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하고 농축시켜 화합물 **15_3**(2.10 g, 9.01 mmol, 95.1% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1702] ^{1}H NMR: $CDCl_3$, 400 MHz: δ 7.39-7.34 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.79 (t, *J* = 12.0 Hz, 3H).

[1703] FNMR: $CDCl_3$, 400 MHz: δ -154.5, -129.1, -98.1.

[1704] 합성 8-3



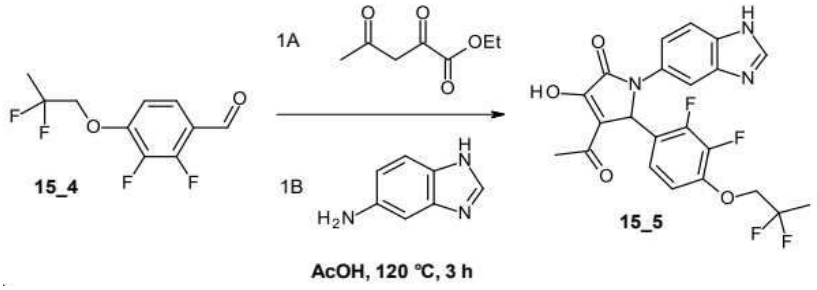
[1705]

[1706] DIBAL-H(1 M, 17.1 mL, 2.00 *eq*)를 THF(40 mL) 중 화합물 **15_3** (2.00 g, 8.58 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 -30℃에서 적가 방식으로 가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1, 출발 물질 R_f = 0.45; 생성물 R_f = 0.50)는 출발 물질이 소비되었음을 나타내었고 LCMS는 목적한 질량을 나타내었다. 반응 혼합물을 NH_4Cl(12.00 mL)로 10℃에서 퀀칭(quenching)시키고 Na_2SO_4(12.00 g)를 가하였다. 혼합물을 10℃에서 5분 동안 교반하고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 0:1)로 정제하고 감압하에 농축시켜 화합물 **15_4**를 황색 액체로서 수득하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1, R_f = 0.50).

[1707] LCMS (조 물질): RT = 0.91 min, m/z = 236.9 $(M+H)^+$.

[1708] ^{1}H NMR: $CDCl_3$, 400 MHz: δ 10.36 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 1.82 (t, *J* = 18.8 Hz, 3 H).

[1709] 합성 8-4

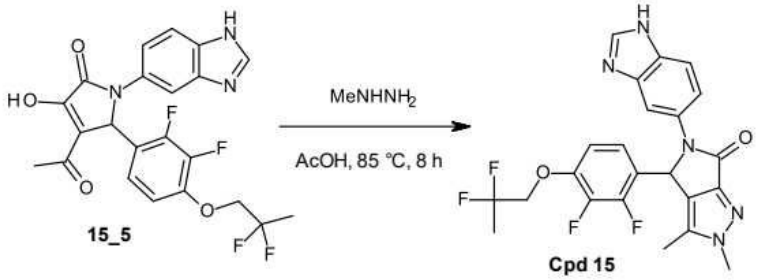
[1710] 

[1711] AcOH(2.50 mL) 중 화합물 **15_4**(500.0 mg, 2.12 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1B**(282 mg, 2.12 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **1A**(335 mg, 2.12 mmol, 299 µL, 1.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량을 나타내었다. 혼합물을 축합시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **15_5**(210.0 mg, 453.2 µmol, 21.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1712] LCMS (조 물질): 생성물: RT = 0.64 min, m/z = 464.1 $(M+H)^+$.

[1713] 합성 8-5

[1714] **(FRPPO-019)**

[1715] 

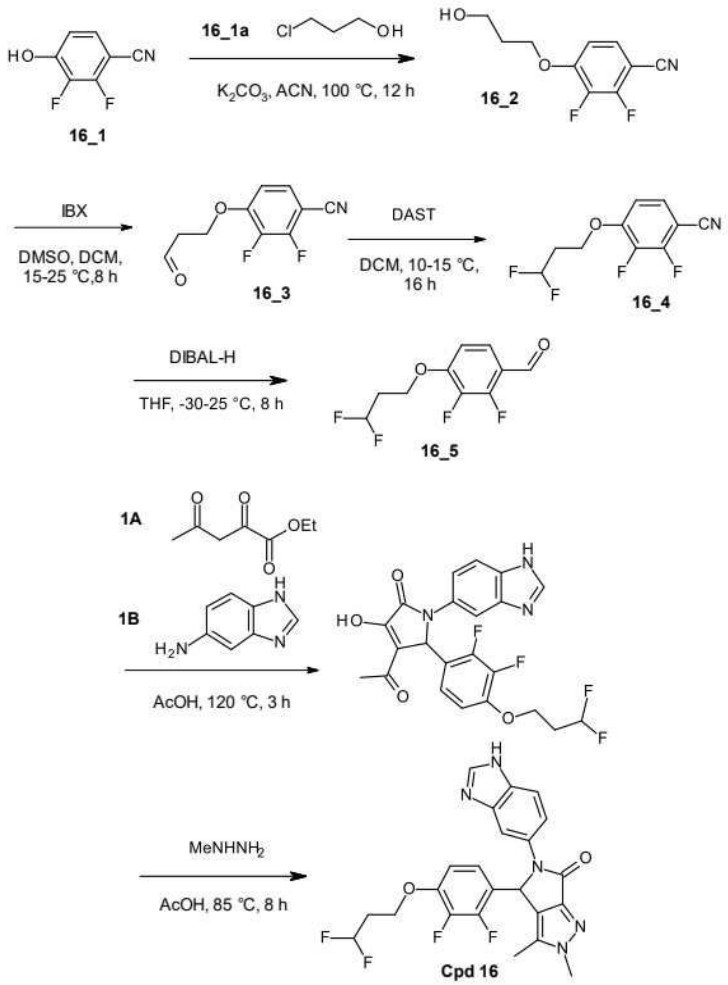
[1716] AcOH(2.50 mL) 중 화합물 **15_5**(210 mg, 453 µmol, 1.00 *eq*)의 용액에 메틸하이드라진(140 mg, 3.04 mmol, 160 µL, 6.71 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 제조 HPLC HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 50 mm,10 µm; 이동 상 (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 22-52% B, 10 min)로 정제하고 동결건조시켜 생성물 **화합물 15**(12.95 mg, 27.2 µmol, 6.0% 수율, 99.4% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1717] LCMS: 생성물: RT = 0.65 min, m/z = 474.1 $(M+H)^+$.

[1718] HPLC: 순도: 99.4%

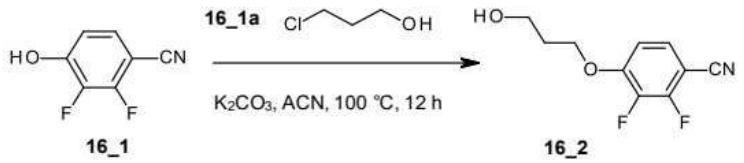
[1719] ^{1}H NMR: DMSO, 400MHz: δ 12.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.33 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.66 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H).

[1720] 반응식 8



[1721]

[1722] 합성 9-1



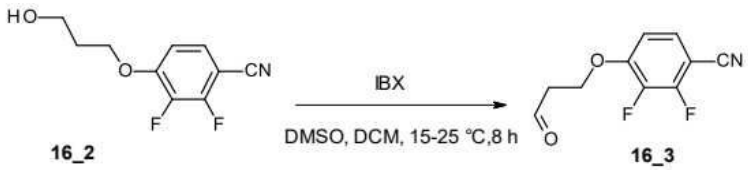
[1723]

[1724] ACN(25.0 mL) 중 화합물 **16_1**(5.00 g, 32.2 mmol, 1.00 *eq*), 화합물 **16_1a**(9.14 g, 96.7 mmol, 8.09 mL, 3.00 *eq*), K_2CO_3(8.91 g, 64.5 mmol, 2.00 *eq*) 및 KI(535 mg, 3.22 mmol, 0.10 *eq*)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량을 나타내었다. 반응 혼합물 여과한 다음, 여액을 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 역-상 HPLC(0.1% HCl H_2O/ACN)로 정제하여 화합물 **16_2**(3.65 g, 15.7 mmol, 48.6% 수율, 91.5% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1725] LCMS: RT = 0.65 min, m/z = 214.1 $(M+H)^+$.

[1726] ^1H NMR: $CDCl_3$, 400MHz: δ 7.36-7.31 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H).

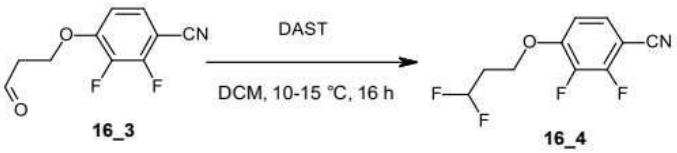
[1727] 합성 9-2

[1728] 

[1729] DCM(20.0 mL) 및 DMSO(20.0 mL) 중 화합물 **16_2**(3.00 g, 14.0 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 IBX(31.5 g, 112 mmol, 8.00 *eq*)를 15℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1, 출발 물질-R_f = 0.25, 생성물-R_f = 0.45)는 물질이 완전히 소비되었음을 나타내었고 새로운 점이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하고 DCM(50 mL)으로 세척하였다. 합한 여액을 물(100 x 2 mL) 및 포화된 티오황산나트륨 수용액(100 mL)을 세척하였다. 유기 용액을 포화된 NaCl(40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **16_3**(2.50 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1730] ^{1}H NMR: $CDCl_3$, 400MHz: δ 9.81 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 6.89 - 6.85 (m, 1 H), 4.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[1731] 합성 9-3

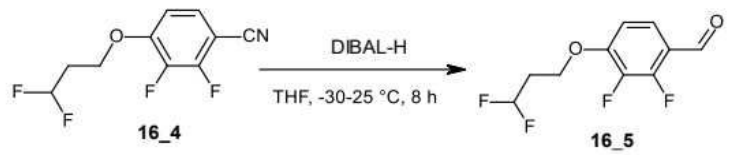
[1732] 

[1733] DCM(18.0 mL) 중 화합물 **16_3**(1.80 g, 8.52 mmol, 1.00 *eq*)의 용액을 DAST(3.29 g, 20.4 mmol, 2.70 mL, 2.40 *eq*) 용액에 10 내지 15℃에서 가하고 16시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1, 물질-R_f = 0.10, 생성물-R_f = 0.60)는 새로운 점이 형성되었음을 나타내었다. 용액 혼합물을 빙수(10.00 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 0:1)로 정제하고 감압하에 농축시켜 화합물 **16_4**(1.70 g, 7.29 mmol, 85.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1734] ^{1}H NMR: $CDCl_3$, 400MHz: δ 7.39-7.36 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.25-6.00 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H).

[1735] FNMR: $CDCl_3$, 400MHz: δ -155.3, -129.5, -118.4.

[1736] 합성 9-4

[1737] 

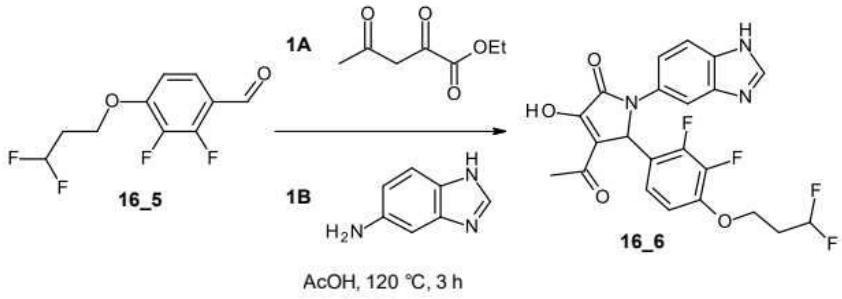
[1738] THF(25 mL) 중 DIBAL-H(1.00 M in THF, 9.44 mL, 2.00 *eq*)를 화합물 **16_4** (1.10 g, 4.72 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 -30℃에서 적가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1, 출발 물질-R_f = 0.64, 생성물-R_f = 0.68)는 남아있는 출발 물질을 나타내었고 새로운 점이 형성되었다. DIBAL-H(1.00 M in THF, 3.30 mL, 0.70 *eq*)를 혼합물에 -30℃에서 가하고, 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl(12. mL)로 퀀칭시키고 Na_2SO_4(12 g)를 가하고, 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하고, 여과하여, 여액을 제거하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/ACN)로 정제하고 감압하에 농축시켜 화합물 **16_5**(0.30 g, 1.07 mmol, 22.7% 수율, 84.2% 순도)를 황색 오일로서 수득

하였다.

[1739] LCMS: 생성물: RT = 0.85 min, m/z = 236.9 $(M+H)^+$.

[1740] ^{1}H NMR: $CDCl_3$, 400MHz: δ 10.21 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.26-5.97 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.85-2.40 (m, 2H).

[1741] 합성 9-5

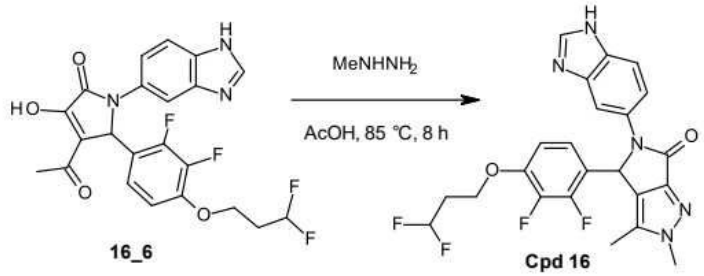
[1742] 

[1743] AcOH(1.00 mL) 중 화합물 **16_5**(200 mg, 846 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1B**(112 mg, 846 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **1A**(133 mg, 846 μmol, 119 μL, 1.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량을 나타내었다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Luna C18 200 x 40 mm, 10 μm; 이동 상(0.1% TFA) A - 물, B - ACN; 구배 13-43% B, 10 min)로 정제하여 화합물 **16_6**(150 mg, 323 μmol, 38.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1744] LCMS (조 물질): 생성물: RT = 0.74 min, m/z = 464.0 $(M+H)^+$.

[1745] 합성 9-6

[1746] **(FRPPO-026)**

[1747] 

[1748] AcOH(1.00 mL) 중 화합물 **16_6**(150.0 mg, 323.7 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 메틸하이드라진(50.00 mg, 1.09 mmol, 57.14 μL, 3.35 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. 목적한 질량이 LCMS로 검출되었다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Xtimate C18 150 × 25 mm, 5 μm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 23-53% B, 10 min)로 정제하고 동결건조시켜 **화합물 16**(15.46 mg, 32.30 μmol, 9.98% 수율, 98.9% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

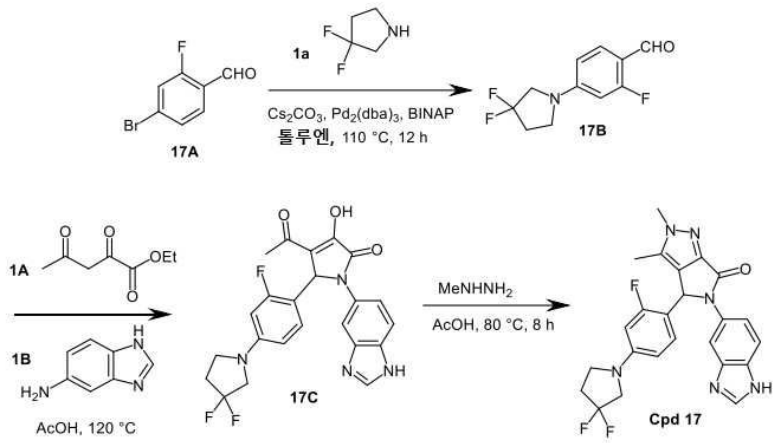
[1749] LCMS (조 물질): 생성물: RT = 0.85 min, m/z = 474.1 $(M+H)^+$.

[1750] LCMS: 생성물: RT = 0.62 min, m/z = 474.0 $(M+H)^+$.

[1751] HPLC: 순도 98.9%.

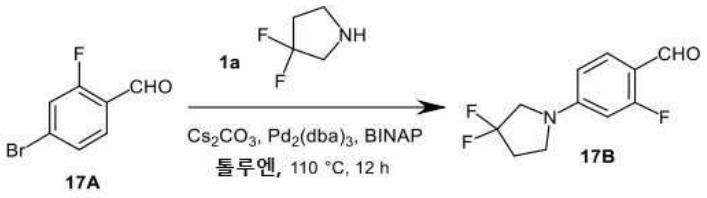
[1752] ^{1}H NMR: DMSO, 400 MHz: δ 12.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J_1 = 56.8 Hz, J_2 = 36.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J_1 = 33.2 Hz, J_2 = 30.4 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.59-6.00 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

[1753] 반응식 9



[1754]

[1755] 합성 10-1



[1756]

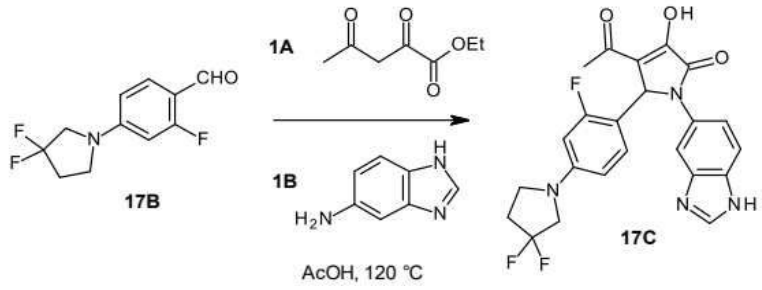
[1757] 톨루엔(10 mL) Cs_2CO_3(5.90 g, 18.1 mmol, 4.00 *eq.*) 중 화합물 **17A**(1.00 g, 4.52 mmol, 1.00 *eq.*) 및 화합물 **1a**(820 mg, 5.43 mmol, 1.20 *eq.*, HCl)의 혼합물에 BINAP(563 mg, 904 μmol, 0.20 *eq.*) 및 $Pd_2(dba)_3$(414 mg, 452 μmol, 0.10 *eq.*)를 N_2 하에 한번에 가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 화합물 **17A**가 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 여과한 다음 물(50 mL)을 가하고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:0 내지 0:1, TLC, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0.40)로 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Synergi Max RP 150 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 28-58% B, 10 min)로 정제하였다. 화합물 **17B**(250 mg, 1.03 mmol, 22.7% 수율, 97.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1758] LCMS: RT = 0.856 min, m/z = 237.2 $(M+1)^+$.

[1759] HPLC: 순도 = 97.0%.

[1760] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 10.12 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 3.79 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H).

[1761] 합성 10-2



[1762]

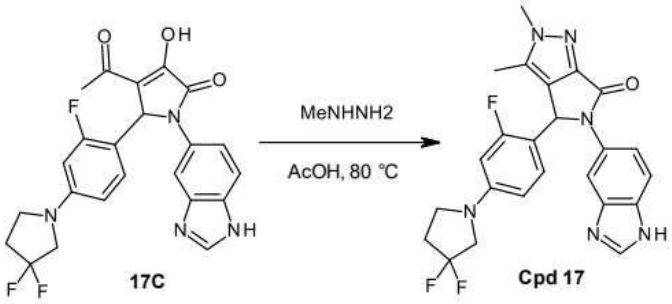
[1763] AcOH(3.0 mL) 중 화합물 **17B**(0.20 g, 872 μmol, 1.00 **eq.**)의 용액에 **1B**(148 mg, 872 μmol, 1.00 **eq.**, HCl) 및 **1A**(138 mg, 872 μmol, 123 μL, 1.00 **eq.**)를 가하고 혼합물을 120℃까지 가열하고 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, 반응물 R_f = 0.5)는 화합물 **17B**가 완전히 소비되었음을 나타내었고 LCMS 목적한 질량을 나타내었다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Synergi Max RP 150 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 13-43% B, 11 min)로 정제하여 화합물 **17C**(0.08 g, 76.6 μmol, 8.79% 수율, 43.7% 순도)를 암갈색 고체로서 수득하였다.

[1764] LCMS: RT = 0.855 min, m/z = 392 $(M+1)^+$.

[1765] HPLC: RT = 0.955 min, 11.2% 순도.

[1766] 합성 10-3

[1767] **(FRPPO-028A) (FRPPO-028B) (FRPPO-028C)**

[1768] 

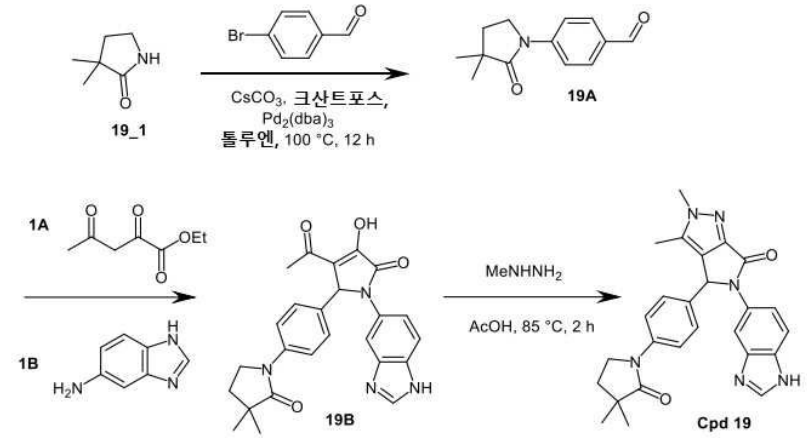
[1769] AcOH(1.00 mL) 중 화합물 **17C**(0.08 g, 175 μmol, 1.00 **eq**)의 용액에, AcOH (1.00 mL), 메틸하이드라진(0.31 g, 6.73 mmol, 354 μL, 38.4 **eq**)을 가하고 혼합물을 85℃까지 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃까지 냉각시키고 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Kromasil 150 x 25mm, 10 μm; 이동 상(0.1% TFA) A - 물, B - ACN; 구배 25-55% B, 10 min)로 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 제조 HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 50 mm,10 μm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 20-50% B, 10 min)로 재정제하여 **화합물 17**(0.01 g, 15.8 μmol, 9.02% 수율, 73.8% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다. **화합물 17**을 HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 50 mm,10 μm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 22-52% B, 11.5 min)로 다시 정제하여 **화합물 17**(0.17 mg, 0.36 μmol, 1.70% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1770] LCMS: RT =0.860 min, m/z = 467.3 $(M+1)^+$.

[1771] HPLC: RT = 2.446 min, 100% 순도.

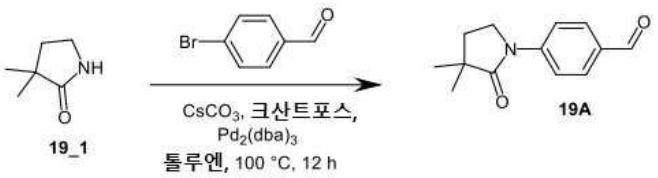
[1772] ^{1}H NMR: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 7.94 - 7.97 (m, 1 H) 7.68 - 7.85 (m, 1 H) 7.43 - 7.59 (m, 1 H) 7.13 - 7.22 (m, 1 H) 6.81 - 6.89 (m, 1 H) 6.31 - 6.34 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 6.09 - 6.12 (m, 1 H) 3.92 - 3.94 (s, 3 H) 3.51 - 3.60 (m, 2 H) 3.39 - 3.44 (m, 2 H) 2.36 - 2.49 (m, 2 H) 2.16 - 2.19 (s, 3 H).

[1773] 반응식 10



[1774]

[1775] 합성 11-1



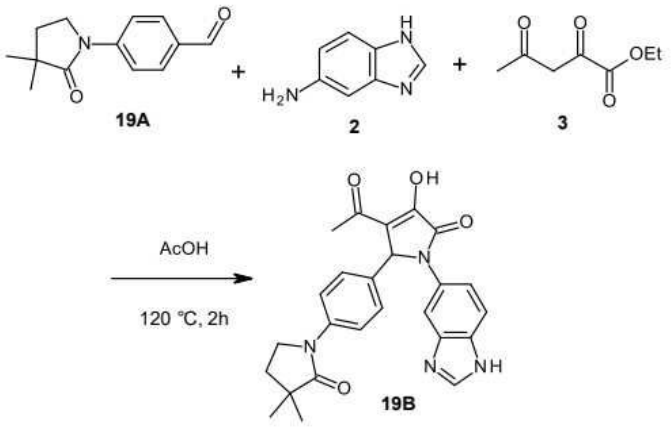
[1776]

[1777] 톨루엔(5 mL) 중 화합물 **1**(500 mg, 2.57 mmol, 1.00 **eq**), 화합물 **19**(348 mg, 3.08 mmol, 1.20 **eq**), $Pd_2(dba)_3$(117 mg, 128 μmol, 0.05 **eq**), 크산트포스(148 mg, 256 μmol, 0.10 **eq**) 및 Cs_2CO_3(2.51 g, 7.70 mmol, 3.00 **eq**)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LCMS는 화합물 **1**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)는 화합물 **1**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 2개의 새로운 점이 형성되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 톨루엔을 제거하였다. 조 생성물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO; 20 g SepaFlash Silica Flash Column, 0-20% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 15 mL/min의 용출제)로 정제하였다. 화합물 **19A**(500 mg, 2.17 mmol, 84.4% 수율, 94.1% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1778] LCMS:RT = 0.686 min, m/z = 218.1 $(M+H)^+$.

[1779] ^1H NMR: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 9.96 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 4H), 3.87-3.78 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H), 2.11-2.00 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 1.29-1.25 (s, 6H).

[1780] 합성 11-2



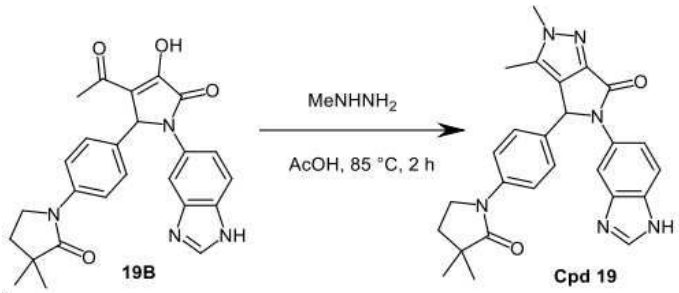
[1781]

[1782] AcOH(5 mL) 중 화합물 **19A**(400 mg, 1.84 mmol, 1.00 *eq*)의 혼합물에 화합물 **2**(245 mg, 1.84 mmol, 1.00 *eq*) 및 에틸 에스테르 **3**(291 mg, 1.84 mmol, 259 μL, 1.00 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **19A**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 AcOH를 제거하였다. 혼합물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **19B**(0.2 g, 449 μmol, 24.4% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1783] LCMS: RT = 0.628 min, m/z = 445.11 $(M+H)^+$.

[1784] 합성 11-3

[1785] **(FRPPO-010)**

[1786] 

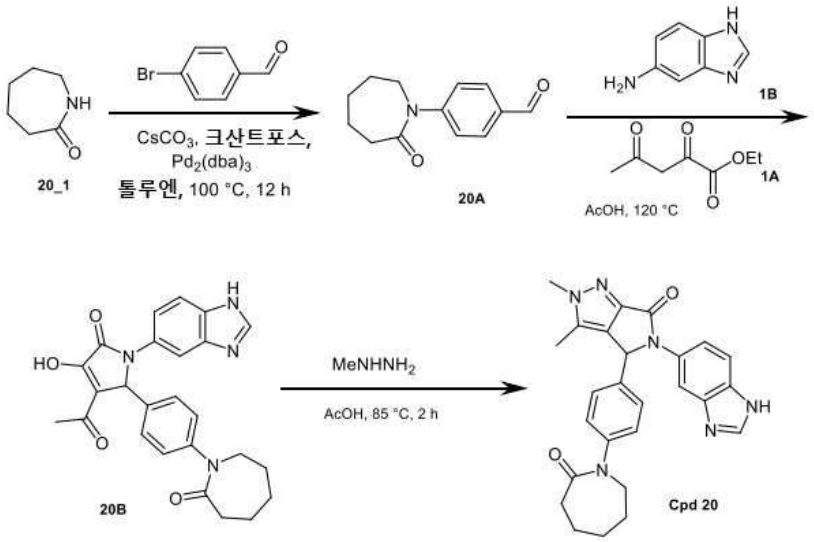
[1787] AcOH(2 mL) 중 화합물 **19B**(200 mg, 449 μmol, 1.00 **eq**)의 혼합물에 메틸하이드라진(41.4 mg, 899 μmol, 47.3 μL, 2.00 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS(RT = 0.614 min)는 화합물 **19B**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 컬럼 크로마토그래피에 이은 HPLC HPLC(컬럼 Shim-pack C18 150 x 25, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 9-39% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 19**(150 mg)를 수득하였다. **화합물 19**를 컬럼 크로마토그래피에 이어 제조 HPLC(컬럼 Xtimate C18 150 × 25mm, 5 μm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 21-51% B, 10min)로 재정제하여 **화합물 19**(50.0 mg, 110 μmol, 24.4% 수율, 97% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1788] LCMS:RT = 0.872 min, m/z = 455.4 $(M+H)^+$.

[1789] HPLC: RT = 1.874 min, 순도: 97.3%

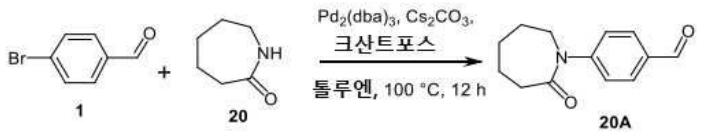
[1790] ^1H NMR: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 7.95 (s, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.69-7.57 (m, 1H), 7.57-7.55 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.19-7.17 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.77 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

[1791] 반응식 11



[1792]

[1793] 합성 12-1



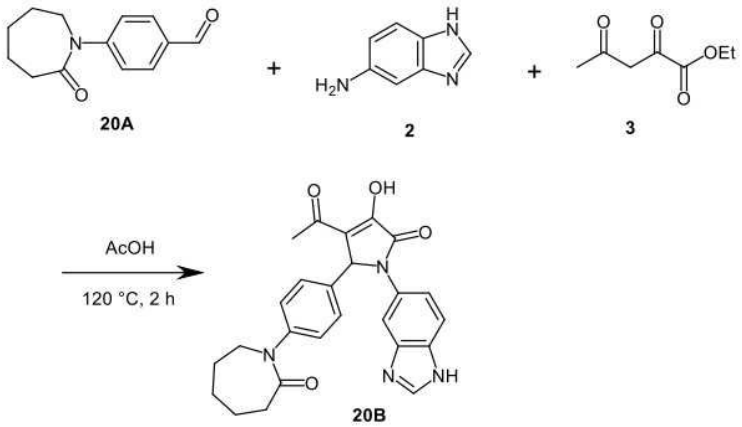
[1794]

[1795] 톨루엔(30.0 mL) 중 화합물 **1**(3 g, 16.2 mmol, 1.00 **eq**), 화합물 **20**(2.20 g, 19.4 mmol, 1.20 **eq**), $Pd_2(dba)_3$(743 mg, 811 μmol, 0.05 **eq**), 크산트포스(938 mg, 1.62 mmol, 0.10 **eq**) 및 Cs_2CO_3(15.8 g, 48.6 mmol, 3.00 **eq**)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징시킨 다음, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LCMS는 화합물 **1**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1, 출발 물질: R_f = 0.78, 생성물: R_f = 0.46)는 화합물 **1**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 하나의 새로운 점이 형성되었다. 반응 혼합물을 여과하였다. 조 생성물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO; 40 g SepaFlash Silica Flash Column, 0-20% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 30 mL/min의 용출제)로 정제하였다. 화합물 **20A**(2.05 g, 8.53 mmol, 52.5% 수율, 90.3% 순도)를 황색 액체로서 수득하였다.

[1796] LCMS: RT = 0.634 min, m/z = 218.1 $(M+H)^+$.

[1797] ^1H NMR: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 9.98 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 3.87- 3.79 (m, 2H), 2.78- 2.69 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 6H).

[1798] 합성 12-2

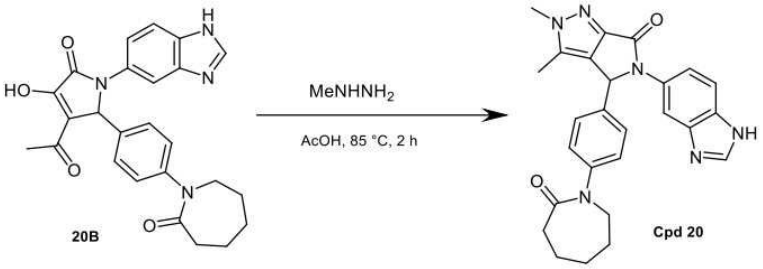


[1799]

[1800] AcOH(5 mL) 중 화합물 **20A**(0.50 g, 2.30 mmol, 1.00 **eq**)의 혼합물에 화합물 **2**(306 mg, 2.30 mmol, 1.00 **eq**) 및 화합물 **3**(363 mg, 2.30 mmol, 324 μL, 1.00 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **20A**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 AcOH를 제거하였다. 혼합물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **20B**(0.30 g, 674 μmol, 29.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1801] LCMS: RT = 0.709 min, m/z = 455.2 $(M+H)^+$.

[1802] 합성 12-3



[1803]

[1804] AcOH(5 mL) 중 화합물 **20B**(0.30 g, 674 μmol, 1.00 **eq**)의 혼합물에 메틸하이드라진(148 mg, 1.29 mmol, 169 μL, 1.91 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **20B**(RT = 0.591 min)가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피에 이어 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Luna C18 200 x 40 mm, 10 μm; 이동 상(0.1% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 3-33% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 20**(150 mg, 330.02 μmol, 48.90% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1805] HPLC: RT = 1.732 min, 순도: 96.3%.

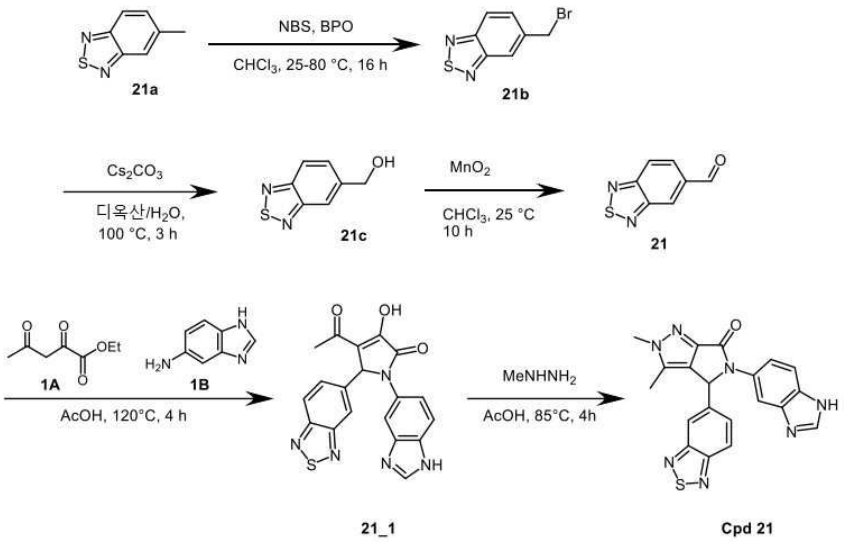
[1806] **화합물 20**을 제조 HPLC(컬럼 Xtimate C18 150 × 25mm, 5 μm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 13-43% B, 10min)로 추가로 정제하여 **화합물 20**(20.0 mg, 43.6 μmol, 9.91% 수율, 99.1% 순도)을 회-황색 고체로서 수득하였다.

[1807] LCMS: RT = 0.998 min, m/z = 455.2 $(M+H)^+$; RT = 0.848 min, m/z = 455.2 $(M+H^+)$.

[1808] HPLC: RT = 1.451 min, 순도: 87.3%; RT = 1.732 min, 순도: 99.1%.

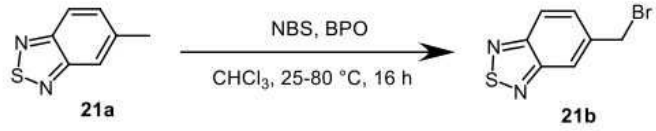
[1809] ^{1}H NMR: $CDCl_3$: δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15 (a, 3H), 1.79 (s, 6H).

[1810] 반응식 12



[1811]

[1812] 합성 13-1



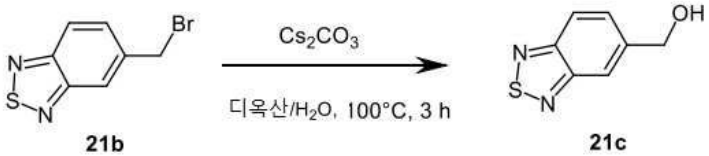
[1813]

[1814] CCl_4(110.0 mL) 중 화합물 **21a**(4.2 g, 27.9 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NBS(5.08 g, 28.5 mmol, 1.02 *eq*) 및 벤조일 퍼옥사이드(677.3 mg, 2.80 mmol, 0.10 *eq*)를 25℃에서 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **21a**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 주요 피크가 형성되었다. 수득되는 혼합물을 물(100 mL)에 부은 다음, DCM(100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:1, Rf = 0.5)로 정제하여 화합물 **21b**(6 g, 19.9 mmol, 71.2% 수율, 76.0% 순도)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1815] LCMS: 생성물 RT = 0.842 min, m/z = 230.7 $(M+1)^+$.

[1816] ^1H NMR: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 8.01-7.97(m, 2 H), 7.67-7.63(m, 1H), 4.67(s, 1 H).

[1817] 합성 13-2

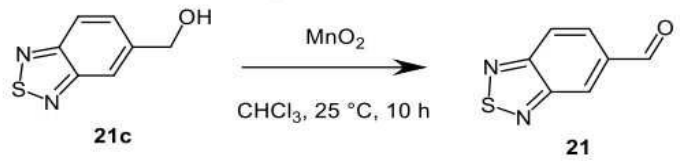


[1818]

[1819] 디옥산(60.0 mL) 및 H_2O(60.0 mL) 중 화합물 **21b**(5.60 g, 18.6 mmol, 1 *eq*) 및 Cs_2CO_3(30.3 g, 92.9 mmol, 5.00 *eq*)를 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물 **21b**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 주요 피크가 형성되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 역-상 C18 컬럼 크로마토그래피 HPLC(0.1% 포름산, H_2O 중 0-25% MeCN)로 정제하여 화합물 **21c**(1.70 g, 10.1 mmol, 54.5% 수율, 98.9% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1820] LCMS: 생성물 RT = 0.457 min, m/z = 167.1 $(M+1)^+$.

[1821] 합성 13-3



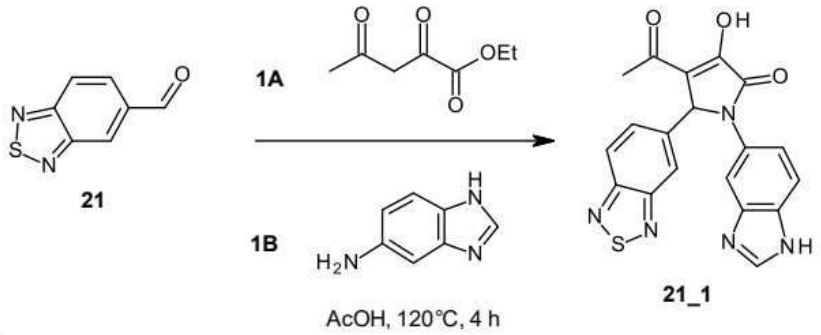
[1822]

[1823] $CHCl_3$(87.0 mL) 중 화합물 **21c**(1.70 g, 10.0 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 MnO_2(8.71 g, 100.2 mmol, 10.0 *eq*)를 25℃에서 가하였다. 혼합물을 10시간 동안 25℃에서 교반하였다. LCMS는 반응물 **21c**가 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 여과하고 유기 상을 진공 하에 농축시켜 화합물 **21**(1.20 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1824] LCMS (조 물질): 생성물 RT = 0.684 min; m/z = 165.1 $(M+1)^+$.

[1825] H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 10.23 (s, 1 H), 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=1.2 Hz, 2 H).

[1826] 합성 13-4



[1827]

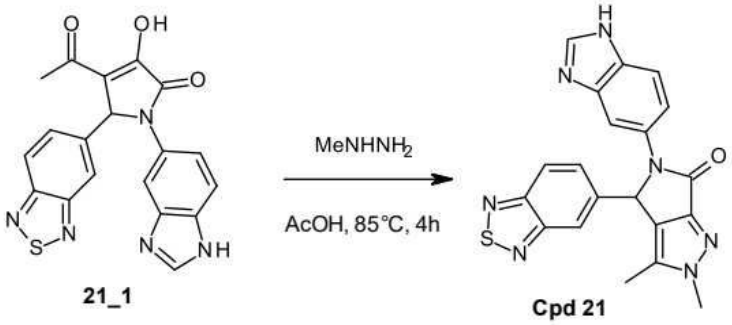
[1828] AcOH(10.0 mL) 중 화합물 **21**(600.0 mg, 3.65 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1A**(578 mg, 3.65 mmol, 516 μL, 1.00 *eq*) 및 화합물 **1B**(486 mg, 3.65 mmol, 1.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **21**이 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.05% HCl) A - 물, B - ACN; 구배 5-35% B, 29 min)로 정제하여 화합물 **21_1**(0.80 g, 1.40 mmol, 38.4% 수율, 68.5% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1829] LCMS: 생성물 RT = 0.874 min, m/z = 392.1 $(M+1)^+$.

[1830] HPLC: 생성물 RT = 1.706 min, 68.5% 순도.

[1831] 합성 13-5

[1832] **(FRPPO-020)**



[1833]

[1834] AcOH(15.0 mL) 중 화합물 **21_1**(0.80 g, 2.04 mmol, 1.00 *eq*)의 혼합물에 $MeNHNH_2$(530 mg, 11.5 mmol, 605 μL, 5.63 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **21_1**이 소비되었음을 나타내었

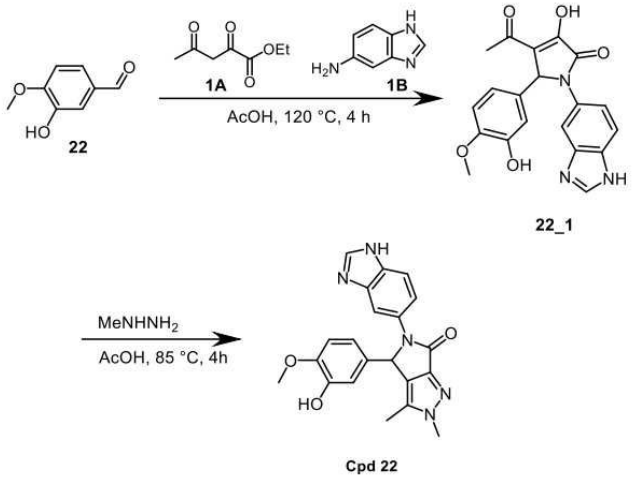
고 목적한 질량을 지닌 2개의 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Synergi Max RP 150 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 5-35% B, 10 min)로 정제하고 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH를 7 내지 8로 조절하였다. 혼합물을 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 **화합물 21**(6.80 mg, 16.8 μmol, 0.822% 수율, 99.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1835] LCMS: 생성물 RT = 0.888 min, m/z = 402.1 $(M+1)^+$.

[1836] HPLC: 생성물 RT = 2.291 min.

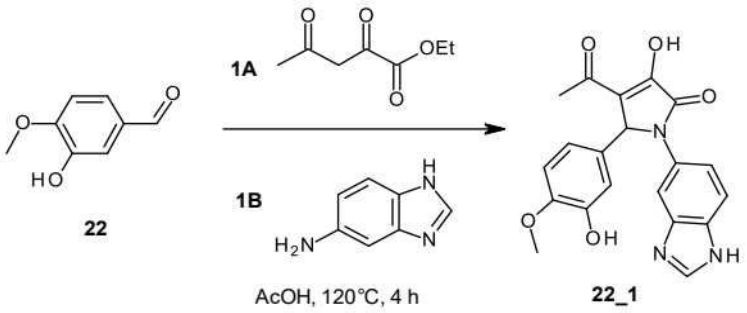
[1837] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ 12.40 (br s, 1H), 8.34 - 8.08 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.58 - 7.25 (m, 3H), 6.68 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[1838] 반응식 13



[1839]

[1840] 합성 14-1



[1841]

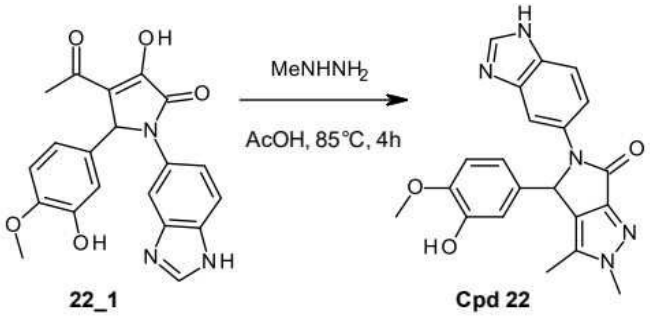
[1842] AcOH(30 mL) 중 화합물 **22**(5.00 g, 32.9 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1B**(4.38 g, 32.9 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **1A**(5.20 g, 32.9 mmol, 4.64 mL, 1.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **22**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 주요 피크가 검출되었다. 물(100.0 mL)을 혼합물에 가하고 이를 여과하고 CH_3CN(3 x 20.0 mL)으로 세척하여 여과기 케이크를 수득하였다. 여과기 케이크를 진공 하에 건조시키고 조 생성물을 제조 HPLC (컬럼 Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.1% TFA) A - 물, B - ACN; 구배 1-25% B, 32 min)로 정제하여 화합물 **22_1**(1.10 g, 2.44 mmol, 7.41% 수율, 84.0% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1843] LCMS: 생성물 RT = 0.770 min, m/z = 380.1 $(M+1)^+$.

[1844] HPLC: 생성물 RT = 2.291 min.

[1845] 합성 14-2

[1846] (FRPPO-018)



[1847]

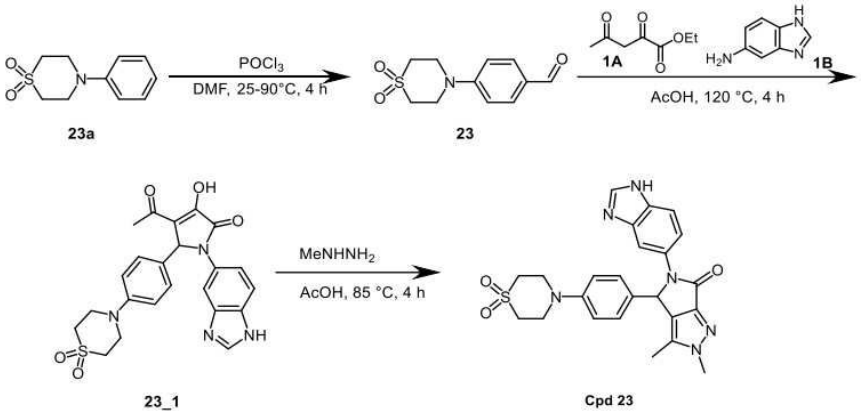
[1848] AcOH(6.00 mL) 중 화합물 **22_1**(500 mg, 1.11 mmol, 1 *eq*)의 혼합물에 메틸하이드라진(100 mg, 2.17 mmol, 114 μL, 1.96 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **22_1**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 주요 피크가 검출되었다. 조 생성물을 제조 HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 50 mm,10 μm; 이동 상(0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 8-38% B, 11.5 min)로 정제하고 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH를 7 내지 8로 조절하였다. 혼합물을 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 **화합물 22**(6.00 mg, 15.2 μmol, 1.38% 수율, 98.9% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1849] LCMS: 생성물 RT = 0.798 min, m/z = 390.1 $(M+1)^+$.

[1850] HPLC: 생성물 RT = 2.004 min.

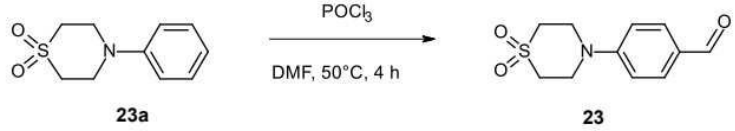
[1851] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ = 12.41 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 7.49 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (br d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 6.82 - 6.67 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.26 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[1852] 반응식 14



[1853]

[1854] 합성 15-1



[1855]

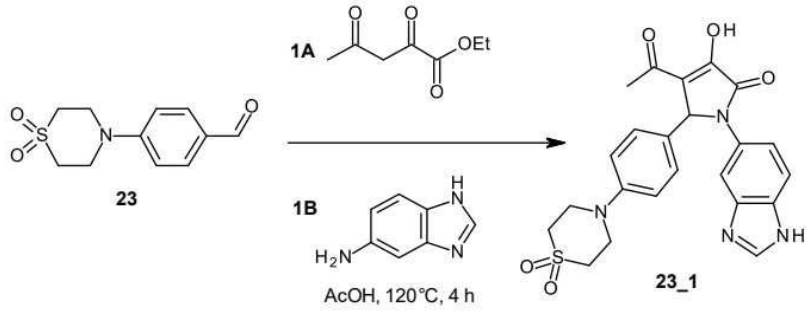
[1856] DMF(12 mL) 중 화합물 **23a**(3.00 g, 14.2 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 $POCl_3$(3.27 g, 21.3 mmol, 1.98 mL, 1.50 *eq*)을 25℃에서 적가하고 온도를 35℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 용기를 80 내지 90℃로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **23a**이 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시킨 다음 빙수(60 mL)에 부었다. 혼합물을 고체 $NaHCO_3$로 pH를 8로 조절하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교

반한 후 여과하였다. 여과기 케이크를 진공 하에 건조시켜 화합물 **23**(2.4 g, 8.83 mmol, 62.1% 수율, 88.0% 순도)을 담황색 고체로서 수득하고, 이를 정제없이 직접 사용하였다.

[1857] LCMS: 생성물 RT = 0.457 min, m/z = 167.1 $(M+1)^+$.

[1858] ^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ = 9.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 0.8 Hz, 4H), 3.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H).

[1859] 합성 15-2

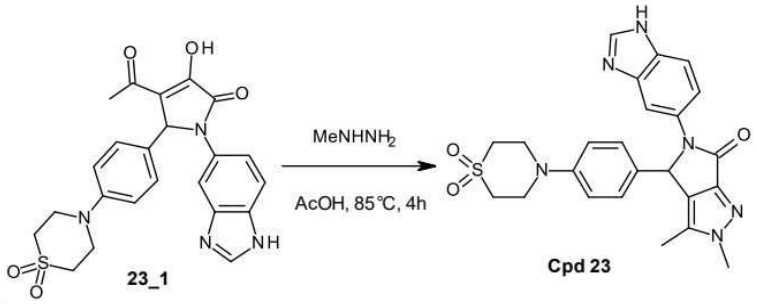
[1860] 

[1861] AcOH(10.0 mL) 중 화합물 **23**(0.60 g, 2.51 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1A**(594 mg, 3.76 mmol, 531 μL, 1.50 *eq*) 및 화합물 **1B**(500 mg, 3.76 mmol, 1.50 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **23**이소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 역-상 C18 컬럼 크로마토그래피(0.1% 포름산, 수 중 0-25% MeCN)로 정제하여 화합물 **23_1**(0.10 g, 90.7 μmol, 3.62% 수율, 42.3% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1862] LCMS: 생성물 RT = 0.858 min, m/z = 467.0 $(M+1)^+$.

[1863] 합성 15-3

[1864] **(FRPPO-027)**

[1865] 

[1866] AcOH(15.0 mL) 중 화합물 **23_1**(100 mg, 214 μmol, 1.00 **eq**)의 혼합물에 $MeNHNH_2$(224 mg, 4.87 mmol, 256 μL, 22.7 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **23_1**이 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 2개의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Synergi Max RP 150 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 1-31% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 23**(2.40 mg, 4.01 μmol, 1.87% 수율, 79.6% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

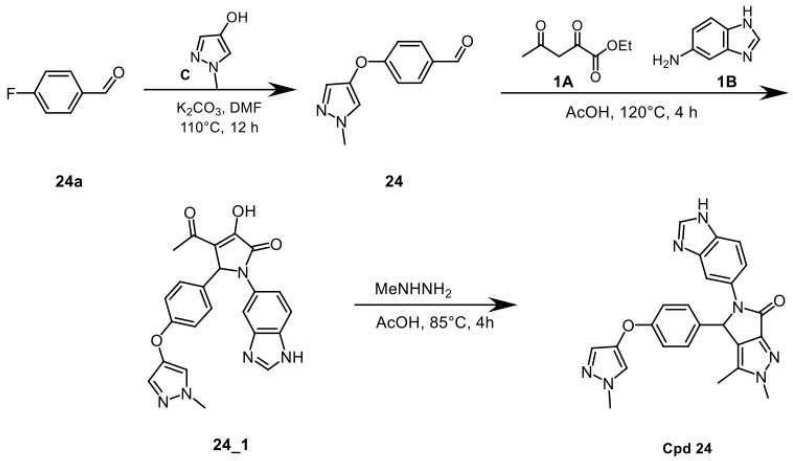
[1867] LCMS: 생성물 RT = 0.951 min, m/z = 477.2 $(M+1)^+$.

[1868] HPLC: 생성물 RT = 2.085 min

[1869] ^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ = 12.39 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 4H),

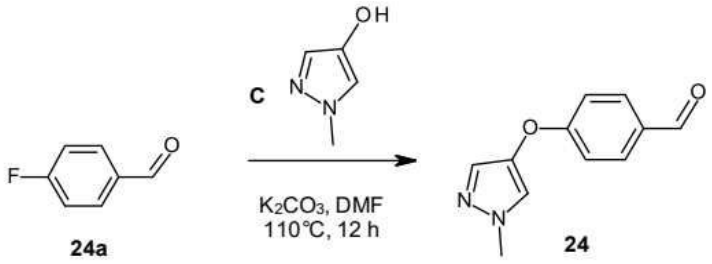
3.04 (s, 4H), 2.09 (s, 3H).

[1870] 반응식 15



[1871]

[1872] 합성 16-1



[1873]

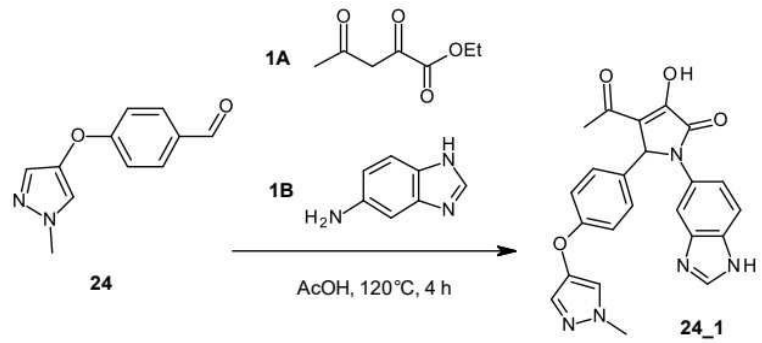
[1874] DMF(20.0 mL) 중 화합물 **24a**(2.53 g, 20.3 mmol, 2.14 mL, 1.00 *eq*), 화합물 **C**(2.00 g, 20.3 mmol, 1.00 *eq*), K_2CO_3(4.23 g, 30.5 mmol, 1.50 *eq*)의 혼합물을 110℃까지 N_2 하에 가열하고 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 **24a**가 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 물(100 mL)을 혼합물에 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:0 내지 20:1, R_f = 0.7)로 정제하여 화합물 **24**(0.95 g, 4.67 mmol, 22.9% 수율, 99.4% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1875] LCMS: 생성물 RT = 0.781 min, m/z = 203.0 $(M+1)^+$.

[1876] HPLC: 생성물 RT = 1.692 min, 99.4% 순도.

[1877] ^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ 9.91 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 19.6 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.0 (s, 3H).

[1878] 합성 16-2



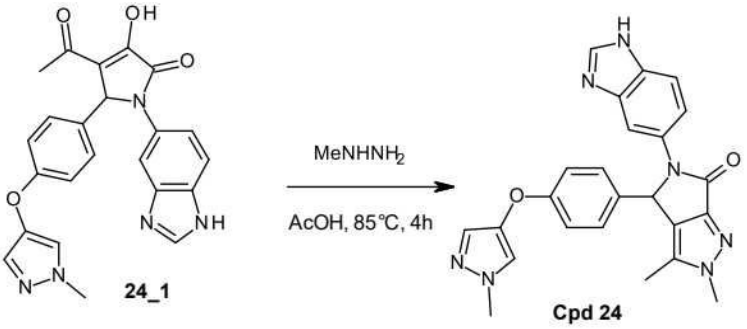
[1879]

[1880] AcOH(10.0 mL) 중 화합물 **24**(600 mg, 3.65 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1A**(753 mg, 4.76 mmol, 672 μL, 1.00 *eq*) 및 화합물 **1B**(634 mg, 4.76 mmol, 1.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물 **24**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 역-상 C18 컬럼 크로마토그래피(0.1% 포름산, 수 중 0-25% MeCN)로 정제하여 화합물 **24_1**(0.75 g, 787 μmol, 16.5% 수율, 45.1% 순도)을 흑갈색 고체로서 수득하였다.

[1881] LCMS: 생성물 RT = 0.881 min, m/z = 430.1 $(M+1)^+$.

[1882] 합성 16-3

[1883] **(FRPPO-025)**



[1884]

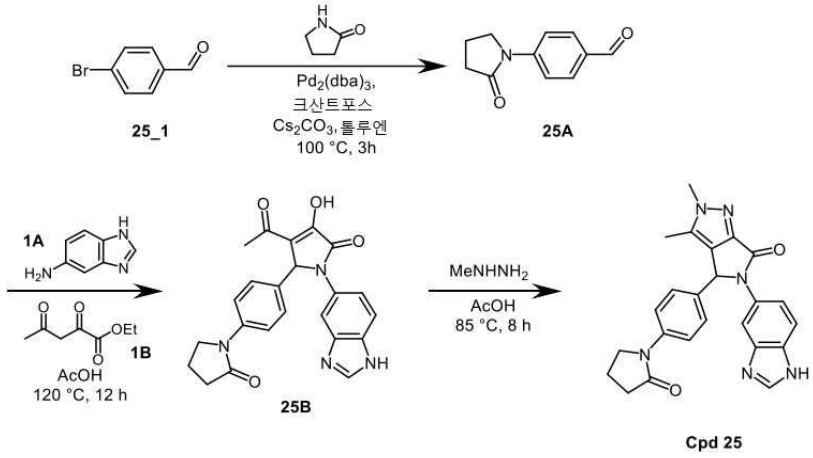
[1885] AcOH(10.0 mL) 중 화합물 **24_1**(0.70 g, 1.63 mmol, 1.00 **eq**)의 혼합물에 $MeNHNH_2$(150 mg, 3.26 mmol, 171 μL, 2.00 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **24_1**가 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 제조 HPLC(컬럼 Phenomenex Synergi Max RP 150 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.2% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 1-31% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 24**(6.78 mg, 15.3 μmol, 0.941% 수율, 99.4% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1886] LCMS: 생성물 RT = 0.908 min, m/z = 440.2 $(M+1)^+$.

[1887] HPLC: 생성물 RT = 2.302 min.

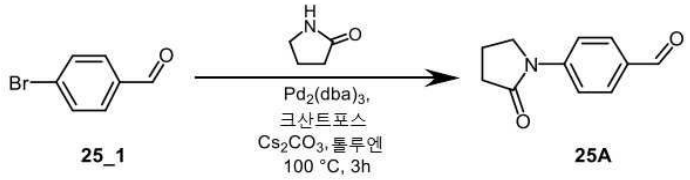
[1888] ^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ = 12.41 (br s, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

[1889] 반응식 16



[1890]

[1891] 합성 17-1



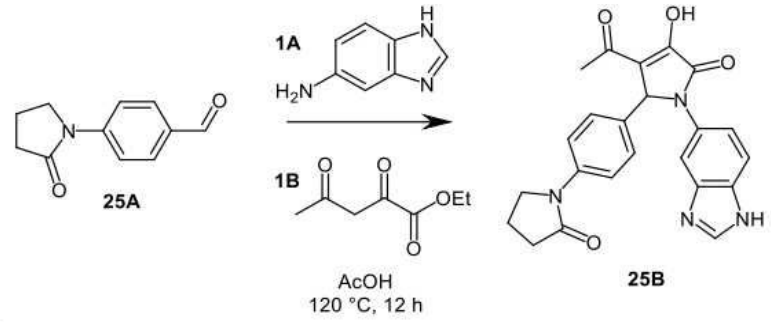
[1892]

[1893] 톨루엔(20 mL) 중 화합물 **25_1**(2.00 g, 10.8 mmol, 1.00 *eq*), 피롤리딘-2-온(1.10 g, 13.0 mmol, 994 μL, 1.20 *eq*) 및 Cs_2CO_3(10.6 g, 32.4 mmol, 3.00 *eq*)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(495 mg, 540 μmol, 0.05 *eq*) 및 크산트포스(625 mg, 1.08 mmol, 0.10 *eq*)를 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LCMS는 화합물 **25_1**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 혼합물을 여과하고 케이크를 에틸 아세테이트(30 mL x 5)로 세척하였다. 유기 여액을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트=1:0 내지 0:1)로 정제하여, TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트=0:1, 화합물 **25_1**의 R_f는 0.7이고, 화합물 **25A**의 R_f는 0.5이다)로 정제하였다. 화합물 **25A**(0.85 g, 4.49 mmol, 41.6% 수율, 100% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1894] LCMS: 생성물: RT = 0.702 min, m/z = 190.0 $(M+H)^+$.

[1895] ^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ 9.92 (s, 1H), 7.91 (s, 4H), 3.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.11 - 2.07 (m, 2H).

[1896] 합성 17-2



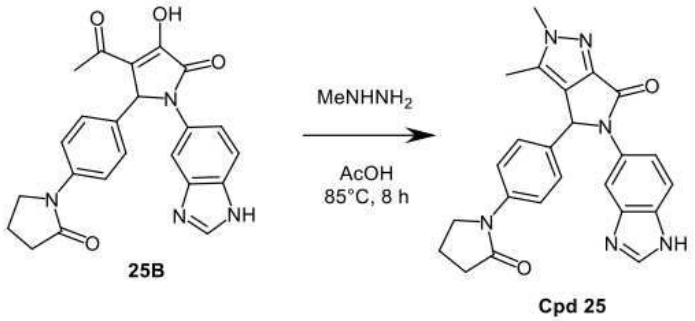
[1897]

[1898] AcOH(6.00 mL) 중 화합물 **25A**(600 mg, 3.17 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1A**(422 mg, 3.17 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **1B**(501 mg, 3.17 mmol, 447 μL, 1.00 *eq*)를 가하고 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC는 화합물 **25A**가 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 HPLC(컬럼 Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 5-35% B, 32 min)로 정제하여 생성물 화합물 **25B**(220.0 mg, 373.5 μmol, 11.8% 수율, 70.7% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1899] LCMS: 생성물: RT = 0.688 min; m/z = 417.0 $(M+H)^+$.

[1900] 합성 17-3

[1901] (FRPPO-016)



[1902]

[1903] AcOH(2.00 mL) 중 화합물 **25B**(200 mg, 480 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 메틸하이드라진(44.3 mg, 960.6 μmol, 50.6 μL, 2.00 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC는 화합물 **25B**가 완전히 소비되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 HPLC(컬럼 Phenomenex Luna C18 200 x 40 mm, 10 μm; 이동 상(0.1% TFA) A - 물, B - ACN; 구배 10-30% B, 10 min)로 정제하여 생성물인, **화합물 25**(14.8 mg, 34.1 μmol, 7.1% 수율, 98.5% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다. 잔사를 HPLC(컬럼 Phenomenex Gemini 150 x 25mm, 10 μm; 이동 상(10 mM NH_4HCO_3) A - 물, B - ACN; 구배 13-43% B, 10 min)로 재정제하여 생성물인 **화합물 25**(14.7 mg, 34.0 μmol, 7.0% 수율, 98.1% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

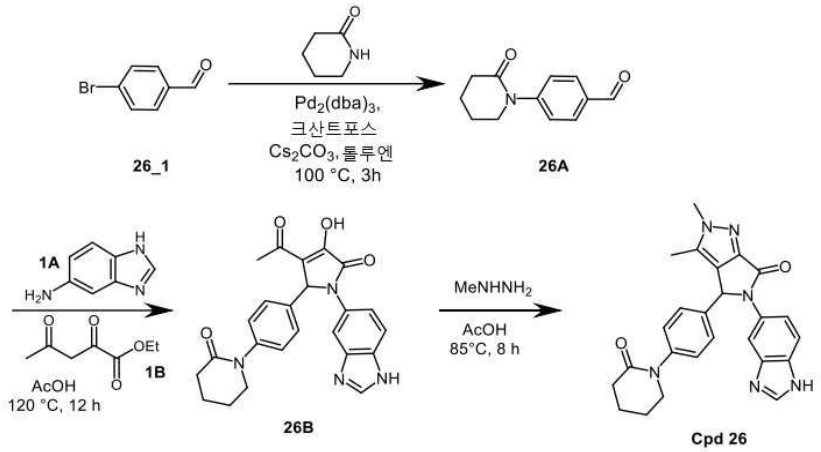
[1904] LCMS: 생성물: RT = 0.795 min; m/z = 427.3 $(M+H)^+$.

[1905] LCMS: 생성물: RT = 0.761 min; m/z = 853.6 $(2M+H)^+$.

[1906] HPLC: 생성물: RT = 1.828 min.

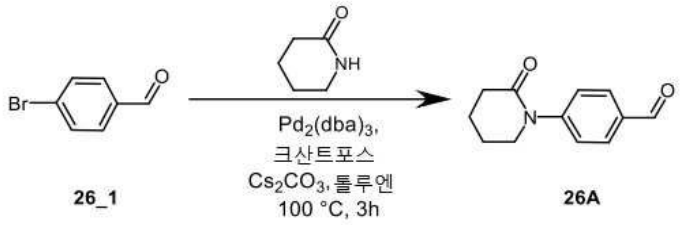
[1907] ^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ 12.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99 - 1.95 (m, 2H).

[1908] 반응식 17



[1909]

[1910] 합성 18-1



[1911]

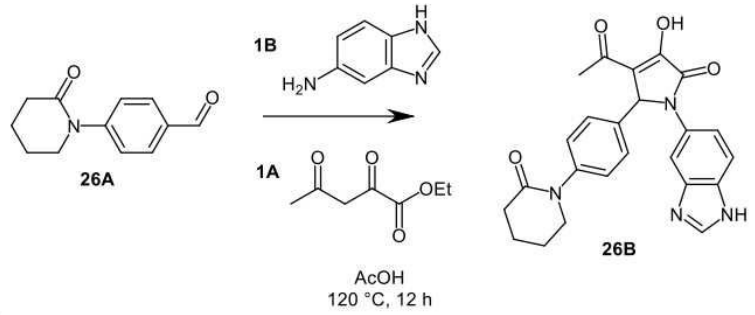
[1912] 톨루엔(20 mL) 중 화합물 **26_1**(2.00 g, 10.8 mmol, 1.00 **eq**), 피페리딘-2-온(1.29 g, 13.0 mmol, 1.20 **eq**), 크산트포스(625 mg, 1.08 mmol, 0.10 **eq**), Cs_2CO_3(10.6 g, 32.4 mmol, 3.00 **eq**) 및 $Pd_2(dba)_3$(494 mg, 540 μmol, 0.05 **eq**)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징시킨 다음, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LCMS는 화합물 **26_1**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 혼합물을 여과하고 조 생성물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50:1 내지 1:1, TLC 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1, 생성물인 화합물 **26A** R_f = 0.3)로 정제하여 생성물인, 화합물 **26A**(0.96 g, 4.54 mmol, 42.0% 수율, 96.5% 순도)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[1913] LCMS: 생성물: RT = 0.570 min, m/z = 204.1 $(M+H)^+$.

[1914] HPLC: 생성물: RT = 1.377 min, 96.5% 순도.

[1915] ^{1}H NMR: 400 MHz, $CDCl_3$: δ 9.98 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m,2H), 2.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.70 (m, 4H).

[1916] 합성 18-2



[1917]

[1918] AcOH(13.0 mL) 중 화합물 **26A**(900.0 mg, 4.43 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **1B**(589 mg, 4.43 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **1A**(700 mg, 4.43 mmol, 625 μL, 1.00 *eq*)를 가하고 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS(목적한 생성물: RT = 0.691 min; m/z = 431.2 $(M+H)^+$) 및 HPLC는 화합물 **26A**가 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 HPLC(컬럼 Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 5-35% B, 32 min)로 정제하여 생성물인 화합물 **26B**(400.0 mg, 679.3 μmol, 15.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

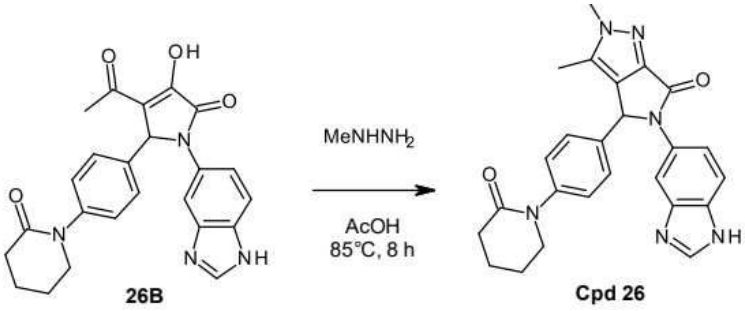
[1919] LCMS (조 물질): 생성물: RT = 0.691 min; m/z = 431.2 $(M+H)^+$

[1920] HPLC (조 물질): 73.1% 순도.

[1921] LCMS: 생성물: RT = 0.692 min; m/z = 431.0 $(M+H)^+$.

[1922] 합성 18-3

[1923] (FRPPO-017)



[1924]

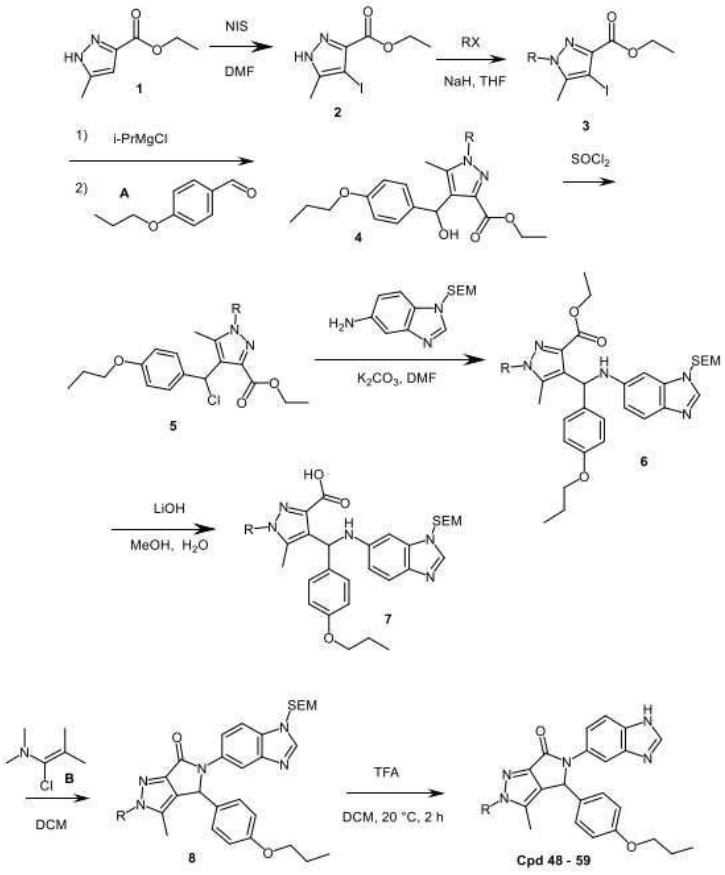
[1925] AcOH(6.00 mL) 중 화합물 **26B**(400 mg, 929 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 메틸하이드라진(85.6 mg, 1.86 mmol, 97.9 μL, 2.00 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC는 화합물 **26B**가 완전히 소비되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 HPLC(컬럼 Phenomenex Luna C18 200 x 40 mm, 10 μm; 이동 상(0.1% TFA) A - 물, B - ACN; 구배 10-30% B, 10 min)로 정제하여 생성물인, **화합물 26**(91.0 mg, 194.2 μmol, 20.9% 수율, 94.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. 잔사를 HPLC(컬럼 Phenomenex Gemini 150 x 25mm, 10 μm; 이동 상(10 mM NH_4HCO_3) A - 물, B - ACN; 구배 11-41% B, 10 min)를 재정제하여 생성물인, **화합물 26**(91.0 mg, 203 μmol, 98.4% 수율, 98.4% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1926] LCMS: 생성물: RT = 0.757 min; m/z = 441.3 $(M+H)^+$, 881.6 $(2M+H)^+$.

[1927] HPLC: 생성물: RT = 1.814 min.

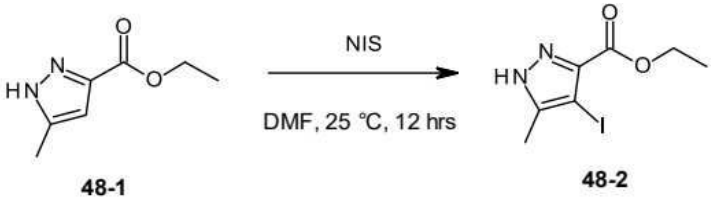
[1928] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6: δ 12.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.18 - 7.15 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.77 - 1.75 (m, 4H).

[1929] 반응식 18



[1930]

[1931] 합성 19-1

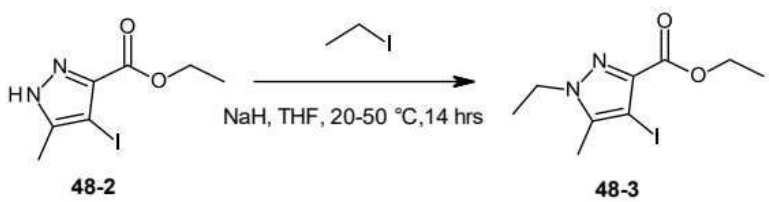


[1932]

[1933] DMF(40 mL) 중 화합물 **48-1**(5.00 g, 32.4 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NIS(8.76 g, 38.9 mmol, 1.20 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **48-1**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 물 60 mL로 희석시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(30 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **48-2**(10.0 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1934] LCMS: RT = 0.845 min, m/z = 280.9 $(M+1)^+$.

[1935] 합성 19-2



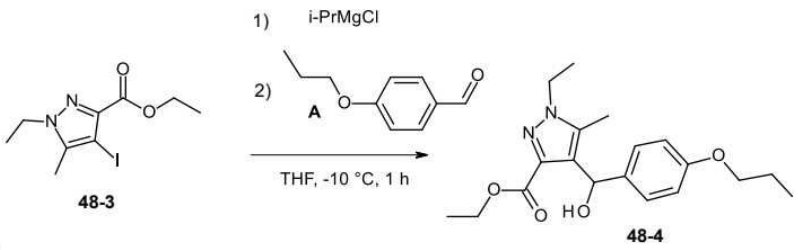
[1936]

[1937] THF(20 mL) 중 화합물 **48-2**(4.00 g, 14.3 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaH(1.71 g, 42.9 mmol, 60.0% 순도, 3.00

eq)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 요오도에탄(2.67 g, 17.1 mmol, 1.37 mL, 1.20 *eq*)을 가하고 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(60 mL)을 첨가하여 퀀칭시키고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **48-3**(3.80 g, 12.3 mmol, 86.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

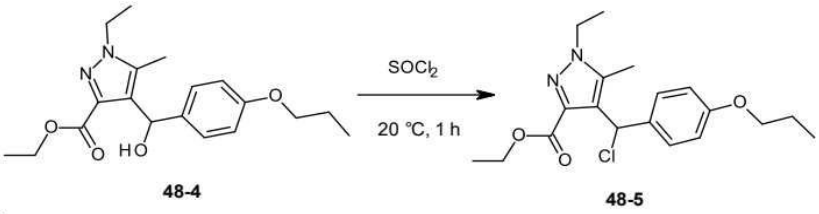
[1938] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO: δ 4.29-4.20 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.32-1.28 m, 6H).

[1939] 합성 19-3

[1940] 

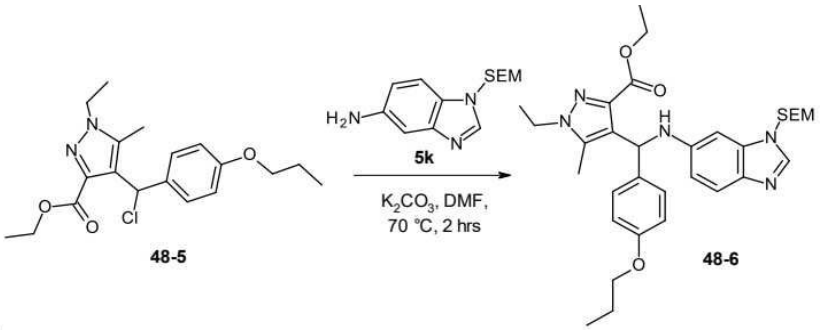
[1941] THF(100 mL) 중 화합물 **48-3**(3.00 g, 9.74 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 iPrMgCl(1.3 M, 8.24 mL, 1.10 eq)을 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하 다음, 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, THF(10 mL) 속에 용해된 화합물 **A**(1.60 g, 9.74 mmol, 1.54 mL, 1.00 eq)의 용액을 혼합물에 가하고 혼합물을 -20℃에서 N_2 하에 40분 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, 출발 물질 R_f = 0.8, 생성물 R_f = 0.5)는 신규 화합물이 반응 혼합물 속에 존재함을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화된 NH_4Cl(60 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 염수(50 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1 내지 2:1; TLC, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1, 생성물 R_f = 0.5)로 정제하여 화합물 **48-4**(2.10 g, 6.06 mmol, 62.3% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[1942] 합성 19-4

[1943] 

[1944] 화합물 **48-4**(500 mg, 1.44 mmol, 1.00 *eq*) 및 $SOCl_2$(6.56 g, 55.1 mmol, 4 mL, 38.2 *eq*)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 감압하에 농축시켜 화합물 **48-5**(526 mg, 1.44 mmol, 99.9% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

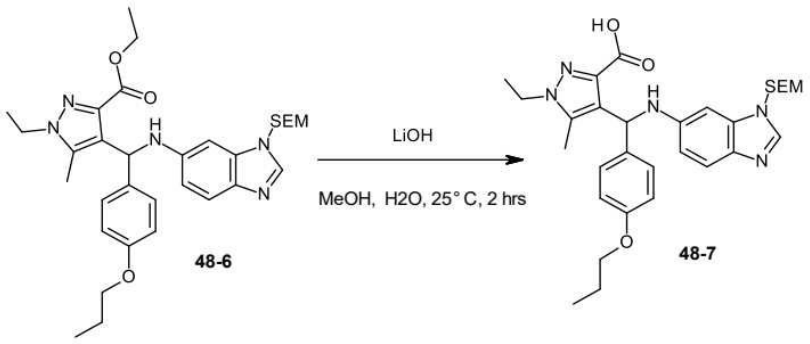
[1945] 합성 19-5

[1946] 

[1947] DMF(5 mL) 중 화합물 **48-5**(526 mg, 1.44 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 K_2CO_3(430 mg, 3.11 mmol, 2.16 *eq*) 및 화합물 **5k**(430 mg, 1.63 mmol, 1.13 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 목적한 생성물을 LCMS로 검출하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 역-상 HPLC (0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **48-6**(800 mg, 1.35 mmol, 93.8% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1948] LCMS: RT = 0.957 min, m/z = 592.4 $(M+1)^+$.

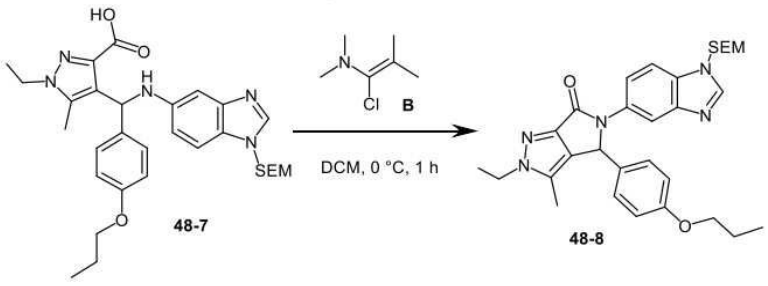
[1949] 합성 19-6

[1950] 

[1951] MeOH(6 mL) 및 H_2O(3 mL) 중 화합물 **48-6**(400 mg, 676 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 LiOH.H_2O(500 mg, 11.9 mmol, 17.6 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **48-6**이 완전히 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, pH를 5로 조절한 다음, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(30 mL x 1)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **48-7**(250 mg, 443 μmol, 65.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

[1952] LCMS: RT = 0.933 min, m/z = 564.3 $(M+1)^+$.

[1953] 합성 19-7

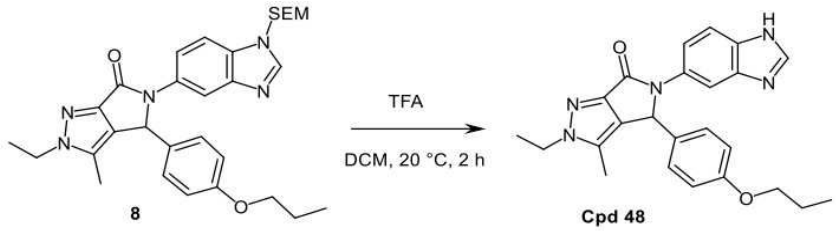
[1954] 

[1955] DCM(6 mL) 중 화합물 **48-7**(250 mg, 443 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **B**(90 mg, 674 μmol, 89 μL, 1.52 *eq*)의 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 목적한 생성물 질량이 LCMS에 의해 검출되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **48-8**(100 mg, 183 μmol, 41% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1956] LCMS: RT = 0.948 min, m/z = 546.3 $(M+1)^+$.

[1957] 합성 19-8

[1958] (FRPPO-029)

[1959] 

[1960] DCM(4 mL) 중 화합물 **48-8**(40 mg, 73.3 μmol, 1.00 *eq*) 및 TFA(6.16 g, 54.0 mmol, 4 mL, 737*eq*)의 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 역-상 HPLC(0.1% NH_4OH, H_2O/MeCN)로 정제하여 **화합물 48**(16 mg, 38.3 μmol, 52.2% 수율, 99.4% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

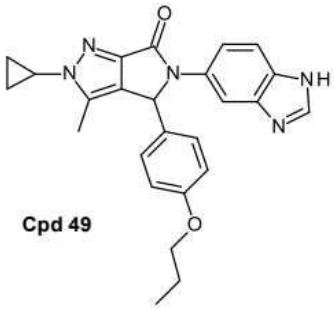
[1961] LCMS: RT = 0.910 min, m/z = 416.4 $(M+1)^+$.

[1962] HPLC: RT = 1.673 min.

[1963] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO: δ 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.78-6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 3H), 0.92-0.88 (m, 3H).

[1964] 합성 19-9

[1965] (FRPPO-036)

[1966] 

[1967] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 49**(21.8 mg, 50.3 μmol, 35.1% 수율, 98.5% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

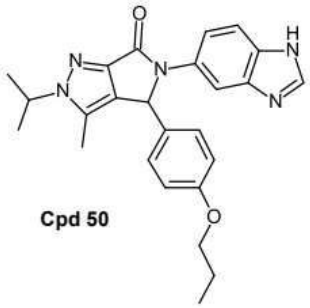
[1968] LCMS: RT = 0.827 min, m/z = 428.2 $(M+1)^+$.

[1969] HPLC: RT = 1.706 min.

[1970] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO: δ 12.4 (s, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.66-7.54 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.35-7.12 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H),3.68-3.64 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 4H), 0.92-0.88 (m, 3H).

[1971] 합성 19-10

[1972] (FRPPO-030)



[1973]

[1974] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 50**(6.95 mg, 16.0 μmol, 18.0% 수율, 99.0% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

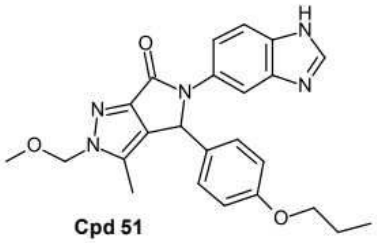
[1975] LCMS: RT = 0.949 min, m/z = 430.5 $(M+1)^+$.

[1976] HPLC: RT = 2.036 min.

[1977] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO: δ 12.39-12.37 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54-7.26 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.78-6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.34-6.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 6H), 0.92-0.88 (m, 3H).

[1978] 합성 19-11

[1979] (FRPPO-031)



[1980]

[1981] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 51**(18 mg, 41.13 μmol, 46.21% 수율, 98.6% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

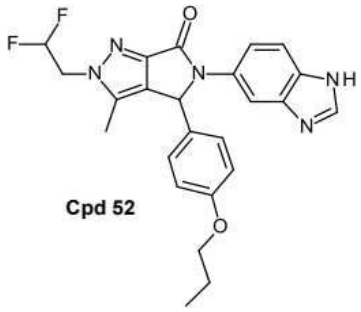
[1982] LCMS: RT = 0.903 min, m/z = 432.4 $(M+1)^+$.

[1983] HPLC: RT = 1.607 min.

[1984] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO: δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52-7.44 (d, *J* = 32 Hz, 1H), 7.34-7.28 (d, *J* = 23.2 Hz, 1H), 7.15-7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78-6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.54-5.45 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 3H).

[1985] 합성 19-12

[1986] (FRPPO-032)



[1987]

[1988] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 52**(7.15 mg, 15.6 μmol, 30.2% 수율, 98.2% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

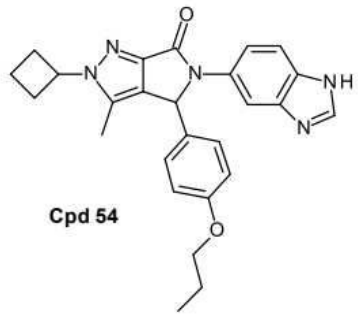
[1989] LCMS: RT = 0.925 min, m/z = 452.3 $(M+1)^+$.

[1990] HPLC: RT = 1.691 min.

[1991] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOH: δ 8.53-8.23 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.42-6.14 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.01-0.96 (m, 3H).

[1992] 합성 19-13

[1993] (FRPPO-033)



[1994]

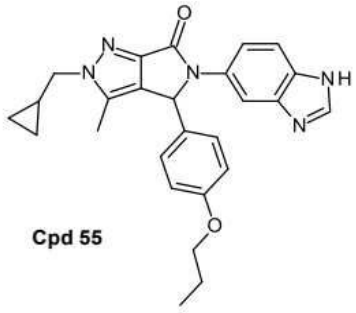
[1995] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 54**(25.8 mg, 33.3% 수율, 99.6% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1996] LCMS: RT = 2.837 min, m/z = 442.4 $(M+1)^+$.

[1997] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.74-6.71 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.00-0.97 (m, 3H).

[1998] 합성 19-14

[1999] (FRPPO-034)



[2000]

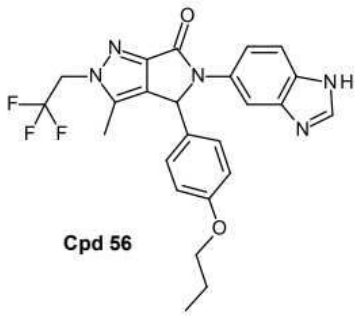
[2001] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 55**(6.32 mg, 16.2% 수율, 98.9% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[2002] LCMS: RT = 2.801 min, m/z = 442.3 $(M+1)^+$.

[2003] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.31-1.30 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 3H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.46-0.44 (m, 2H).

[2004] 합성 19-15

[2005] (FRPPO-037)



[2006]

[2007] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 56**(5.49 mg, 11.7 μmol, 70.1% 수율, 100% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

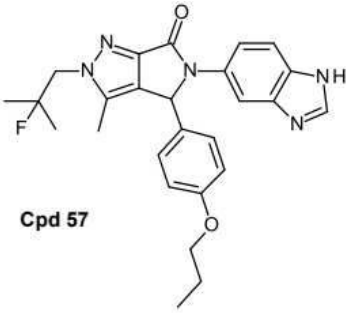
[2008] LCMS: RT = 0.900 min, m/z = 470.2 $(M+1)^+$.

[2009] HPLC: RT = 2.390 min.

[2010] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO: δ 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.43 (d, *J* = 42.4 Hz, 1H), 7.33-7.27 (d, *J* = 24 Hz, 1H), 7.15-7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78-6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.29-5.22 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 3H).

[2011] 합성 19-16

[2012] (FRPPO-038)



[2013]

[2014] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 57**(1 mg, 2.13 μmol, 25.2% 수율, 98.1% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

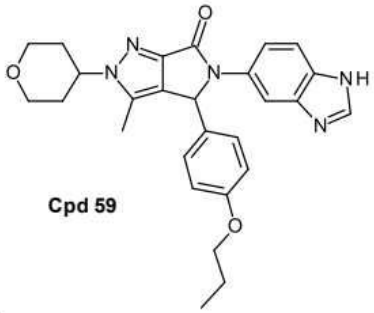
[2015] LCMS: RT = 0.909 min, m/z = 462.3 $(M+1)^+$.

[2016] HPLC: RT = 2.444 min.

[2017] ^{1}H NMR: EW14646-224-P1A 400 MHz DMSO: δ 12.4 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52-7.27 (m, 2H), 7.14-7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78-6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.66-1.60 (m, 2H) , 1.39-1.24 (m, 6H), 0.92-0.88 (m, 3H).

[2018] 합성 19-17

[2019] (FRPPO-035)



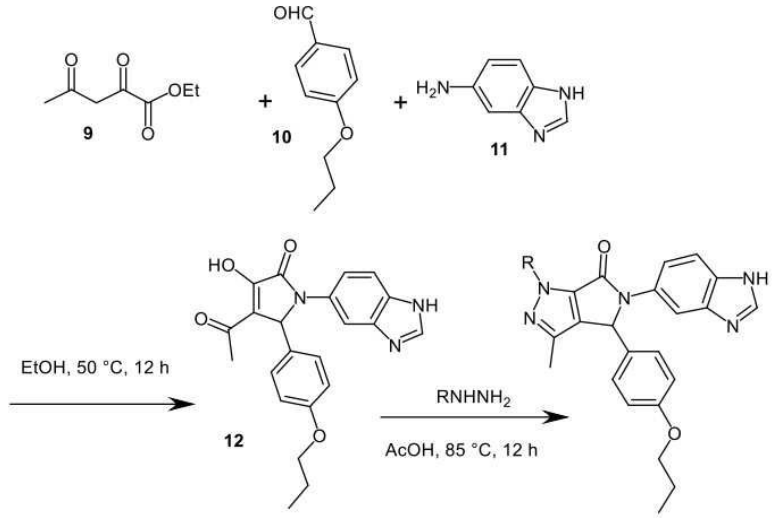
[2020]

[2021] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 59**(17.0 mg, 21.7% 수율, 100% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2022] LCMS: RT = 2.700 min, m/z = 472.3 $(M+1)^+$.

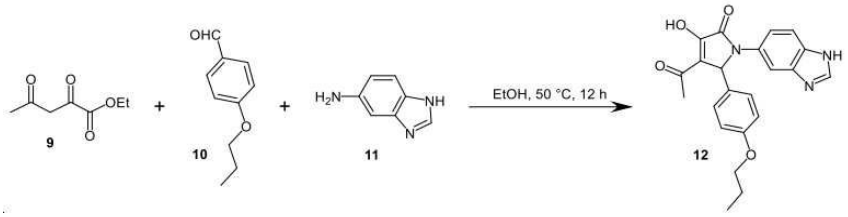
[2023] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.05-7.01 (m, 3H), 6.74-6.72 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.01-0.89 (m, 3H).

[2024] 반응식 19



[2025]

[2026] 합성 20-1



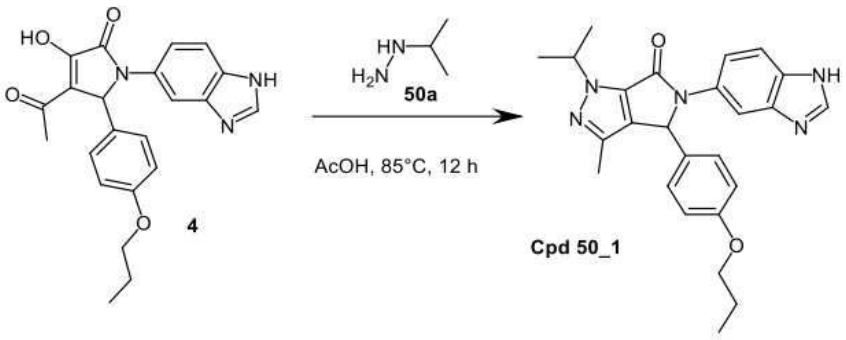
[2027]

[2028] EtOH(20 mL) 중 화합물 **10**(5.19 g, 31.6 mmol, 4.99 mL, 1.00 **eq**) 및 화합물 **11**(4.21 g, 31.6 mmol, 1.00 **eq**)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **9**(5.00 g, 31.6 mmol, 4.50 mL, 1.00 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **11**이 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **12**(800 mg, 2.04 mmol, 6.46% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2029] LCMS: RT = 0.785 min, m/z = 392.1 $(M+1)^+$.

[2030] 합성 20-2

[2031] **(FRPPO-021)**



[2032]

[2033] AcOH(2 mL) 중 화합물 **12**(100 mg, 255 μmol, 1 .00 *eq*)의 용액에 화합물 **50a**(189 mg, 2.55 mmol, 10.0 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Xtimate C18 150 × 25mm, 5 μm; 이동 상(0.04% NH_4OH, 10mM NH_4HCO_3) A - 물, B - ACN; 구배 35-65% B, 10min)로 정제하여 **화합물 50_1**(23.52 mg, 54.2 μmol, 21.2% 수율, 99.0% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

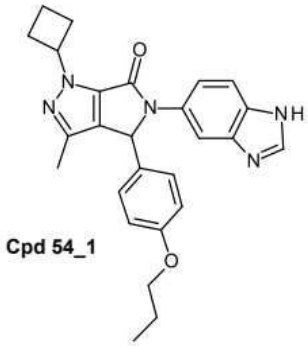
[2034] LCMS: RT = 0.844 min, m/z = 430.2 $(M+1)^+$.

[2035] HPLC: RT = 1.777 min.

[2036] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 10.0 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 3H).

[2037] 합성 20-3

[2038] **(FRPPO-022)**



[2039]

[2040] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 54_1**(5.72 mg, 12.6 μmol, 4.93% 수율, 97.3% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

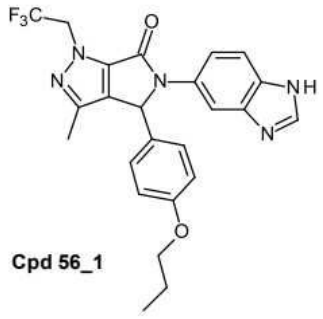
[2041] LCMS: RT = 0.872 min, m/z = 442.3 $(M+1)^+$.

[2042] HPLC: RT = 1.923 min.

[2043] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 7.99 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.91-2.86 (s, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 3H).

[2044] 합성 20-4

[2045] **(FRPPO-023)**



[2046]

[2047] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 56_1**(45.72 mg, 93.7 μmol, 36.7% 수율, 96.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2048] LCMS: RT = 0.838 min, m/z = 470.2 $(M+1)^+$.

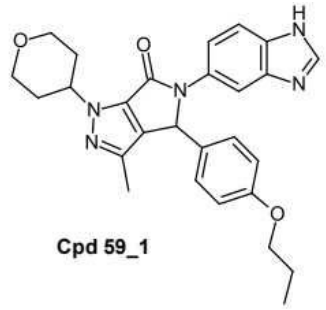
[2049] HPLC: RT = 1.769 min

[2050] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.93 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.99-4.89 (m, 3H), 3.84-3.81 (m, 2H), 2.10 (s, 3H),

1.77-1.72 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 3H).

[2051] 합성 20-5

[2052] **(FRPPO-024)**



[2053]

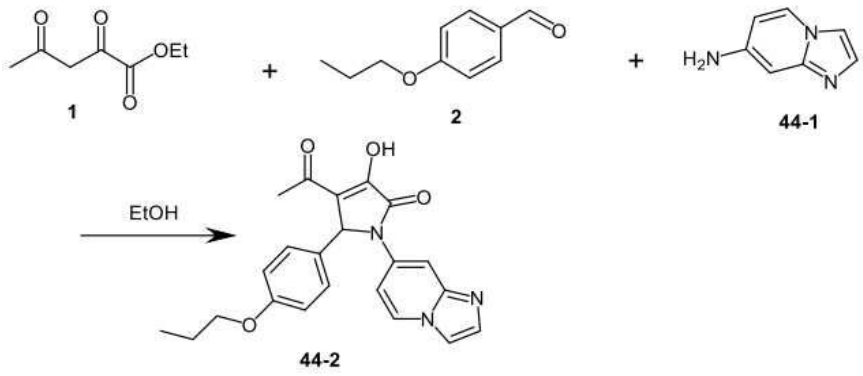
[2054] 화합물을 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. **화합물 59_1**(23.37 mg, 48.4 μmol, 18.9% 수율, 97.8% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2055] LCMS: RT = 0.802 min, m/z = 472.2 $(M+1)^+$.

[2056] HPLC: RT = 1.791 min.

[2057] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$: δ 7.95 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 5H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 3H).

[2058] 반응식 20



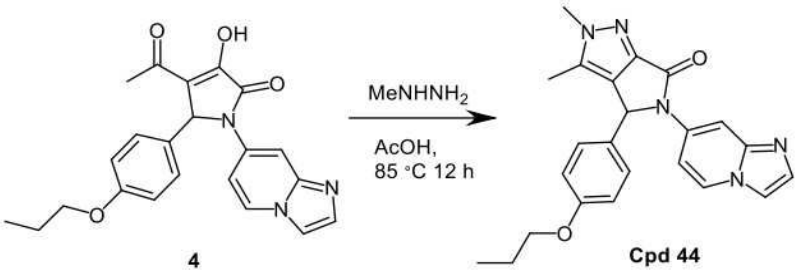
[2059]

[2060] 합성 21-1

[2061] EtOH(8 mL) 중 화합물 **2**(200 mg, 1.36 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **44_1**(181 mg, 1.36 mmol, 1.00 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 화합물 **1**(215 mg, 1.36 mmol, 192 μL, 1.00 *eq*)을 혼합물에 가하고 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 **44-2**를 백색 고체로서 수득하고 다음의 단계에서 직접 사용하였다.

[2062] 합성 21-2

[2063] (FRPPO-009)



[2064]

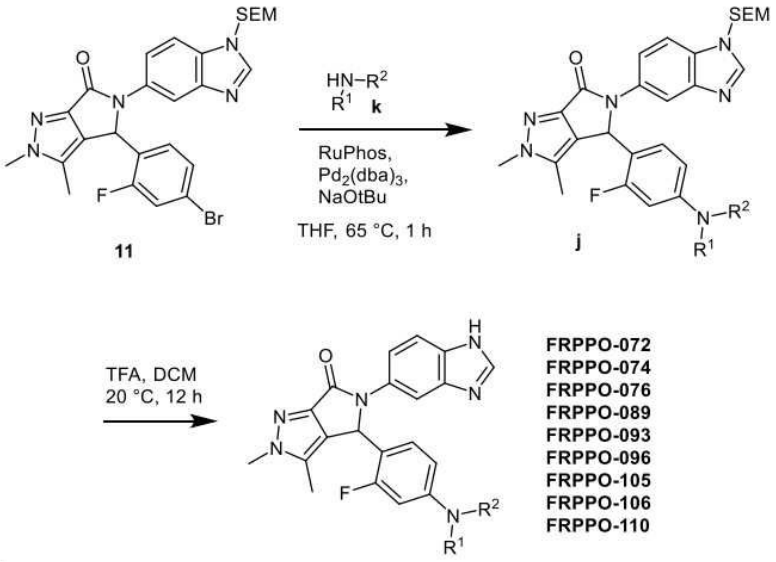
[2065] AcOH(5 mL) 중 화합물 **44_2**(33 mg, 87 μmol, 1.0 *eq*)의 용액에 $MeNHNH_2$(40 mg, 868 μmol, 46 μL, 10.1 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 HPLC(컬럼 Shim-pack C18 150 x 25, 10 μm; 이동 상(0.23% 포름산) A - 물, B - ACN; 구배 17-47% B, 10 min)로 정제하여 **화합물 44**(5.22 mg, 12.6 μmol, 1.97% 수율, 97% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2066] LCMS: RT = 0.945 min, m/z = 402.4 $(M+1)^+$.

[2067] HPLC: RT = 2.176 min

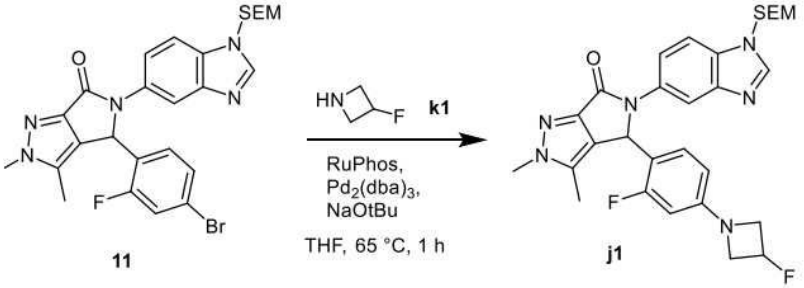
[2068] ^1H NMR: 400 MHz MeOD: δ 8.32-8.30 (d, *J* = 8, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.83-6.81 (d, *J* = 8, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 3H).

[2069] 반응식 21



[2070]

[2071] 합성 22-1



[2072]

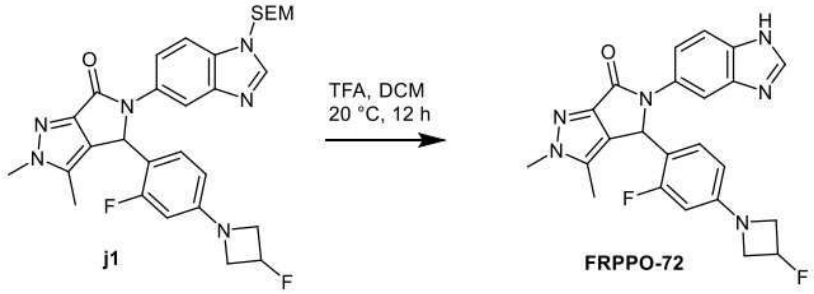
[2073] THF(10 mL) 중 화합물 **11**(0.500 g, 876 μmol, 1.00 eq), 화합물 **k1**(195 mg, 1.75 mmol, 2.00 eq, HCl),

$Pd_2(dba)_3$(80 mg, 87.6 μmol, 0.100 eq), RuPhos(82 mg, 175 μmol, 0.200 eq) 및 NaOtBu(336 mg, 3.51 mmol, 4.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징시킨 다음, 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **j1**(0.335 g 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2074] LCMS: RT = 1.043 min, m/z = 565.4 $(M+1)^+$

[2075] 합성 22-2

[2076] **(FRPPO-072)**

[2077] 

[2078] DCM(10.0 mL) 중 화합물 **j1**(0.335 g, 593 μmol, 1.00 eq)의 용액에 25℃에서 16시간 동안 교반된 TFA(6.16 g, 54.0 mmol, 4 mL, 91.1 eq)를 가하였다. 반응 용액을 CH_2Cl_2(20 mL) 사이에 분배시키고 포화된 $NaHCO_3$(aq)를 pH = 8이 될 때까지 가하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 27%-47% B, 10 min)로 정제하여 화합물 **FRPPO-072**(6.79 mg, 22.5 μmol, 3.79% 수율, 97.7% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

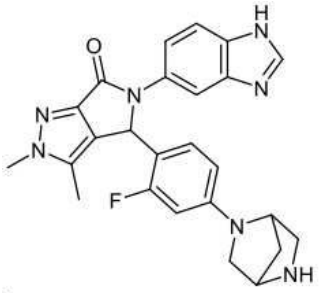
[2079] LCMS: RT = 0.858 min, m/z = 435.3 $(M+1)^+$.

[2080] HPLC: RT = 1.300 min.

[2081] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.14 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 1 H), 6.93-7.04 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 1.47 Hz, 2H), 5.27-5.53 (m, 1H), 3.96-4.18 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[2082] 합성 22-3

[2083] **(FRPPO-076)**

[2084] 

[2085] 화합물을 *3급*-부틸 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트로 출발하는 유사한 방법을 사용하여 수득하였다. BOC 그룹을 DCM 중 SEM 그룹과 TFA으로 동시에 제거하였다. **FRPPO-076**(6.69 mg, 13.5 μmol, 3.95% 수율, 92.0% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

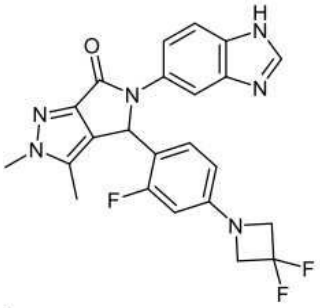
[2086] LCMS: RT = 0.650 min, m/z = 458.3 $(M+1)^+$.

[2087] HPLC: RT = 1.059 min.

[2088] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.16-8.13 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.45-6.44 (m, 1H), 6.43-6.27 (m, 2H), 6.25-6.13 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.79-1.54 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H).

[2089] 합성 22-4

[2090] **(FRPPO-074)**



[2091]

[2092] **FRPPO-074**(14.75 mg, 30.7 μmol, 3.58% 수율, 94.2% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

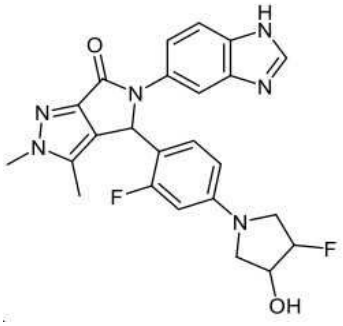
[2093] LCMS: RT = 0.792 min, m/z = 453.2 $(M+1)^+$.

[2094] HPLC: RT = 1.577 min.

[2095] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.4 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.39 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 1H), 7.10-6.93 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.35-6.14 (m, 2H), 4.19 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[2096] 합성 22-5

[2097] **(FRPPO-089)**



[2098]

[2099] **FRPPO-089**(1.85 mg, 3.69 μmol, 0.080% 수율, 92.6% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

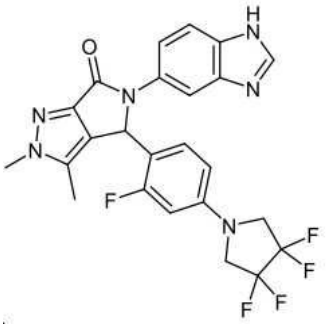
[2100] LCMS: RT = 0.739 min, m/z = 461.4 $(M+1)^+$.

[2101] HPLC: RT = 1.586 min.

[2102] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.22-6.19 (m, 2H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52-3.34 (m, 3H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

[2103] 합성 22-6

[2104] (FRPPO-106)



[2105]

[2106] FRPPO-106(7.11 mg, 39.69 μmol, 12.55% 수율, 99.7% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

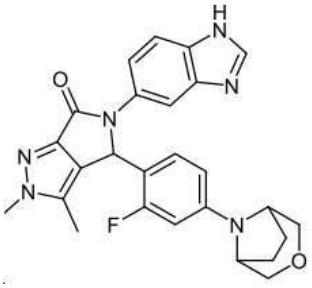
[2107] LCMS: 생성물 R_t = 0.823 min, m/z = 503.1 $(M+1)^+$.

[2108] HPLC: 생성물 Rt = 1.547 min, 순도: 99.7%.

[2109] ^{1}HNMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 12.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.50 - 6.47 (m, 1H), 6.44 - 6.41 (m, 1H), 6.37 - 6.35 (m, 1H), 4.01 - 3.91(m, 4H), 3.87(s, 3H), 2.12(s, 3H).

[2110] 합성 22-7

[2111] (FRPPO-093)



[2112]

[2113] FRPPO-093(1.21 mg, 2.52 μmol, 0.08% 수율, 98.6% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 백색 고체로서 수득하였다.

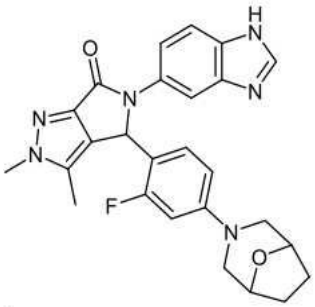
[2114] LCMS: RT = 0.862 min, m/z = 473.3 $(M+1)^+$.

[2115] HPLC: RT = 1.498 min.

[2116] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 1H), 7.37-7.20 (m, 1H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.56-6.41 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 4H).

[2117] 합성 22-8

[2118] (FRPPO-096)



[2119]

[2120] FRPPO-096(4.92 mg, 9.67 μmol, 2.33% 수율, 92.9% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

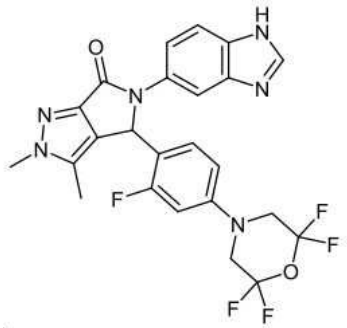
[2121] LCMS: ERT = 0.785 min, m/z = 473.3 $(M+1)^+$.

[2122] HPLC: RT = 1.532 min.

[2123] ^{1}HNMR: 400 MH DMSO δ 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.51-6.45 (m, 3H), 4.34 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 4H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 4H).

[2124] 합성 22-9

[2125] (FRPPO-110)



[2126]

[2127] FRPPO-110(82.74 mg, 159 μmol, 34.3% 수율, 99.5% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

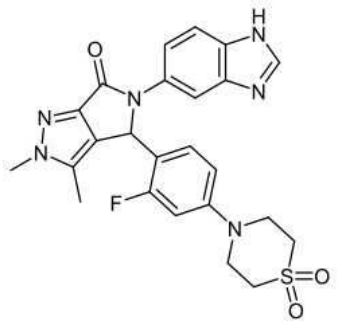
[2128] LCMS: RT = 0.908 min, m/z = 519.3 $(M+1)^+$.

[2129] HPLC: RT= 2.819 min.

[2130] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.43 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.56m, 1H), 7.36- 7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.79 6.77(m, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[2131] 합성 22-10

[2132] (FRPPO-105)



[2133]

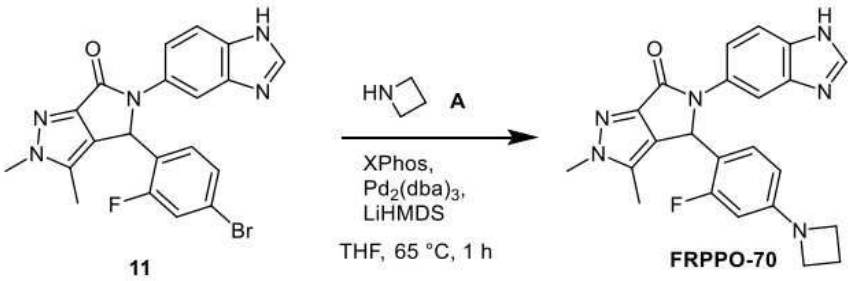
[2134] FRPPO-105(23.62 mg, 46.7 μmol, 14.6% 수율, 97.7% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

[2135] LCMS: RT = 0.803 min, m/z = 495.3 $(M+1)^+$.

[2136] HPLC: RT = 1.944 min.

[2137] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.03 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77-6.65 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (br s, 4H), 3.02 (br s, 4H), 2.12 (s, 3H).

[2138] 반응식 22



[2139]

[2140] 합성 23-1

[2141] (FRPPO-070)

[2142] THF(12 mL) 중 **11**(1.00 g, 2.27 mmol, 1.00 eq), 화합물 **A**(194 mg, 3.41 mmol, 230 uL, 1.50 eq), $Pd_2(dba)_3$(104mg, 114 μmol, 0.050 eq), XPhos(108 mg, 227 μmol, 0.100 eq)의 용액에 LiHMDS(1 M, 11.4 mL, 5.00 eq)를 가하였다. 반응물을 농축시켜 조 물질을 수득하고, 이를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.1% TFA) A - 물, B - ACN; 구배 1%-30% B, 7 min)로 정제하여 **FRPPO-70**(32.0 mg, 75.2 μmol, 20.9% 수율, 97.7% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

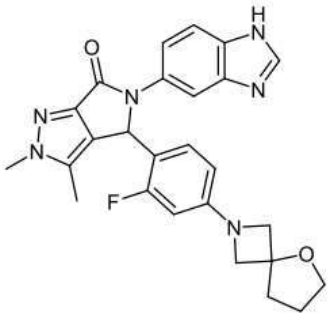
[2143] LCMS: RT= 0.856 min, m/z = 417.1 $[M+1]^+$.

[2144] HPLC: RT = 2.482 min, 97.7% 순도.

[2145] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 10.56 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78-7.53 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.00 - 5.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.65 (s, 3H).

[2146] 합성 23-2

[2147] (FRPPO-094)



[2148]

[2149] FRPPO-094(93.23 mg, 185 μmol, 58.1% 수율, 93.5% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

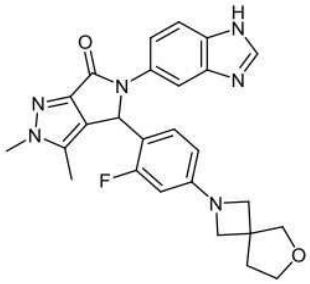
[2150] LCMS: RT = 0.877 min, m/z = 473.3 $(M+1)^+$.

[2151] HPLC: RT = 1.992 min.

[2152] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 6.10-6.06 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77-3.66 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H).

[2153] 합성 23-3

[2154] (FRPPO-095)



[2155]

[2156] FRPPO-095(0.57 mg, 1.19 μmol, 0.06% 수율, 98.4% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

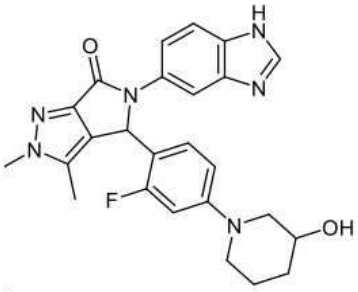
[2157] LCMS: RT = 0.869 min, m/z = 473.3 $(M+1)^+$.

[2158] HPLC: RT = 1.828 min.

[2159] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO *δ* 12.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H),6.97-6.96 (m, 1H), 6.44-7.42 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73-3.66 (m, 8H), 3.49-3.57 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 5H).

[2160] 합성 23-4

[2161] (FRPPO-086)



[2162]

[2163] FRPPO-086(106.07 mg, 210 μmol, 48.3% 수율, 91.1% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 갈색 고체로서 수득하였다.

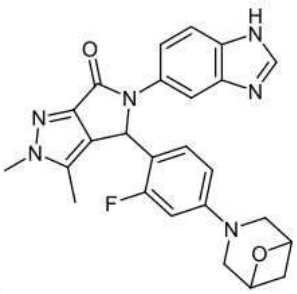
[2164] LCMS: RT = 0.739 min, m/z = 461.4 $(M+1)^+$.

[2165] HPLC: RT = 1.586 min.

[2166] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.63-6.48 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56-3.44 (m, 4H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H).

[2167] 합성 23-5

[2168] (FRPPO-077)



[2169]

[2170] FRPPO-077(2.82 mg, 6.10 μmol, 1.40% 수율, 99.1% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

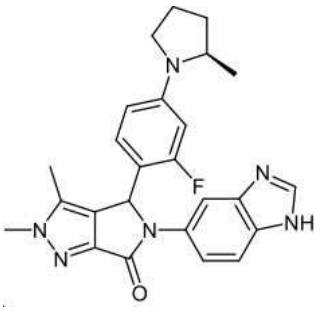
[2171] LCMS: RT = 0.858 min, m/z = 459.3 $(M+1)^+$.

[2172] HPLC: RT = 2.169 min.

[2173] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.51 - 12.30 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.39 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 1H), 7.08-6.93 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42-6.28 (m, 2H), 4.62 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H).

[2174] 합성 23-6

[2175] (FRPPO-115A)



[2176]

[2177] FRPPO-115A(5.40 mg, 11.7 μmol, 3.46% 수율, 96.0% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

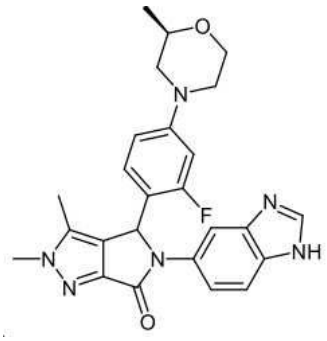
[2178] LCMS: RT = 0.960 min, m/z = 445.3 $(M+1)^+$.

[2179] HPLC: RT = 2.662 min.

[2180] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54-7.29 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.93-1.84 (m, 3H), 1.61-1.56 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 3H).

[2181] 합성 23-7

[2182] (FRPPO-114B)



[2183]

[2184] FRPPO-114B(45.21 mg, 89.3 μmol, 20.6% 수율, 91.0% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 백색 고체로서 수득하였다.

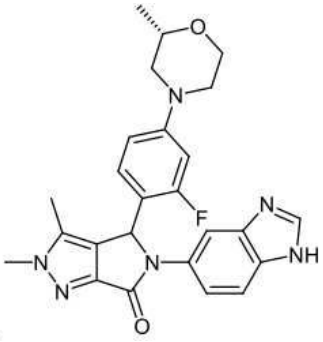
[2185] LCMS: RT = 0.825 min, m/z = 461.1 $(M+1)^+$.

[2186] HPLC: RT = 2.356 min.

[2187] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.43 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.86-3.83(m, 1H), 3.51-3.48 (m, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[2188] 합성 23-8

[2189] **(FRPPO-114A)**



[2190]

[2191] **FRPPO-114A**(3.12 mg, 6.24 μmol, 1.92% 수율, 92.1% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

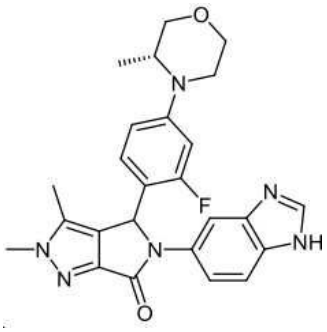
[2192] LCMS: RT = 0.776 min, m/z = 461.4 $(M+1)^+$.

[2193] HPLC: RT = 1.832 min.

[2194] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.89-3.79 (m, 5H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[2195] 합성 23-9

[2196] **(FRPPO-113B)**



[2197]

[2198] **FRPPO-113B**(130.28 mg, 257 μmol, 59.3% 수율, 91.0% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

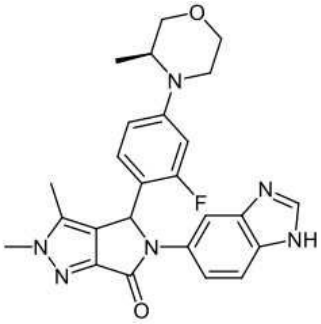
[2199] LCMS: RT = 0.803 min, m/z = 461.3 $(M+1)^+$.

[2200] HPLC: RT= 2.318 min.

[2201] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.54-6.53 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.97-0.91 (m, 3H).

[2202] 합성 23-10

[2203] (FRPPO-113A)



[2204]

[2205] FRPPO-113A(5.43 mg, 11.7 μmol, 5.38% 수율, 99.0% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

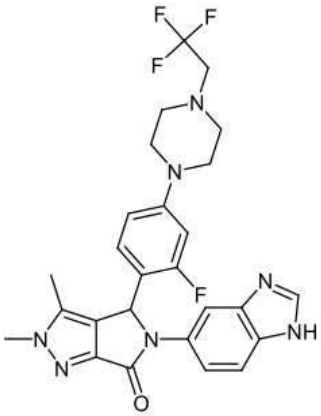
[2206] LCMS: RT = 0.857 min, m/z = 461.4 $(M+1)^+$.

[2207] HPLC: RT = 2.308 min.

[2208] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 2H), 6.46-6.43 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.64 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 3H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 0.94-0.92 (m, 3H).

[2209] 합성 23-11

[2210] (FRPPO-112)



[2211]

[2212] FRPPO-112(252.02 mg, 461 μmol, 60.8% 수율, 96.5% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

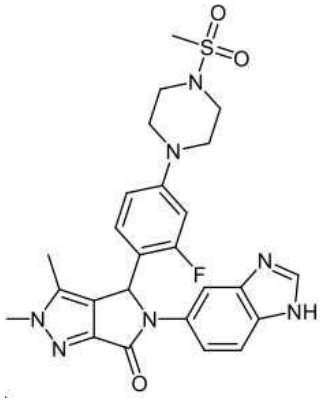
[2213] LCMS: RT = 0.865 min, m/z = 528.3 $(M+1)^+$.

[2214] HPLC: RT = 2.813 min.

[2215] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.39 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.61-6.57 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 3.08-3.06 (m, 4H), 2.66-2.63 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).

[2216] 합성 23-12

[2217] (FRPPO-111)



[2218]

[2219] FRPPO-111(4.18 mg, 7.81 μmol, 4.09% 수율, 97.8% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

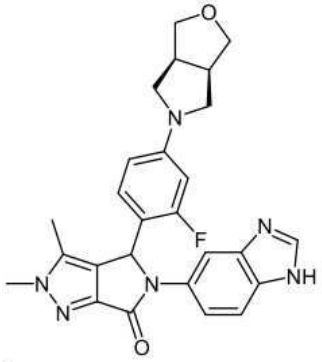
[2220] LCMS: RT = 0.846 min, m/z = 524.3 $(M+H)^+$.

[2221] HPLC: RT = 2.140 min, 97.8% 순도.

[2222] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (br s, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.55-7.37 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 6.50-6.47 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[2223] 합성 23-13

[2224] (FRPPO-098)



[2225]

[2226] FRPPO-098(7.21 mg, 14.8 μmol, 6.98% 수율, 96.8% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 담황색 고체로서 수득하였다.

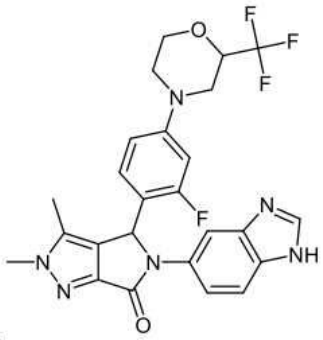
[2227] LCMS: RT = 0.797 min, m/z = 473.3 $(M+H)^+$.

[2228] HPLC: RT = 2.308 min.

[2229] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.42-7.26 (m, 1H), 6.95 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.43-6.42 (m, 1H), 6.26-6.22 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.92 (br s, 2H), 2.12 (s, 3H).

[2230] 합성 23-14

[2231] **(FRPPO-109)**



[2232]

[2233] **FRPPO-109**(4.16 mg, 7.33 μmol, 3.77% 수율, 90.7% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

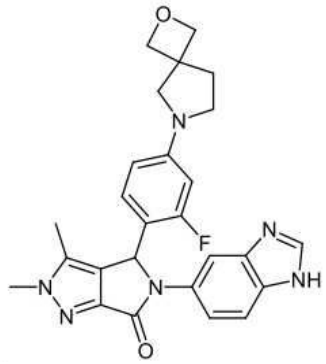
[2234] LCMS: RT = 0.923 min, m/z = 515.3 $(M+H)^+$.

[2235] HPLC: RT = 2.763 min, 90.7% 순도.

[2236] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.43 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 1 H), 7.54-7.43 (m, 1 H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 3H), 3.67-3.64 (m, 2H), 2.76-2.75 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

[2237] 합성 23-15

[2238] **(FRPPO-097)**



[2239]

[2240] **FRPPO-097**(4.61 mg, 9.29 μmol, 4.39% 수율, 95.2% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

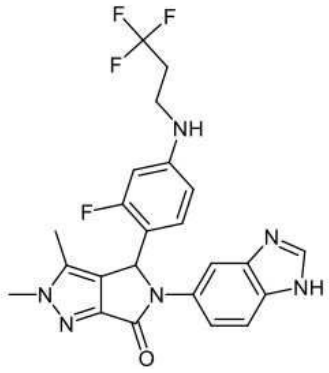
[2241] LCMS: RT = 0.796 min, m/z = 473.3 $(M+H)^+$.

[2242] HPLC: RT = 2.267 min.

[2243] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (s, 1 H), 8.18 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.55-7.42 (m, 1 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 6.95-6.93 (m, 1 H), 6.42 (d, *J*=12 Hz, 1 H), 6.19-6.13 (m, 2H), 4.52-4.49 (m, 2H), 4.45-4.44 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

[2244] 합성 23-16

[2245] (FRPPO-092)



[2246]

[2247] FRPPO-092(0.37 mg, 0.074 μmol, 0.04% 수율, 94.1% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

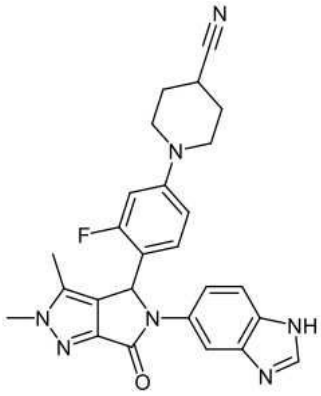
[2248] LCMS: RT = 0.841 min, m/z = 473.3 $(M+H)^+$.

[2249] HPLC: RT = 2.634 min.

[2250] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42-12.41 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 2H), 6.07-6.06 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

[2251] 합성 23-17

[2252] (FRPPO-091)



[2253]

[2254] FRPPO-091(4.18 mg, 7.81 μmol, 4.09% 수율, 97.8% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

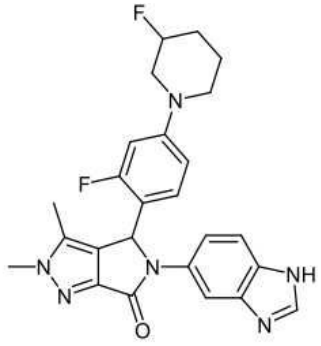
[2255] LCMS: RT = 0.846 min, m/z = 524.3 $(M+H)^+$.

[2256] HPLC: RT = 2.140 min.

[2257] ^{1}HNMR: EW18244-4-P1A 400 MHz DMSO δ 12.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 2H), 6.60-6.45 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H).

[2258] 합성 23-18

[2259] (FRPPO-088)



[2260]

[2261] FRPPO-088(9.80 mg, 19.4 μmol, 8.98% 수율, 91.7% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 담황색 고체로서 수득하였다.

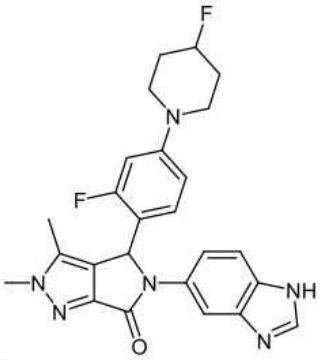
[2262] LCMS: RT = 0.831min, m/z = 463.2 $(M+H)^+$.

[2263] HPLC: RT = 1.924 min.

[2264] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.44 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (br t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.64-6.59 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (br s, 1H), 1.69-1.68 (m, 2H), 1.48 (br s, 1H).

[2265] 합성 23-19

[2266] (FRPPO-087)



[2267]

[2268] FRPPO-087(32.02 mg, 67.2 μmol, 31.1% 수율, 97.1% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 담황색 고체로서 수득하였다.

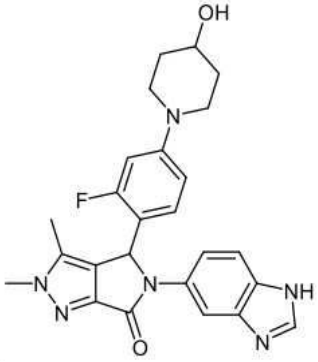
[2269] LCMS: RT = 0.832min, m/z = 463.3 $(M+H)^+$.

[2270] HPLC: RT = 2.551 min.

[2271] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 1 H), 7.30 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H).

[2272] 합성 23-20

[2273] (FRPPO-085)

[2274] 

[2275] FRPPO-085 (14.18 mg, 30.8 μmol, 9.45% 수율, 98.2% 순도) 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

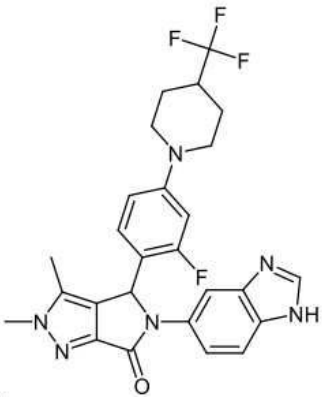
[2276] LCMS: RT = 0.825 min, m/z = 461.3 $(M+1)^+$.

[2277] HPLC: RT = 1.678 min.

[2278] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 4H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 2H).

[2279] 합성 23-21

[2280] (FRPPO-108)

[2281] 

[2282] FRPPO-108(4.83 mg, 9.21 μmol, 4.72% 수율, 97.8% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 백색 고체로서 수득하였다.

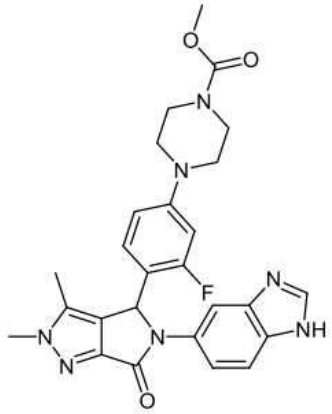
[2283] LCMS: RT = 0.956 min, m/z = 513.3 $(M+H)^+$.

[2284] HPLC: RT = 3.027 min.

[2285] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H).

[2286] 합성 23-22

[2287] (FRPPO-107)



[2288]

[2289] FRPPO-107(112.8 mg, 202 μmol, 33.8% 수율, 90.0% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 백색 고체로서 수득하였다.

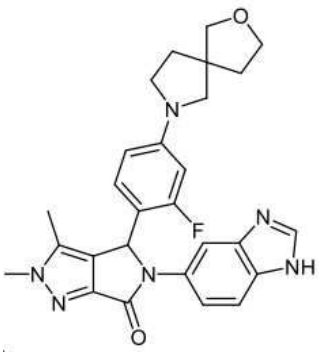
[2290] LCMS: RT = 0.860 min, m/z = 504.4 $(M+1)^+$.

[2291] HPLC: RT= 2.295 min.

[2292] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.26 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 2H), 6.47-6.45 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).

[2293] 합성 23-23

[2294] (FRPPO-104)



[2295]

[2296] FRPPO-104(10.86 mg, 21.3 μmol, 10.4% 수율, 95.4% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 담황색 고체로서 수득하였다.

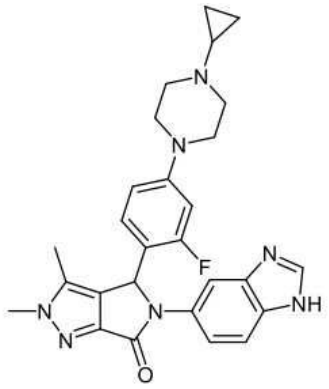
[2297] LCMS: RT = 0.826 min, m/z = 487.3 $(M+H)^+$.

[2298] HPLC: RT = 2.495 min.

[2299] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.45 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.65-7.50 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.63-6.42 (m, 1H), 6.18-6.12 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.14-2.11 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 4H).

[2300] 합성 23-24

[2301] (FRPPO-103)



[2302]

[2303] FRPPO-103(97.04 mg, 191 μmol, 31.0% 수율, 95.8% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

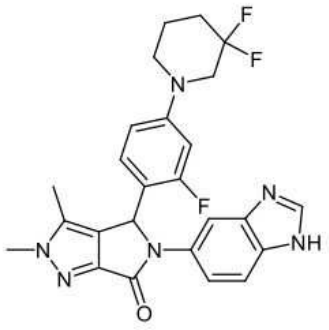
[2304] LCMS: RT = 0.890 min, m/z = 486.4 $(M+1)^+$.

[2305] HPLC: RT = 2.593 min.

[2306] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.46 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.55-2.54 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.60-1.55 (m, 1H), 0.41-0.37 (m, 2H), 0.30-0.28 (m, 2H).

[2307] 합성 23-25

[2308] (FRPPO-102)



[2309]

[2310] FRPPO-102(43.08 mg, 83.2 μmol, 40.0% 수율, 92.8% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 담황색 고체로서 수득하였다.

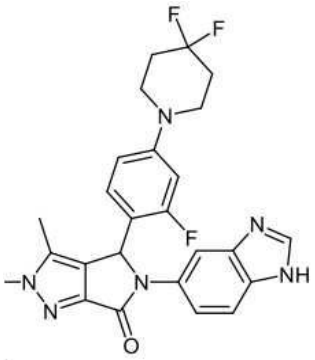
[2311] LCMS: RT = 0.914 min, m/z = 481.3 $(M+1)^+$.

[2312] HPLC: RT = 2.669 min.

[2313] ^{1}HNMR: EW18244- 400 MHz DMSO δ 12.43 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H).

[2314] 합성 23-26

[2315] (FRPPO-101)



[2316]

[2317] FRPPO-101(45.98 mg, 95.7 μmol, 20.2% 수율, 94.3% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

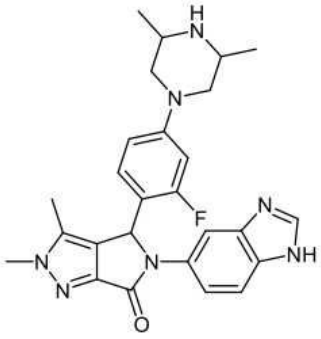
[2318] LCMS: RT = 0.821 min, m/z = 481.3 $(M+1)^+$.

[2319] HPLC: RT = 2.707 min.

[2320] ^{1}HNMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 4H).

[2321] 합성 23-27

[2322] (FRPPO-100)



[2323]

[2324] FRPPO-100(37.4 mg, 77.2 μmol, 36.5% 수율, 97.6% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

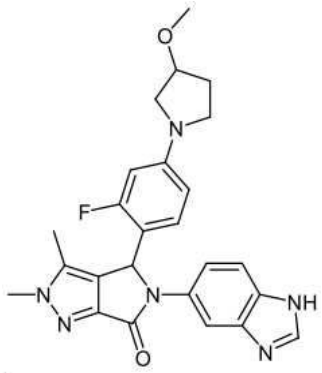
[2325] LCMS: RT = 0.841 min, m/z = 474.4 $(M+1)^+$.

[2326] HPLC: RT = 2.162 min.

[2327] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.53 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), .6.98-.96 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[2328] 합성 23-28

[2329] (FRPPO-084)



[2330]

[2331] FRPPO-084(52.4 mg, 110 μmol, 25.4% 수율, 96.9% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 백색 고체로서 수득하였다.

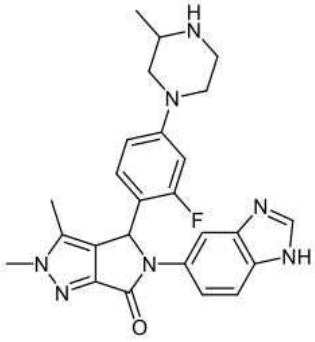
[2332] LCMS: RT = 0.840 min, m/z = 461.1 $(M+1)^+$.

[2333] HPLC: RT = 2.493 min.

[2334] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.43 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.31-3.28 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H).

[2335] 합성 23-29

[2336] (FRPPO-082)



[2337]

[2338] FRPPO-082(30.35 mg, 66.1 μmol, 15.2% 수율, 94.7% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

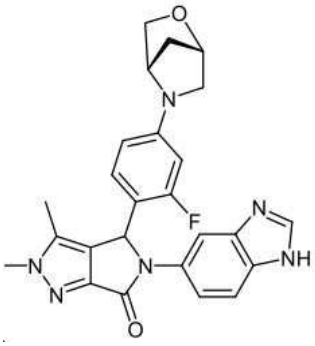
[2339] LCMS: RT = 0.802 min, m/z = 460.1 $(M+1)^+$.

[2340] HPLC: RT = 2.052 min.

[2341] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.58-6.50 (m, 2H), 6.44-6.43 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.45-2.44 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 0.95-0.91 (m, 3H).

[2342] 합성 23-30

[2343] (FRPPO-081)



[2344]

[2345] FRPPO-081(10.34 mg, 22.1 μmol, 5.06% 수율, 97.8% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

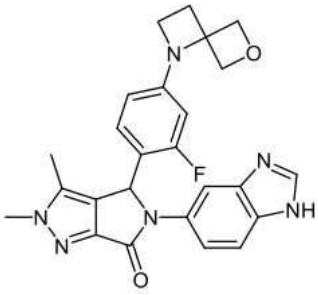
[2346] LCMS: RT = 0.796 min, m/z = 459.1 $(M+1)^+$.

[2347] HPLC: RT = 2.151 min.

[2348] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.45-7.25 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.42 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.32-6.24 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 3.2, 7.4 Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.12-2.11 (m, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H).

[2349] 합성 23-31

[2350] (FRPPO-079)



[2351]

[2352] FRPPO-079(6.81 mg, 14.4 μmol, 6.60% 수율, 96.9% 순도)를 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

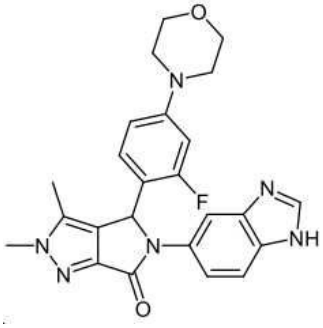
[2353] LCMS: RT = 0.785min, m/z = 459.2 $(M+H)^+$.

[2354] HPLC: RT= 2.245 min.

[2355] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.50 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 2H), 4.99 (br d, *J* = 8. Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

[2356] 합성 23-32

[2357] (FRPPO-078)

[2358] 

[2359] FRPPO-078(35.47 mg, 77.9 μmol, 17.4% 수율, 98.1% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

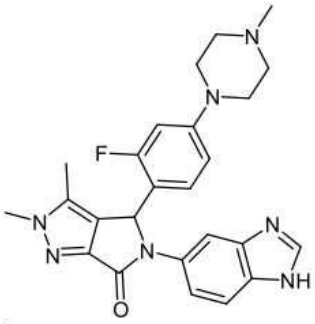
[2360] LCMS: RT = 0.800 min, m/z = 447.1 $(M+1)^+$.

[2361] HPLC: RT = 2.185 min.

[2362] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67-7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.06-2.99 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).

[2363] 합성 23-33

[2364] (FRPPO-083)

[2365] 

[2366] FRPPO-083(55.81 mg, 116 μmol, 26.7% 수율, 95.7% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 백색 고체로서 수득하였다.

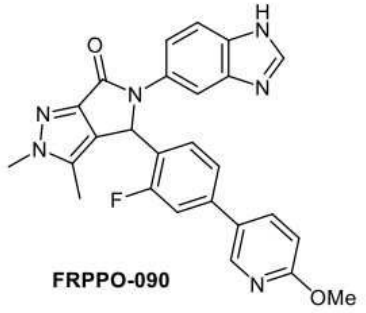
[2367] LCMS: RT = 0.805 min, m/z = 460.2 $(M+1)^+$.

[2368] HPLC: RT = 2.120 min.

[2369] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.61-6.57 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 3.6, 5.7 Hz, 4H), 2.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[2370] 합성 23-34

[2371] (FRPPO-090)



[2372]

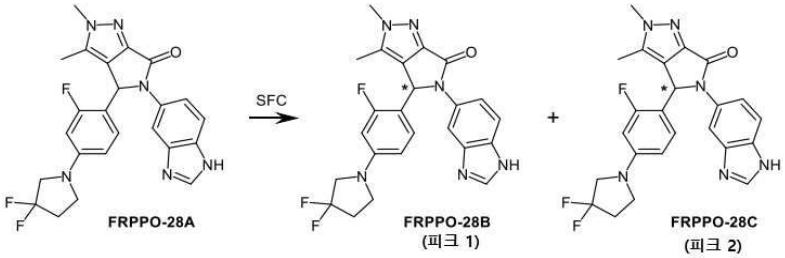
[2373] (6-메톡시피리딘-3-일)보론산으로부터 출발하여, FRPPO-090(135.74 mg, 284 μmol, 66.6% 수율, 98.1% 순도)을 유사한 스즈키 반응을 사용하여 회백색 고체로서 수득하였다.

[2374] LCMS: RT = 0.882 min, m/z = 469.3 $(M+1)^+$.

[2375] HPLC: RT = 2.328 min.

[2376] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 12.43 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 3.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 2.15 (s, 3H).

[2377] 반응식 23



[2378]

[2379] 합성 24-1

[2380] FRPPO-28A를 키랄 SFC(컬럼 DAICEL CHIRALPAK AD 250 x 30 mm, 10 μm; 이동 상 A - 초임계 CO_2, B - IPA (0.1% NH_4OH); 등전점 60% B, 7 min) 상에 다수 주입하여 정제하였다.

[2381] FRPPO-028B(피크 1 RT = 2.25 min, 99% 순도)를 수득하고 ^{1}H NMR, LCMS, 및 SFC로 확인하였다.

[2382] LCMS: RT = 0.90 min, m/z = 467 $(M+1)^+$.

[2383] 키랄 SFC: RT = 1.50 min.

[2384] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO: δ 12.42 (br s, 1H) 8.18 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (br dd, 1H, J = 8.8, 44), 7.30 (br dd, 1H, J = 8.8, 45), 7.00 (m, 1H), 6.45 (br d, 1H, J = 10.8), 6.25-6.30 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

[2385] FRPPO-028C(피크 2) (RT = 3.22 min, 100% 순도)를 수득하고 ^{1}H NMR, LCMS, 및 SFC로 확인하였다.

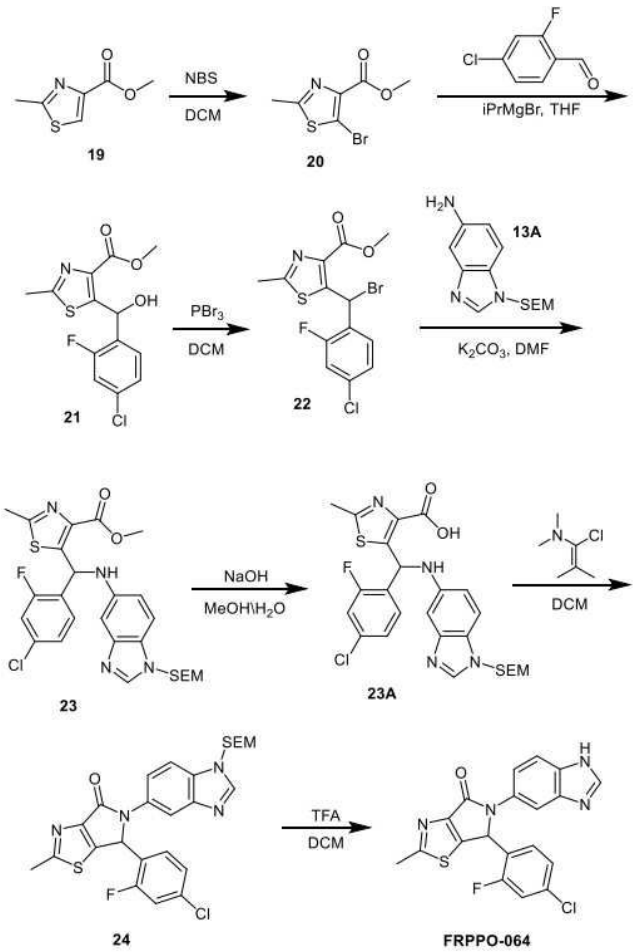
[2386] LCMS: RT = 0.90 min, m/z = 467 $(M+1)^+$.

[2387] 키랄 SFC: RT = 1.85 min.

[2388] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO: δ 12.43 (br s, 1H) 8.17 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.00 (t, 1H, J = 8.8), 6.45 (s, 1H), 6.24-6.30 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.36 (m,

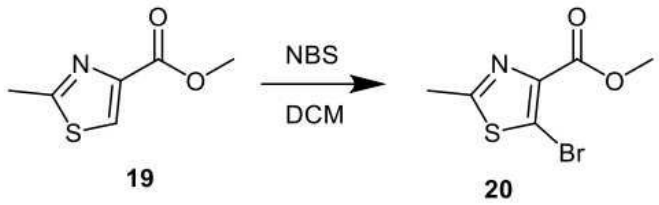
2H), 2.42 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

[2389] 반응식 24



[2390]

[2391] 합성 25-1

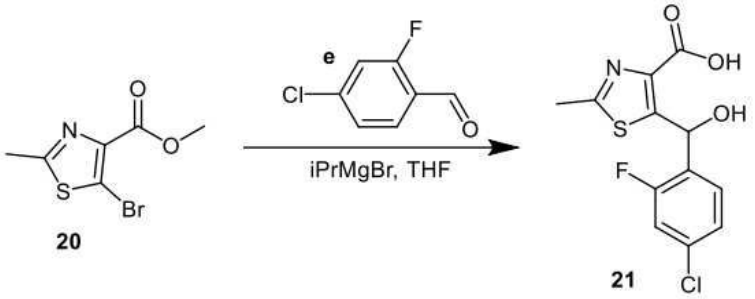


[2392]

[2393] ACN(50 mL) 중 **19**(10.0 g, 63.6 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 NBS(22.6 g, 127 mmol, 2.00 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 **물** 100 mL로 희석시키고 **DCM** 100 mL(50 mL x **2**)로 추출하였다. 합한 유기 층을 **염수** 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(**ISCO; 80 g SepaFlash Silica Flash Column, 0-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 @ 60 mL/min의 용출제**)로 정제하여 화합물 20(4.00 g, 16.9 mmol, 26.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2394] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 3.96(s, 3H), 2.71(s, 3H).

[2395] 합성 25-2

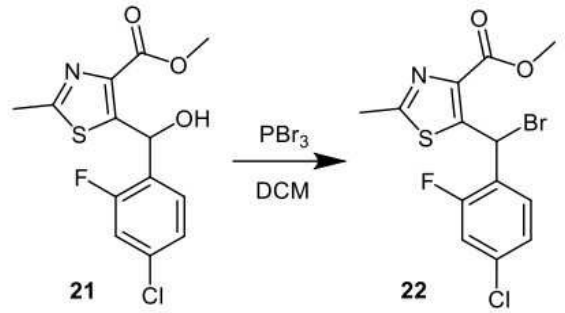


[2396]

[2397] THF(20 mL) 중 화합물 **20**(3.00 g, 12.7 mmol, 1.00 eq)의 용액에 i-PrMgBr(1.00 M, 19.2 mL, 1.51 eq)을 가하였다. 혼합물을 -70℃에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, 화합물 **e**(3.00 g, 18.9 mmol, 1.49 eq)를 가하고, 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 30 mL를 -40℃에서 가하여 퀀칭시킨 다음, 물 100 mL로 희석시키고 에틸 아세테이트 150 mL(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO; 40 g SepaFlash Silica Flash Column, 0~50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배, 60 mL/min의 용출제)로 정제하여 화합물 **21**(1.50 g, 4.75 mmol, 37.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2398] LCMS: RT = 0.907 min, m/z = 298.1 $(M+1)^+$.

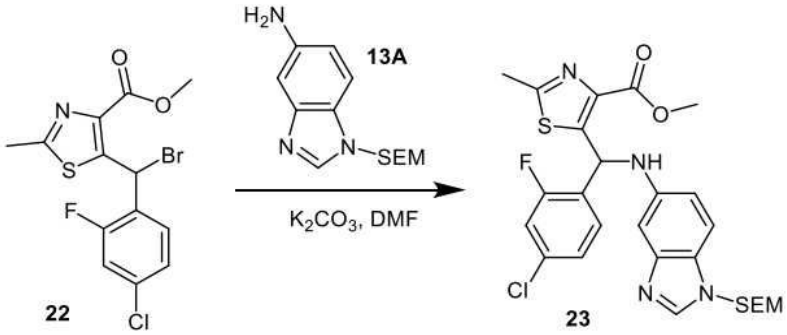
[2399] 합성 25-3



[2400]

[2401] DCM(10 mL) 중 화합물 **21**(1.40 g, 4.43 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 PBr_3(7.00 g, 25.8 mmol, 5.83 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 여과하였다. 반응 혼합물을 물 속에 붓고, **DCM 60** mL(**20** mL x **3**)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 **20** mL로 세척하고, **Na_2SO_4** 위에서 건조시키고**,** 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **22**(1.70 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하고 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2402] 합성 25-4



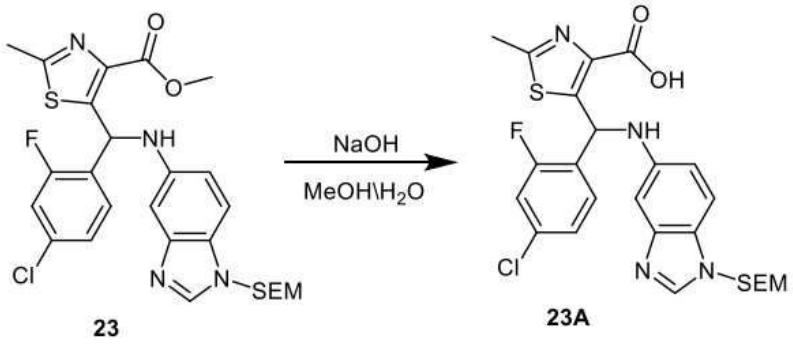
[2403]

[2404] DMF(10 mL) 중 화합물 **22**(1.70 g, 4.47 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 K_2CO_3(1.42 g, 10.2 mmol, 2.30 **eq**) 및 화합물 **13A**(1.40 g, 5.31 mmol, 1.19 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물 100** mL와 에틸 아세테이트 **120** mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, **물 120** mL(40 mL x **3**) 및 염수

100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **23**(2.00 g, 3.49 mmol, 78.1% 수율, 순도: 98.2%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2405] LCMS: RT = 1.140 min, m/z = 559.2 $(M+1)^+$.

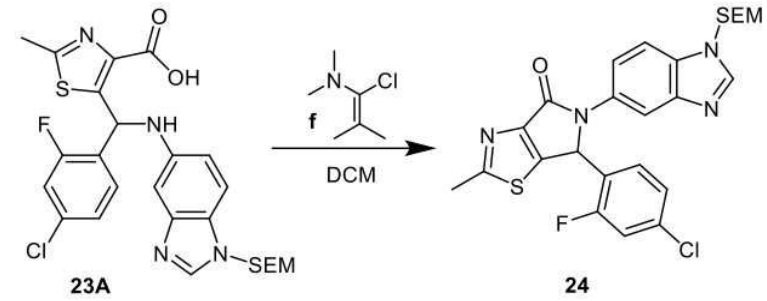
[2406] 합성 25-5



[2407]

[2408] MeOH(18 mL) 중 화합물 **23**(1.50 g, 2.67 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 H_2O(6 mL) 중 NaOH(750 mg, 18.7 mmol, 7.01 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔사를 **수성 HCl(1M)** 로 pH 6으로 조절하고 에틸 아세테이트 **150** mL(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 **60** mL로 세척하고, **Na_2SO_4** 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **23A**(1.20 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 임의의 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2409] 합성 25-6



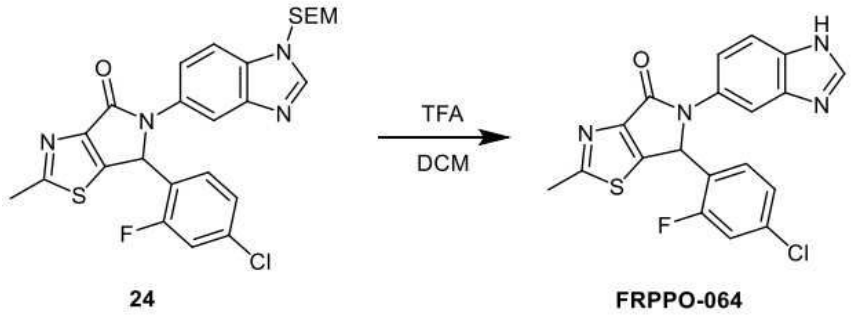
[2410]

[2411] DCM(10 mL) 중 화합물 **23A**(1.00 g, 1.83 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 화합물 **f**(505 mg, 3.78 mmol, 500 uL, 2.07 **eq**)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 **50** mL와 **DCM 50** mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 **100** mL(50 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(0.1% NH_4OH H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **24**(300 mg, 542 μmol, 29.6% 수율, 95.7% 순도)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 후속적인 반응에서 직접 사용하였다.

[2412] LCMS: RT = 1.090 min, m/z = 529.2 $(M+1)^+$.

[2413] 합성 25-7

[2414] (FRPPO-064)



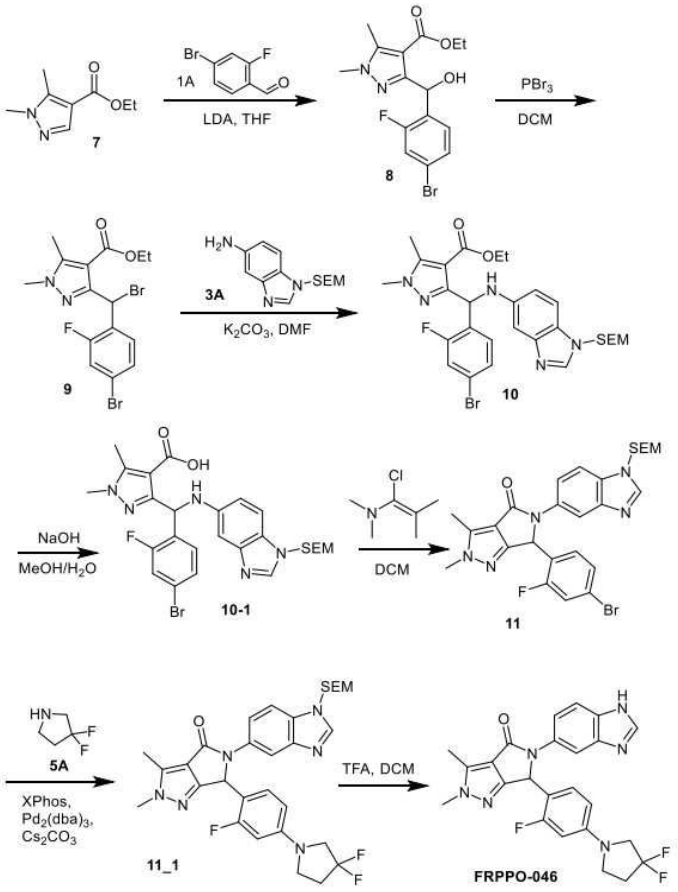
[2415]

[2416] DCM(1.5 mL) 중 화합물 **24**(100 mg, 189 μmol, 1.00 **eq**)의 용액에 TFA(770 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 35.7 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_3H_2O로 pH 8로 조절하였다. 혼합물을 물 **20** mL로 희석시키고 **DCM 30** mL(10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 **20** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 22%-52% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-064**(48 mg, 109 μmol, 58.1% 수율, 91.2% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2417] LCMS: RT =1.720 min, m/z = 399.0 $(M+1)^+$.

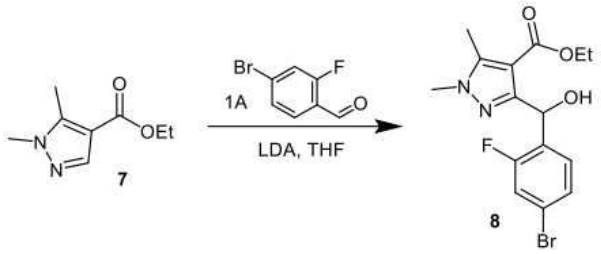
[2418] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.15-7.99 (m, 1H), 7.99-7.84 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.96-6.57 (m, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2419] 반응식 25



[2420]

[2421] 합성 26-1

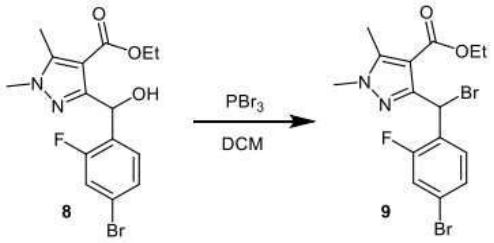


[2422]

[2423] THF(20 mL) 중 화합물 **7**(2.00 g, 11.8 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 LDA(2.00 M, 11.8 mL, 2.00 **eq**)를 -78℃에서 가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **1A**(4.83 g, 23.7 mmol, 2.00 **eq**)를 가하고 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NH_4Cl 5 mL를 -78℃에서 가하여 퀀칭시킨 다음, EtOAc 50 mL로 희석시키고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% NH_4OH H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **8**(3.20 g, 8.62 mmol, 72.5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2424] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.44 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.20 (dd, *J*=1.9, 10.1 Hz, 1H), 6.54-6.46 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

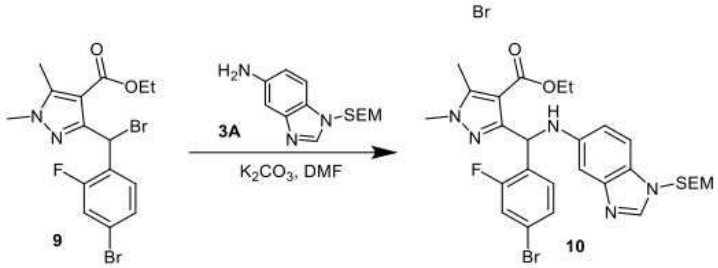
[2425] 합성 26-2



[2426]

[2427] DCM(5 mL) 중 화합물 **8**(1.00 g, 2.69 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 PBr_3(3.65 g, 13.4 mmol, 5.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)는 화합물 **9**(R_f = 0.30)가 완전히 소비되었음을 나타내었고 새로운 점(R_f = 0.40, 0.50)이 형성되었다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 DCM(10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2CO_3(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **9**(400 mg, 921.4 μmol, 34.2% 수율)를 담황색 오일로서 수득하고 이를 다음 단계에서 즉시 사용하였다.

[2428] 합성 26-3



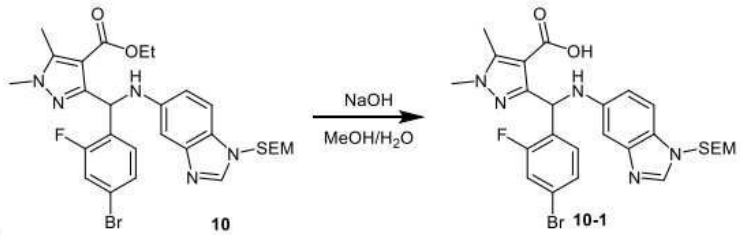
[2429]

[2430] DMF(5 mL) 중 화합물 **9**(400 mg, 921 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **3A**(243 mg, 922 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 K_2CO_3(255 mg, 1.85 mmol, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정

제하여 화합물 **10**(300 mg, 486 μmol, 52.8% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

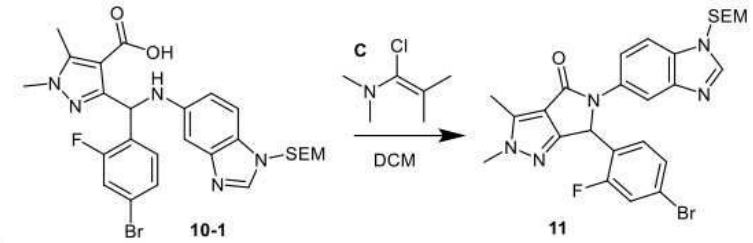
[2431] ^{1}H NMR: MHz $CDCl_3$ δ 7.88 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.84-6.72 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.46-5.41 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 3.95-3.94 (m, 3H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.37-2.36 (m, 3H), 1.35-1.30 (m, 3H),0.92-0.84 (m, 2H), 0.05-0.04 (m, 9H).

[2432] 합성 26-4

[2433] 

[2434] MeOH(5 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 화합물 **10**(270 mg, 437 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaOH(88.0 mg, 2.20 mmol, 5.02 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 물(20 mL) 속에 희석시키고 HCl 용액(1 M)을 사용하여 pH 3으로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 화합물 **10-1**(300 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

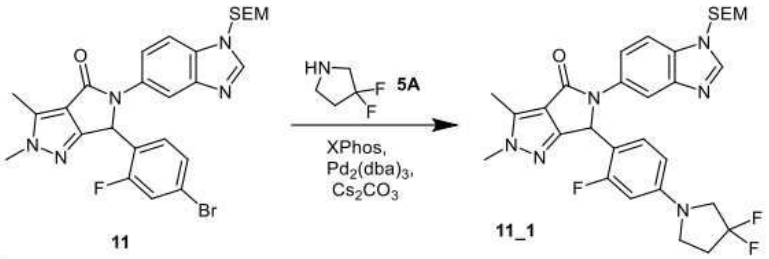
[2435] 합성 26-5

[2436] 

[2437] DCM(5 mL) 중 화합물 **10-1**(300 mg, 509 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 고세즈 시약(Ghosez's reagent) **C**(186 mg, 1.39 mmol, 184 uL, 2.73 *eq*)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% NH_4OH H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **11**(200 mg, 350 μmol, 순도: 97.7%, 68.8% 수율)을 황색 검으로서 수득하고, 이를 LCMS로 확인하였다.

[2438] LCMS: RT = 1.106 min, m/z = 570.3 $(M+1)^+$.

[2439] 합성 26-6

[2440] 

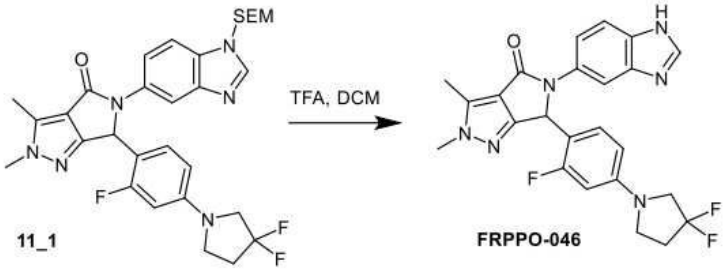
[2441] 디옥산(5 mL) 중 화합물 **11**(140 mg, 245 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **5a**(56.0 mg, 390 μmol, 1.59 *eq*, HCl)의 용액에 XPhos(12.0 mg, 25.1 μmol, 0.001 *eq*), $Pd_2(dba)_3$(22.0 mg, 24.0 μmol, 0.01 *eq*) 및 Cs_2CO_3(160 mg, 491 μmol, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 10/1; TLC; 디클로로메탄/메탄올 = 10/1, R_f = 0.30)로 정제하여 화합물 **11_1**(180 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 LCMS로 확인하고

다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2442] LCMS: RT = 1.065 min, m/z = 597.4 $(M+1)^+$.

[2443] 합성 26-7

[2444] **(FRPPO-046)**

[2445] 

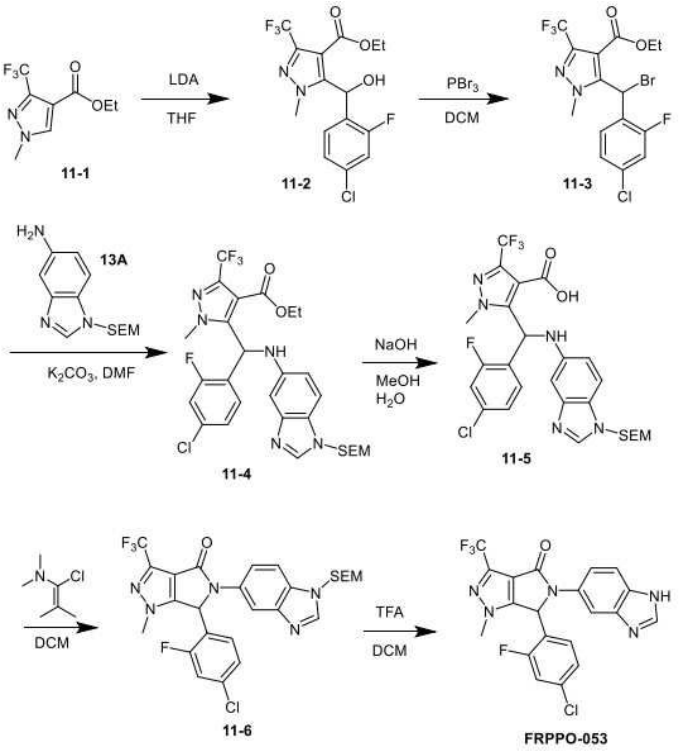
[2446] DCM(3 mL) 중 화합물 **11_1**(90.0 mg, 150 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 179 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH 8로 조절한 다음, DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 27%-47%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-046**(7.14 mg, 14.8 μmol, 9.84% 수율, 97.0% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2447] LCMS: RT = 0.886 min, m/z = 467.3 $(M+1)^+$.

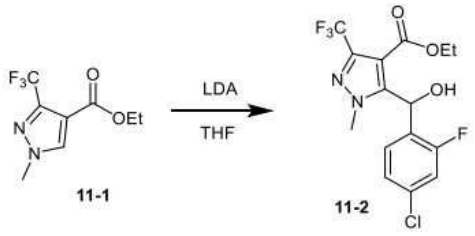
[2448] HPLC: RT = 1.977 min.

[2449] ^{1}H NMR: 400 MHz 메탄올-d4 δ 8.14 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.34-6.34 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 5H), 3.45-3.31 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 5H).

[2450] 반응식 26

[2451] 

[2452] 합성 27-1

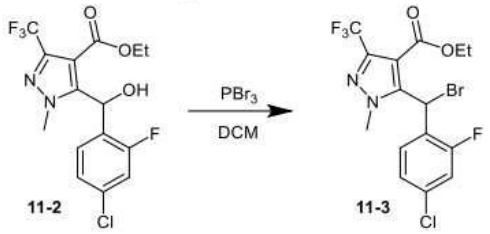


[2453]

[2454] THF(50 mL) 중 화합물 **11-1**(2.00 g, 9.00 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 LDA(2 M, 9.00 mL, 2.00 *eq*)를 -78℃에서 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, 화합물 **A**(2.80 g, 17.7 mmol, 1.96 *eq*)를 혼합물에 가하고 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(150 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **11-2**(2.00 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 LCMS로 확인하고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2455] LCMS: RT = 0.987 min, m/z = 380.9 $(M+1)^+$.

[2456] 합성 27-2

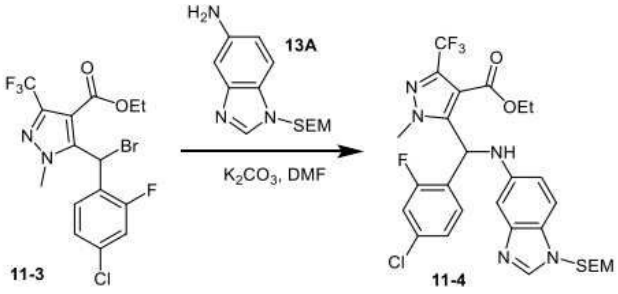


[2457]

[2458] DCM(30 mL) 중 화합물 **11-2**(2.00 g, 5.25 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 PBr_3(7.11 g, 26.3 mmol, 5.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고 물(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고,무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 화합물 **11-3**(2.00 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2459] LCMS: RT = 1.118 min, m/z = 444.8 $(M+1)^+$.

[2460] 합성 27-3

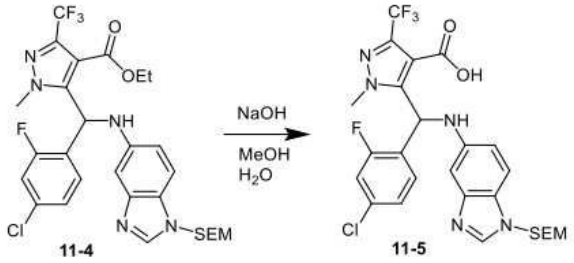


[2461]

[2462] DMF(20 mL) 중 화합물 **11-3**(2.00 g, 4.51 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **13A**(1.19 g, 4.51 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 K_2CO_3(2.00 g, 14.5 mmol, 3.21 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 EtOAc(200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **11-4**(1.80 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 LCMS로 확인하고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2463] LCMS: RT = 0.823 min, m/z = 626.0 $(M+1)^+$.

[2464] 합성 27-4

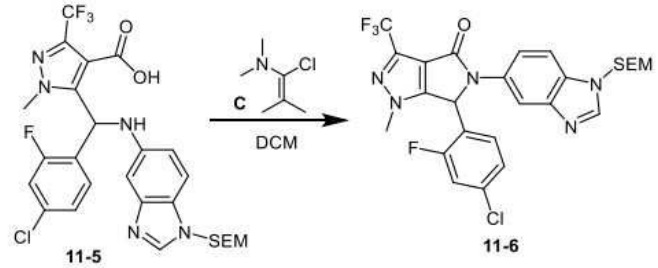


[2465]

[2466] MeOH(20 mL) 및 H_2O(7 mL) 중 화합물 **11-4**(1.80 g, 2.87 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaOH(2 M, 7.25 mL, 5.04 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 물(200 mL) 속에 희석시키고 HCl 용액(1 M)으로 pH 5로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 화합물 **11-5**(700 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 임의의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2467] LCMS: RT = 0.906 min, m/z = 598.1 $(M+1)^+$.

[2468] 합성 27-5



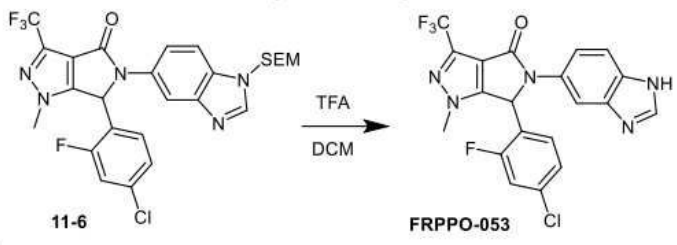
[2469]

[2470] DCM(20 mL) 중 화합물 **11-5**(700 mg, 1.17 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **C**(500 mg, 3.74 mmol, 495 uL, 3.20 *eq*)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **11-6**(320 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 LCMS(EW17696-103-P1A1)로 확인하고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2471] LCMS: RT = 0.941 min, m/z = 580.1 $(M+1)^+$.

[2472] 합성 27-6

[2473] **(FRPPO-053)**



[2474]

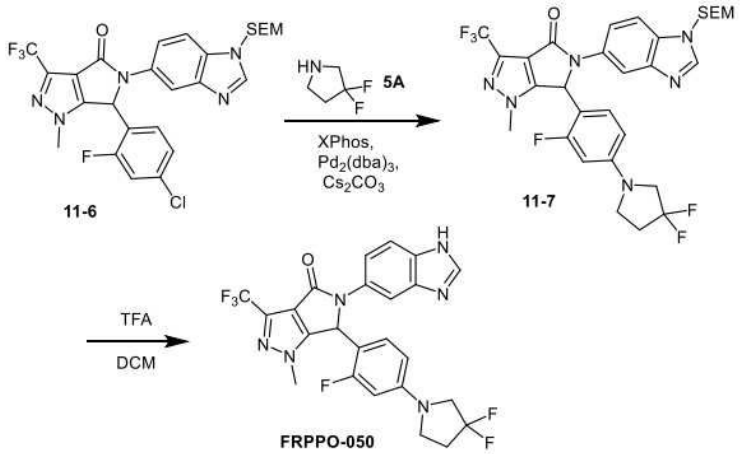
[2475] DCM(5 mL) 중 화합물 **11-6**(40.0 mg, 68.9 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량(RT = 0.898 min, m/z = 450.0)이 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH 8로 조절한 다음, DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 28%-58%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-053**(8.18 mg, 17.9 μmol, 25.9% 수율, 98.3% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2476] LCMS: RT = 0.933 min, m / z = 450.2 $(M+1)^+$.

[2477] HPLC: RT = 2.110 min.

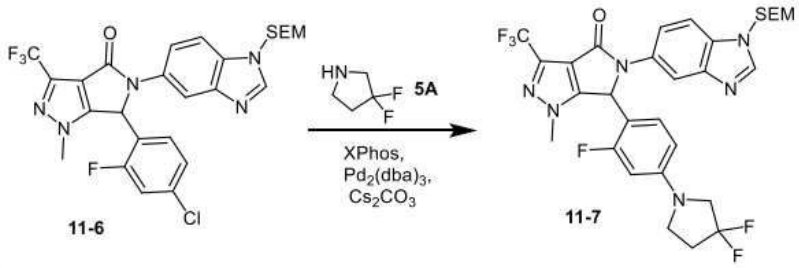
[2478] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.01-7.97 (m, 1H), 7.70-7.53 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 3.74 (s, 3H).

[2479] 반응식 27



[2480]

[2481] 합성 28-1



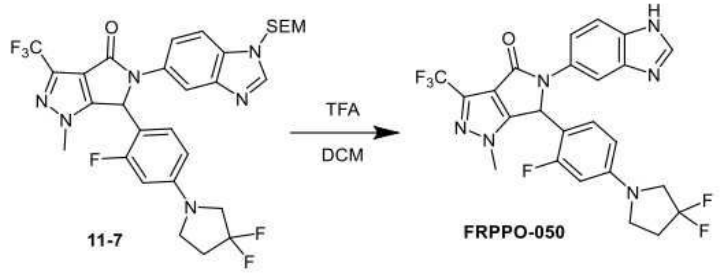
[2482]

[2483] 디옥산(2 mL) 중 화합물 **11-6**(100 mg, 172 μmol, 164 uL, 1.00 eq) 및 화합물 **5A**(37.1 mg, 259 μmol, 1.50 eq, HCl)의 혼합물에 Cs_2CO_3(169 mg, 517 μmol, 3.00 eq), $Pd_2(dba)_3$(15.8 mg, 17.2 μmol, 0.1 eq) 및 XPhos(16.4 mg, 34.5 μmol, 0.2 eq)를 N_2 하에 한번에(in one portion) 가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **11-7**(120 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2484] LCMS: RT = 2.335 min, m/z = 651.1 $(M+1)^+$.

[2485] 합성 28-2

[2486] **(FRPPO-050)**



[2487]

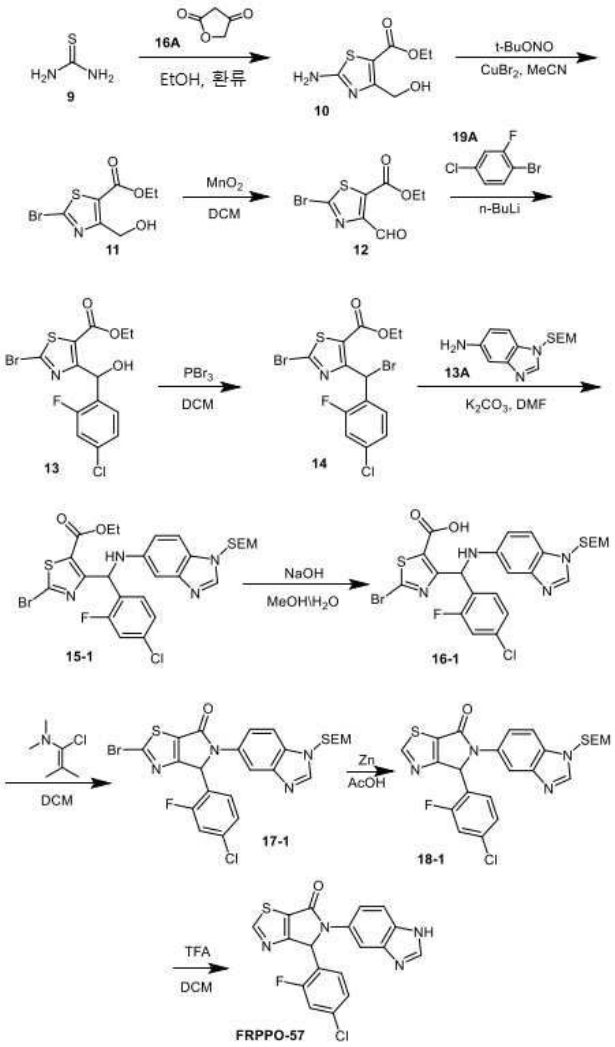
[2488] DCM(10 mL) 중 화합물 **11-7**(100 mg, 154 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH 8로 조절한 다음, DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 38%-58% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-050**(4.03 mg, 7.42 μmol, 4.83% 수율, 95.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2489] LCMS: RT = 0.967 min, m/z = 521.2 $(M+1)^+$.

[2490] HPLC: RT = 2.105 min.

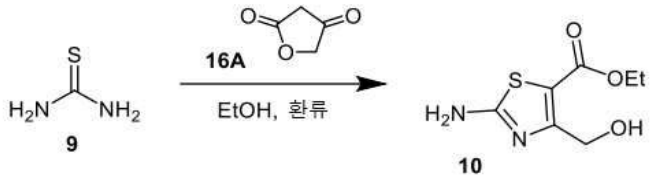
[2491] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.03 (s, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.20-6.13 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H).

[2492] 반응식 28



[2493]

[2494] 합성 29-1

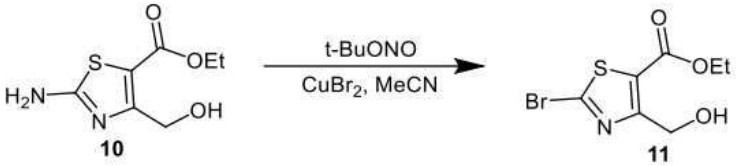


[2495]

[2496] EtOH(300 mL) 중 화합물 **16A**(30.0 g, 223 mmol, 1.00 eq) 및 화합물 **9**(20.4 g, 267 mmol, 1.20 eq)의 용액을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 HCl 용액(1 M)(500 mL) 속에 용해하였다. 용액을 Na_2CO_3 용액으로 pH 8로 조절하였다. 고체를 여과하고 농축시켜 화합물 **10**(32.0 g, 158 mmol, 70.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2497] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO δ 7.85-7.63 (m, 2H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.56-4.55 (m, 2H), 4.23-4.12 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 3H).

[2498] 합성 29-2

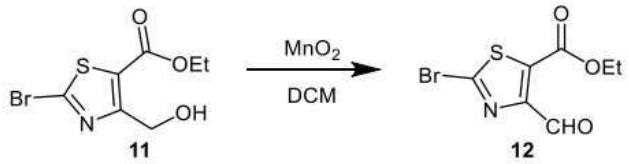


[2499]

[2500] MeCN(200 mL) 중 에틸 에스테르 **10**(20.0 g, 98.9 mmol, 1.00 *eq*) 및 $CuBr_2$(26.5 g, 119 mmol, 5.56 mL, 1.20 *eq*)의 용액에 3급-부틸 니트레이트(15.3 g, 148 mmol, 17.7 mL, 1.50 *eq*)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. NH_4Cl 용액(500 mL)을 혼합물에 가하고 EtOAc(300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 화합물 **11**(15.0 g, 조 물질)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2501] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 4.97 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 1.41-1.32 (m, 3H).

[2502] 합성 29-3

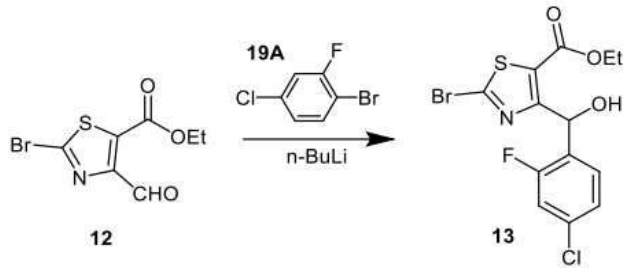


[2503]

[2504] DCM(120 mL) 중 화합물 **11**(14.5 g, 54.5 mmol, 1.00 eq)의 용액에 PCC(29.0 g, 135 mmol, 2.47 eq)를 가하였다. 혼합물을 15℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 화합물 **279_4**(8.52 g, 28.7 mmol, 52.7% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2505] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 10.4 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 3H).

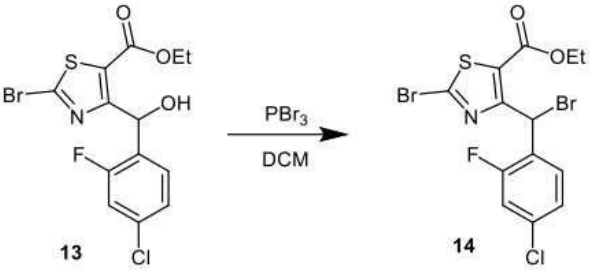
[2506] 합성 29-4

[2507] 

[2508] THF(100 mL) 중 화합물 **19A**(10.0 g, 47.7 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 i-PrMgBr(1.00 M, 47.7 mL, 1.00 *eq*)을 0℃에서 가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 혼합물을 THF(50 mL) 중 화합물 **12**(6.30 g, 23.9 mmol, 0.5 *eq*)의 용액에 0℃에서 가하고 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 5/1)로 정제하여 화합물 **13**(4.10 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2509] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.46-7.44 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 3H).

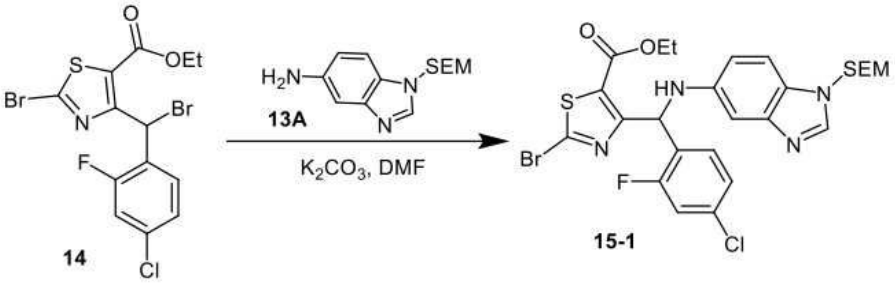
[2510] 합성 29-5

[2511] 

[2512] DCM(20 mL) 중 화합물 **13**(1.50 g, 3.80 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 PBr_3(5.14 g, 19.0 mmol, 5.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고 물 (20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **14**(1.50 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2513] LCMS: RT = 1.068 min, m/z = 457.8 $(M+1)^+$.

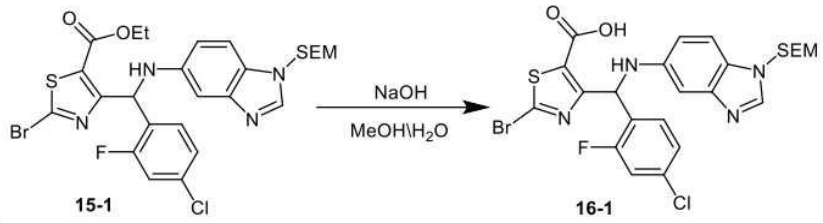
[2514] 합성 29-6

[2515] 

[2516] DMF(20 mL) 중 화합물 **14**(1.50 g, 3.28 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **B**(900 mg, 3.42 mmol, 1.04 *eq*)의 용액에 K_2CO_3(1.50 g, 10.8 mmol, 3.31 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 희석시키고 물(200 mL), 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **15-1**(1.60 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

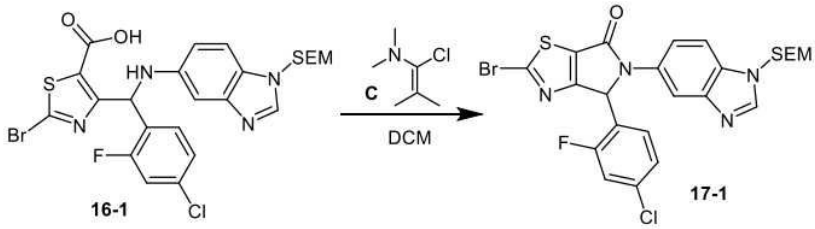
[2517] LCMS: RT = 0.826 min, m/z = 641.0 $(M+1)^+$.

[2518] 합성 29-7

[2519] 

[2520] MeOH(20 mL) 및 H_2O(4 mL) 중 화합물 **15-1**(1.60 g, 2.50 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaOH(2 M, 3.75 mL, 3.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 물(100 mL) 속에 희석시키고 HCl 용액(1 M)으로 pH 5로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **16-1**(1.40 g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

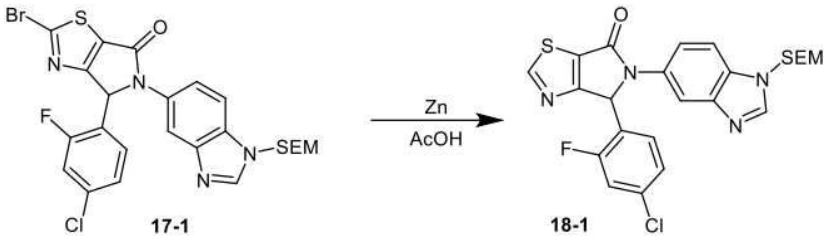
[2521] 합성 29-8

[2522] 

[2523] DCM(20 mL) 중 화합물 **16-1**(1.40 g, 2.29 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **C**(1.20 g, 8.98 mmol, 1.19 mL, 3.93 *eq*)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **17-1**(550 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2524] LCMS: RT = 0.898 min, m/z = 595.1 $(M+1)^+$.

[2525] 합성 29-9

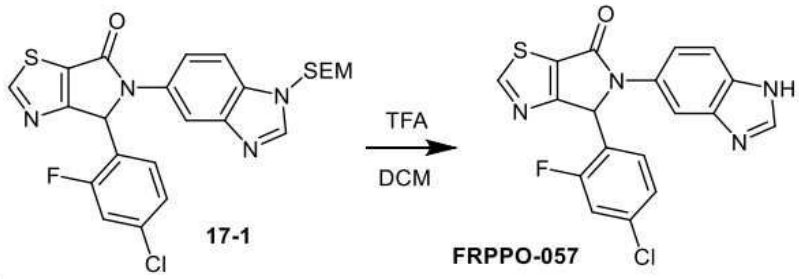
[2526] 

[2527] AcOH(5 mL) 중 화합물 **17-1**(200 mg, 337 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 Zn(200 mg, 3.06 mmol, 9.08 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량(RT = 0.878 min, m/z = 515.0)이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **18-1**(100 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2528] LCMS: RT = 0.878 min, m/z = 515.0 $(M+1)^+$.

[2529] 합성 29-10

[2530] (FRPPO-057)



[2531]

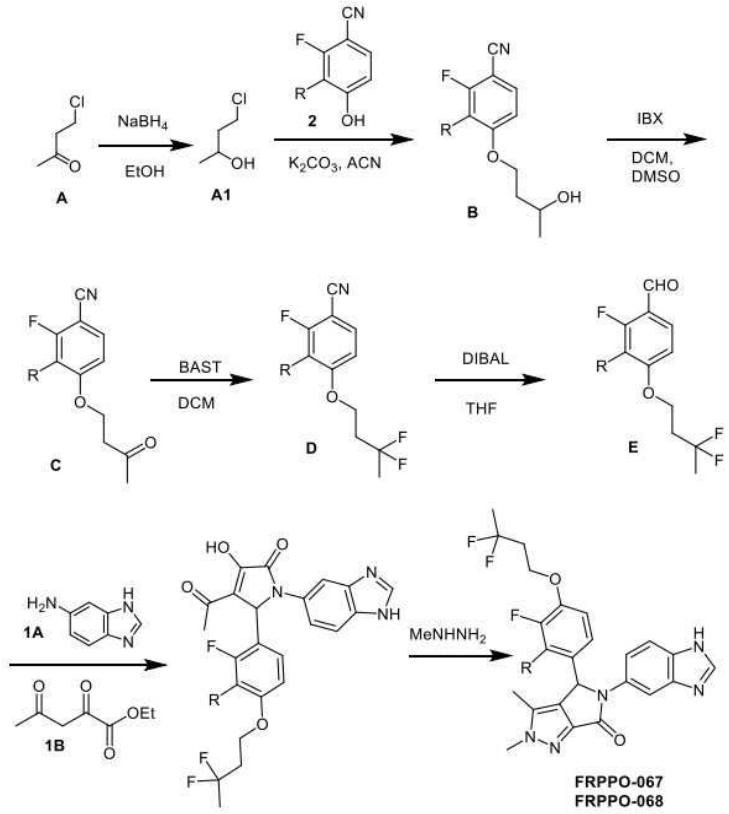
[2532] DCM(5 mL) 중 화합물 **17-1**(50 mg, 97.1 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 139 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH 8로 조절한 다음, DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼 Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 18%-48% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-057**(9.50 mg, 23.8 μmol, 24.5% 수율, 96.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2533] LCMS: RT = 0.864 min, m/z = 385.1 $(M+1)^+$.

[2534] HPLC: RT = 1.610 min.

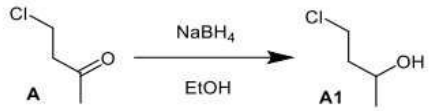
[2535] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 9.11 (s, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.09-70.6 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.53 (s, 1H).

[2536] 반응식 29



[2537]

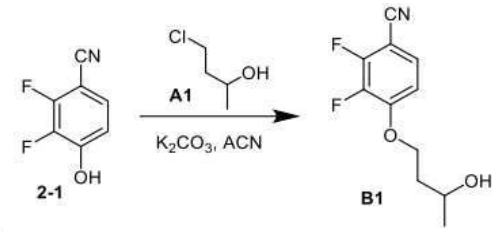
[2538] 합성 30-1

[2539] 

[2540] EtOH(50 mL) 중 화합물 **A**(10.0 g, 93.85 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 $NaBH_4$(4.19 g, 110 mmol, 1.18 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 **100** mL와 에틸 아세테이트 **150** mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 **100** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **A-1**(5.00 g, 46.0 mmol, 49.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2541] ^{1}H NMR: 400 MHz CDCl3 δ 4.08-4.05 (m, 1H), 3.73-3.63(m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.26-1.25 (m, 3H).

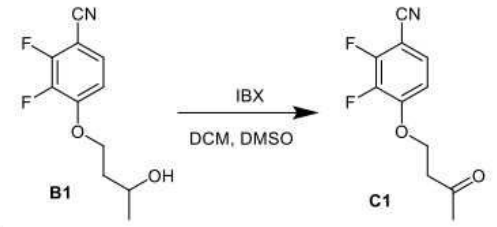
[2542] 합성 30-2

[2543] 

[2544] ACN(100 mL) 중 화합물 **2-1**(7.07 g, 45.5 mmol, 0.99 **eq**)의 용액에 K_2CO_3(12.7 g, 92.1 mmol, 2.00 **eq**) 및 화합물 **A1**(5.00 g, 46.05 mmol, 1.00 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 **ACN**을 제거하였다. 잔사를 **물 50** mL로 희석시키고 에틸 아세테이트 **90** mL(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 **50** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO; **20 g SepaFlash Silica Flash Column, 0-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 @ 40 mL/min의 용출제**)로 정제하여 화합물 **B1**(5.00 g, 22.0 mmol, 47.7% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2545] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.36-7.32 (m, 1H), 6.87-6.84(m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.31-1.29 (m, 3H).

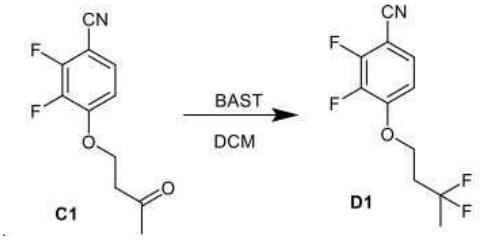
[2546] 합성 30-3

[2547] 

[2548] DMSO(100 mL) 중 화합물 **B1**(5.00 g, 22.01 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 IBX(18.4 g, 66.0 mmol, 3.00 **eq**) 및 DCM(10 mL)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 **물 100** mL와 **DCM 200** mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 **100** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(**ISCO; 120 g SepaFlash Silica Flash Column, 0-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 @ 40 mL/min의 용출제**)로 정제하여, 화합물 **C1**(4.00 g, 17.7 mmol, 80.7% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2549] ^{1}H NMR 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.36-7.32 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

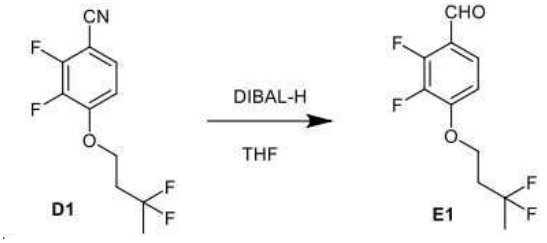
[2550] 합성 30-4

[2551] 

[2552] DCM(30 mL) 중 BAST(15.1 g, 68.48 mmol, 15 mL, 5.14 **eq**)의 용액에 화합물 **C1**(3.00 g, 13.3 mmol, 1.00 **eq**)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 DCM 600 mL(200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $NaHCO_3$ 및 **염수**로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(**ISCO; 80 SepaFlash Silica Flash Column, 0-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 @ 60mL/min의 용출제**)로 정제하여 화합물 **D1**(1.20 g, 4.85 mmol, 36.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2553] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.38-7.34 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 3H).

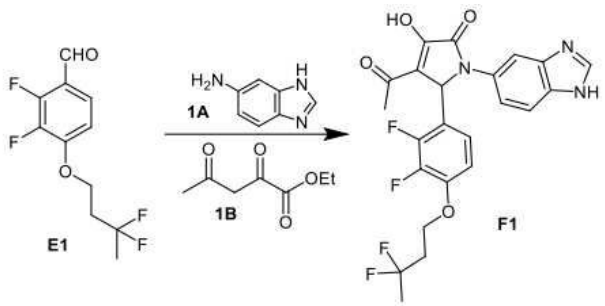
[2554] 합성 30-5

[2555] 

[2556] THF(10 mL) 중 화합물 **D1**(1.00 g, 4.05 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 DIBAL-H(1 M, 8.09 mL, 2.00 **eq**)를 -70℃에서 가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl **10** mL를 25℃에서 가하여 퀀칭시킨 다음, 물 **100** mL로 희석시키고 여과하고 에틸 아세테이트 **150** mL(**50** mL x 3) 로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 **100** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **E1**(350 mg, 1.40 mmol, 34.58% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2557] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 10.2 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 3H).

[2558] 합성 30-6

[2559] 

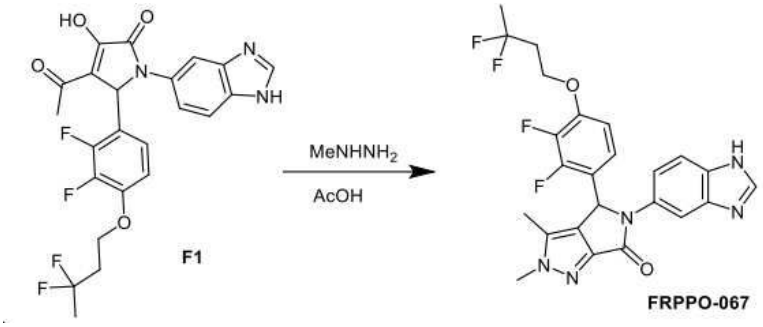
[2560] EtOH(10 mL) 중 화합물 **E1**(350 mg, 1.40 mmol, 1.00 **eq**) 및 화합물 **1A**(186 mg, 1.40 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 AcOH(88.2 mg, 1.47 mmol, 84 uL, 1.05 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 화합물 **1B**(224 mg, 1.42 mmol, 200 uL, 1.01 **eq**)를 가하고, 혼합물을 85℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합

물을 포화된 $NaHCO_3$으로 pH 8로 조절하고 에틸 아세테이트 **150** mL(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 **50** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **F1**(670 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2561] LCMS: RT = 0.623 min, m/z = 478.2 $(M+1)^+$.

[2562] 합성 30-7

[2563] **(FRPPO-067)**



[2564]

[2565] AcOH(10 mL) 중 화합물 **F1**(670 mg, 1.40 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 메틸하이드라진(131 mg, 2.85 mmol, 150 uL, 2.03 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 pH 9로 조절하고, 물 **50** mL로 희석시키고 DCM **200** mL(100 mL x **2**)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 **50** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 34%-54% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-067**(65.97 mg, 135 μmol, 9.64% 수율, 100% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

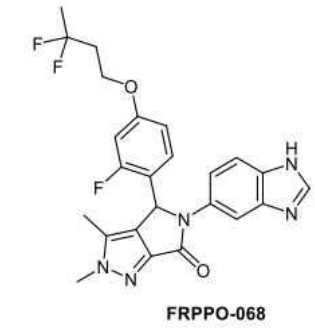
[2566] LCMS: RT = 0.924 min, m/z = 488.3 $(M+1)^+$.

[2567] HPLC: RT = 1.879 min.

[2568] ^1H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.4 (s, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.52-6.16 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62-3.55(m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

[2569] 합성 30-8

[2570] **(FRPPO-068)**



[2571]

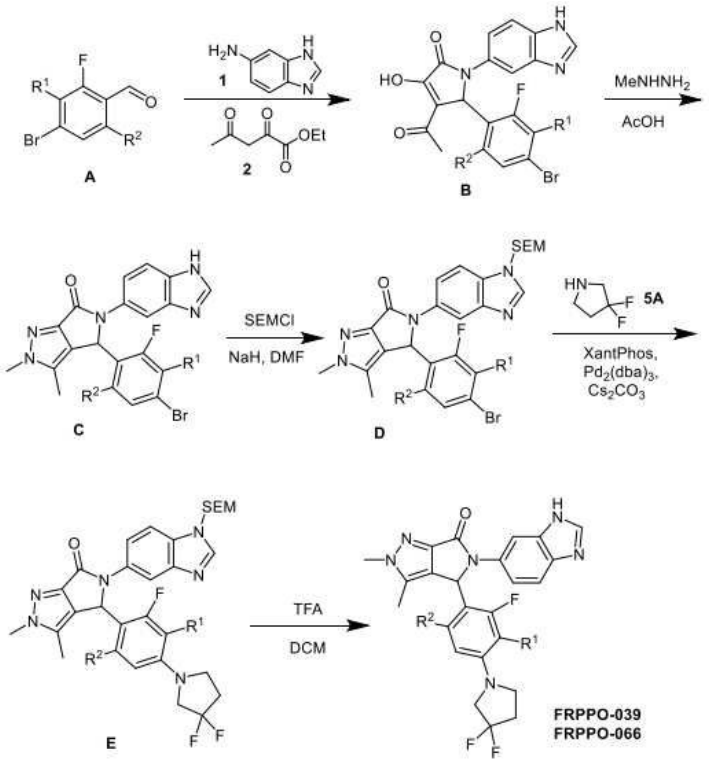
[2572] **FRPPO-068**(6.48 mg, 13.7 μmol, 5.25% 수율, 99.3% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 백색 고체로서 수득하였다.

[2573] LCMS: RT = 0.878 min, m/z = 470.1 $(M+1)^+$.

[2574] HPLC: RT = 2.176 min.

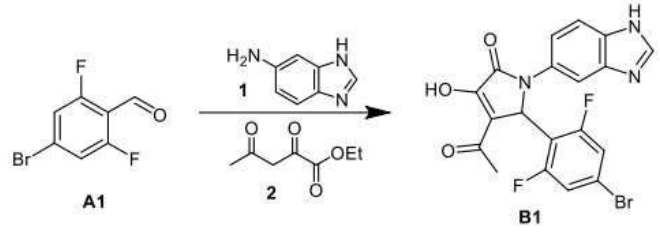
[2575] ^{1}H NMR: EW18380-11-P1A1 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55-7.52 (d, *J* = 12, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.54-6.50 (m, 2H), .6.34 (s, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.69-1.60 (q, 3H).

[2576] 반응식 30



[2577]

[2578] 합성 31-1

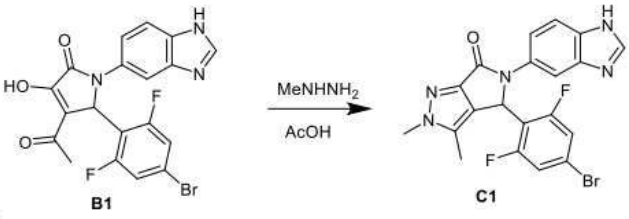


[2579]

[2580] EtOH(25 mL) 중 화합물 **A1**(5.00 g, 22.6 mmol, 1.00 **eq**) 및 화합물 **A**(3.01 g, 22.6 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 AcOH(1.36 g, 22.6 mmol, 1.29 mL, 1.00 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **2**(3.58 g, 22.62 mmol, 3.19 mL, 1 **eq**)를 가하고, 혼합물을 85℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 조 화합물 **B1**(10.0 g, 22.3 mmol, 98.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2581] LCMS: RT = 0.619 min, m/z = 450.2 $(M+1)^+$.

[2582] 합성 31-2

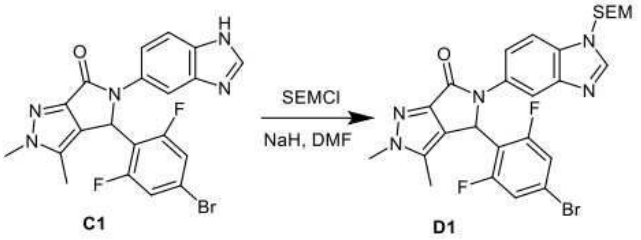


[2583]

[2584] AcOH(100 mL) 중 화합물 **B1**(10.0 g, 22.3 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 메틸하이드라진(2.57 g, 22.3 mmol, 2.94 mL, 1.00 **eq**)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 **AcOH**를 제거하였다. 잔사를 물 **200** mL로 희석시키고 Na_2CO_3로 pH 8로 조절한 다음 **DCM 600** mL(200 mL x 3) 로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 **300** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm, 10 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 22%-47% B, 22 min)로 정제하여 화합물 **C1**(4 g, 8.73 mmol, 39.13% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2585] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.5 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51-7.27 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

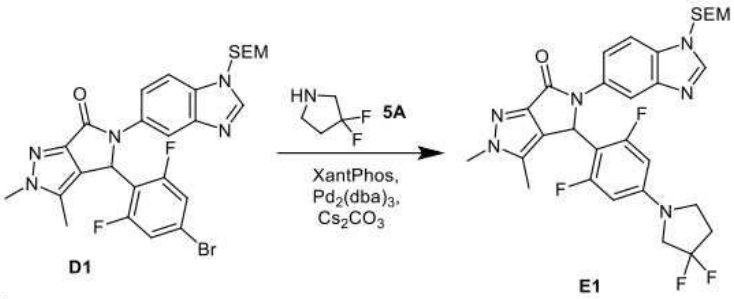
[2586] 합성 31-3

[2587] 

[2588] DMF(20 mL) 중 화합물 **C1**(2.00 g, 4.36 mmol, 1.00 **eq**)의 용액에 NaH(350 mg, 8.75 mmol, 60% 순도, 2.01 **eq**) 및 SEMCl(1.09 g, 6.55 mmol, 1.16 mL, 1.50 **eq**)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 **100** mL와 에틸 아세테이트 **150** mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 **100** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% NH_4OH H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **D1**(1.20 g, 2.04 mmol, 46.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2589] ^{1}H NMR: 400 MHz CDCl3 δ 7.95-7.94 (m, 1H), 7.94-7.73 (m, 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.89-0.87 (m, 2H), 0.01-0.007 (m, 11H).

[2590] 합성 31-4

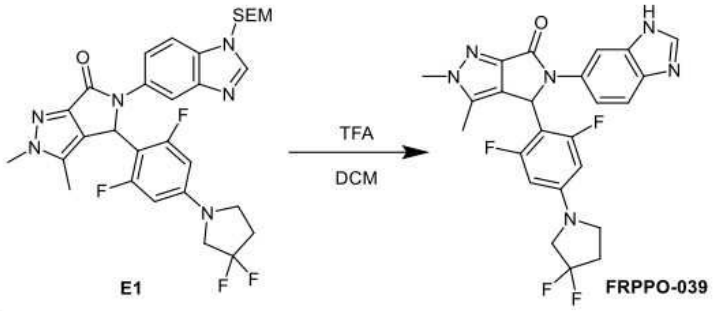
[2591] 

[2592] 디옥산(10 mL) 중 화합물 **D1**(1.00 g, 1.70 mmol, 1.00 **eq**) 및 화합물 **5A**(400 mg, 2.79 mmol, 1.64 **eq**, HCl)의 용액에 크산트포스(100 mg, 172 μmol, 0.01 **eq**) 및 $Pd_2(dba)_3$(160 mg, 174 μmol, 0.01 **eq**) 및 Cs_2CO_3(1.25 g, 3.84 mmol, 2.26 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 **100** mL와 에틸 아세테이트 **200** mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 **100** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(0.1% NH_4OH H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **E1**(500 mg)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2593] LCMS: RT = 1.108 min, m/z = 615.4 $(M+1)^+$.

[2594] 합성 31-5

[2595] (FRPPO-039)

[2596] 

[2597] DCM(4 mL) 중 화합물 **E1**(200 mg, 325 μmol, 1.00 **eq**)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 41.5 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 **100** mL와 **DCM 150** mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 **50** mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Xtimate C18 150 mm x 80 mm, 10 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 34%-54% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-039**(4.07 mg, 8.38 μmol, 2.58% 수율, 99.8% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

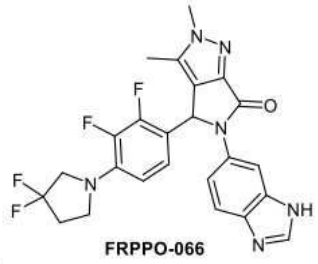
[2598] LCMS: RT = 0.881 min, m/z = 485.4 $(M+1)^+$.

[2599] HPLC: RT = 1.845 min.

[2600] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.4 (s, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.52-6.16 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62-3.55(m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

[2601] 합성 31-6

[2602] (FRPPO-066)

[2603] 

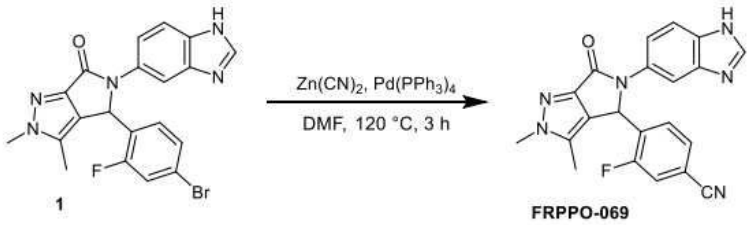
[2604] **FRPPO-066**(70.03 mg, 143 μmol, 14.6% 수율, 99.2% 순도)을 유사한 방법을 사용하여 황색 고체로서 수득하였다.

[2605] LCMS: RT = 0.903 min, m/z = 485.4 $(M+1)^+$.

[2606] HPLC: RT = 1.888 min.

[2607] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO δ 10.1 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 6.52-6.27 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.71-3.50 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

[2608] 반응식 31



[2609]

[2610] 합성 32-1

[2611] **(FRPPO-069)**

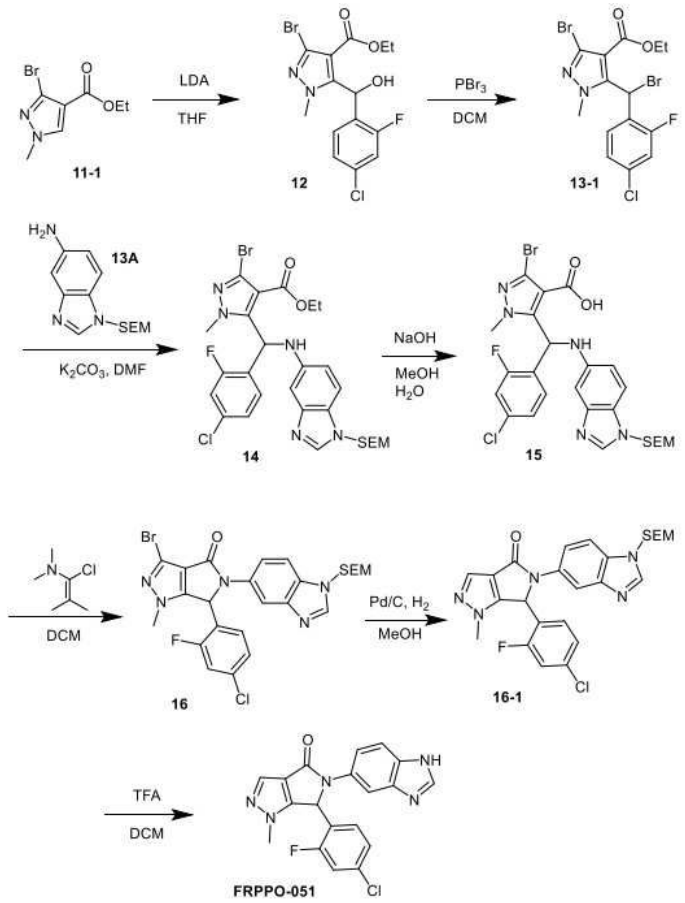
[2612] DMF(5 mL) 중 $Pd(PPh_3)_4$(79 mg, 68.1 μmol, 0.100 eq) 및 화합물 **1**(300 mg, 681 μmol, 1.00 eq)의 용액에 $Zn(CN)_2$(80 mg, 681 μmol, 43.3 uL, 1.00 eq)를 가하고, 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화된 염 용액(10 mL x 3)으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 50 mm, 10 μm ; 이동 상: (10 mM NH_4HCO_3) A - 물, B - ACN; 구배 20%-50% B, 10 min)로 정제하여 화합물 **FRPPO-069**(14.06 mg, 35.7 μmol, 5.24% 수율, 98.2% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2613] LCMS: RT = 0.835min, m/z =387.2 $(M+1)^+$.

[2614] HPLC: RT = 1.804 min.

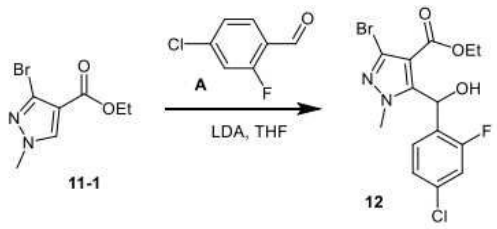
[2615] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO δ 8.18 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.32 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

[2616] 반응식 32



[2617]

[2618] 합성 33-1

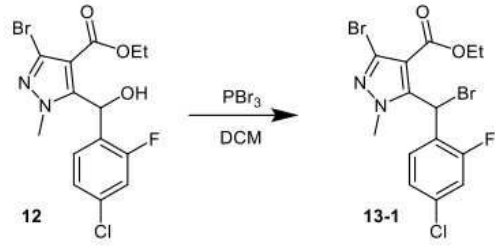


[2619]

[2620] THF(20 mL) 중 화합물 **11-1**(2.00 g, 8.58 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 LDA(2 M, 13.0 mL, 3.00 *eq*)를 -78℃에서 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반한 다음 화합물 **A**(2.72 g, 17.2 mmol, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl 용액(50 mL)에 붓고 DCM(50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% TFA H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **12**(1.00 g, 2.55 mmol, 29.8% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2621] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.57-7.49 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.39-1.35 (m, 3H).

[2622] 합성 33-2

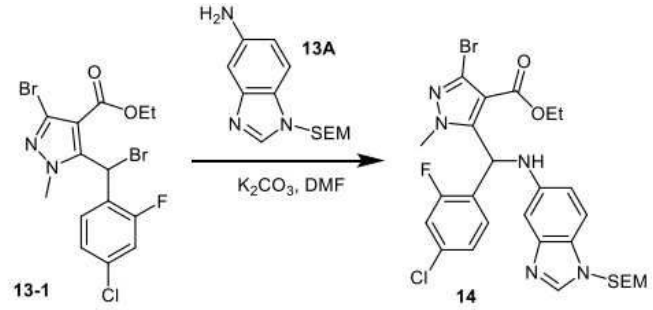


[2623]

[2624] DCM(20 mL) 중 화합물 **12**(1.40 g, 3.57 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 PBr_3(4.84 g, 17.9 mmol, 5.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **13-1**(1.50 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2625] LCMS: RT = 1.074 min, m/z = 454.8 $(M+1)^+$.

[2626] 합성 33-3

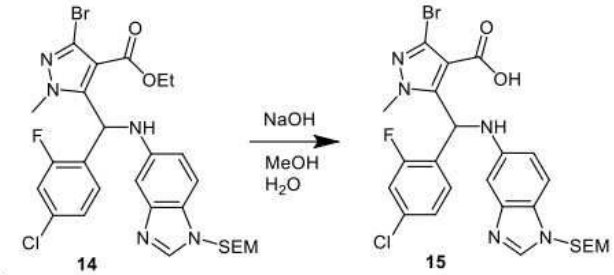


[2627]

[2628] DMF(20 mL) 중 화합물 **13-1**(1.50 g, 3.30 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **13A**(870 mg, 3.30 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 K_2CO_3(912 mg, 6.60 mmol, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량(RT = 0.885 min, m/z = 638.0)이 검출되었음을 나타내었다. 물(50 mL)을 혼합물에 가하고 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(0.1% TFA H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **14**(900 mg, 1.41 mmol, 42.8% 수율, 순도: 87.9%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2629] LCMS: RT = 0.954 min, m/z = 637.9 $(M+1)^+$.

[2630] 합성 33-4

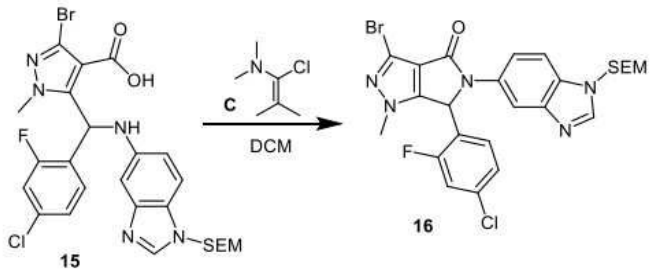


[2631]

[2632] MeOH(10 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 화합물 **14**(800 mg, 1.26 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaOH(100 mg, 2.51 mmol, 1.26 mL, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 물(20 mL) 속에 희석시키고 HCl 용액(1 M)으로 pH 3으로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **15**(600 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2633] LCMS: RT = 0.882 min, m/z = 609.9 $(M+1)^+$.

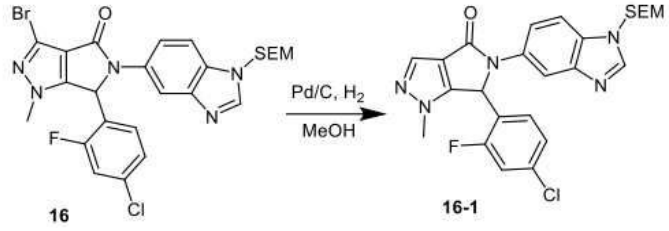
[2634] 합성 33-5

[2635] 

[2636] DCM(10 mL) 중 화합물 **15**(600 mg, 985 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **C**(360 mg, 2.69 mmol, 356 uL, 2.73 *eq*)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% HCl H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **16**(360 mg, 609 μmol, 61.8% 수율, 순도: 98.9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2637] LCMS: RT = 0.944 min, m/z = 591.9 $(M+1)^+$.

[2638] 합성 33-6

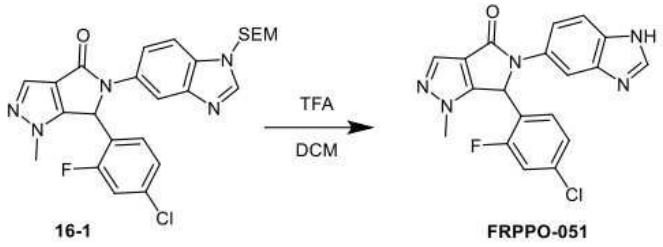
[2639] 

[2640] MeOH(10 mL) 중 화합물 **16**(80 mg, 135 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 Pd/C(10 mg, 135.38 μmol, 5% 순도, 1 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 화합물 **16-1**(60 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 임의의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2641] LCMS: RT = 0.876 min, m / z = 512.1 $(M+1)^+$.

[2642] 합성 33-7

[2643] **(FRPPO-051)**

[2644] 

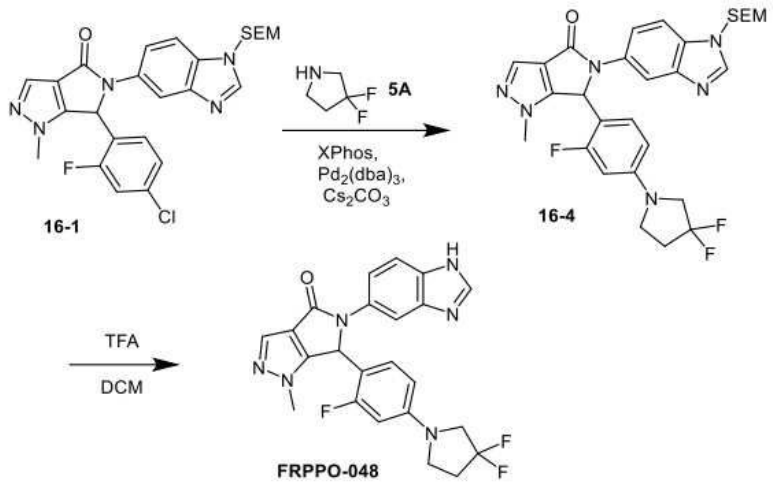
[2645] DCM(2 mL) 중 화합물 **16-1**(60 mg, 117 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 230 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na_2CO_3 용액으로 pH = 8로 조절하고 DCM(10 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 18%-38% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-051**(22.94 mg, 60.0 μmol, 51.2% 수율, 99.9% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2646] LCMS: RT = 0.849 min, m / z = 382.2 $(M+1)^+$.

[2647] HPLC: RT = 1.532 min.

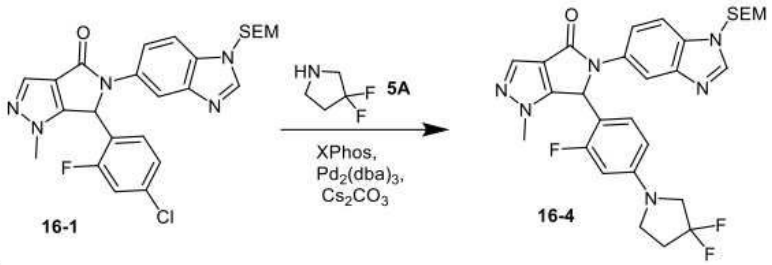
[2648] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 3.70 (s, 3H).

[2649] 반응식 33



[2650]

[2651] 합성 34-1



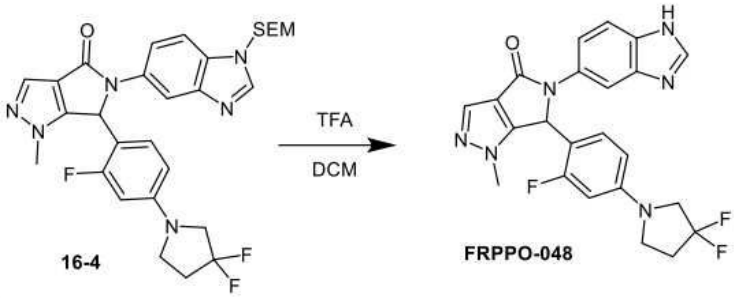
[2652]

[2653] 디옥산(2 mL) 중 화합물 **16-1**(120 mg, 234 μmol, 164 uL, 1.00 eq) 및 화합물 **5A**(50.5 mg, 351 μmol, 1.50 eq, HCl 염)의 혼합물에 Cs_2CO_3(229 mg, 703 μmol, 3.00 eq), $Pd_2(dba)_3$(21.5 mg, 23.4 μmol, 0.10 eq) 및 XPhos(22.3 mg, 46.9 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 한번에 가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1%)로 정제하여 화합물 **16-4**(60 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2654] LCMS: RT = 0.921 min, m / z = 583.3 $(M+1)^+$.

[2655] 합성 34-2

[2656] (FRPPO-048)



[2657]

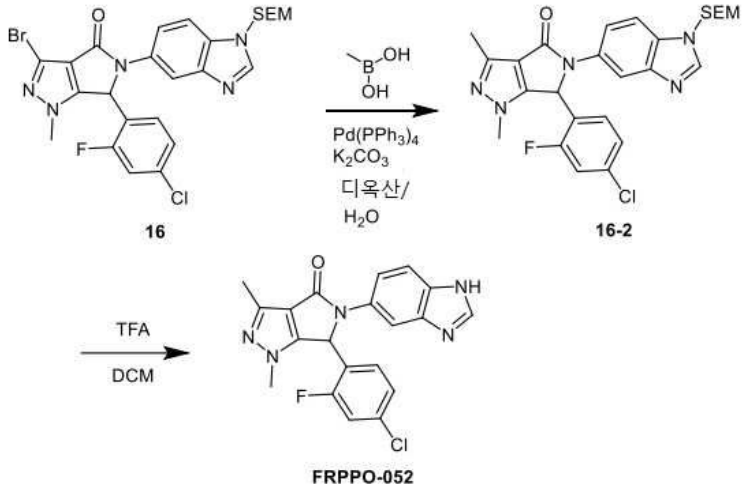
[2658] DCM(5 mL) 중 화합물 **16-4**(50 mg, 85.8 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 315 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH = 8로 조절한 다음, DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (10mM NH_4HCO_3) A - 물, B - ACN; 구배 16%-46% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-048**(10.21 mg, 22.09 μmol, 25.8% 수율, 97.9% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2659] LCMS: RT = 0.901 min, m / z = 453.3 $(M+1)^+$.

[2660] HPLC: RT = 1.692 min.

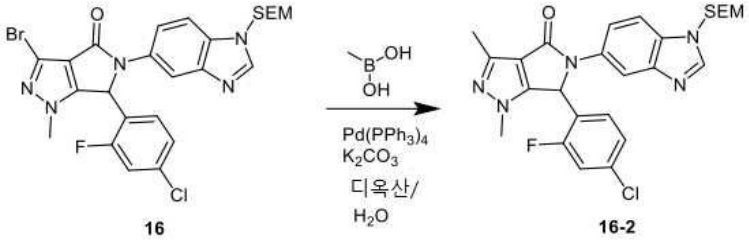
[2661] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.33-6.20 (m, 1H), 6.19-6.12 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H).

[2662] 반응식 34



[2663]

[2664] 합성 35-1



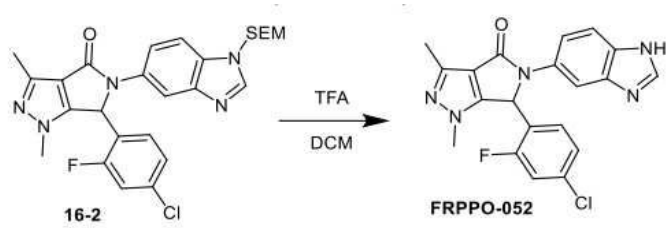
[2665]

[2666] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 화합물 **16**(200 mg, 338 μmol, 1.00 *eq*) 및 메틸보론산(80 mg, 1.34 mmol, 3.95 *eq*)의 용액에 K_2CO_3(100 mg, 724 μmol, 2.14 *eq*) 및 $Pd(PPh_3)_4$(40 mg, 34.6 μmol, 0.1 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% 포름산 H_2O/MeCN)로 정제하여 화합물 **16-2**(80 mg, 152 μmol, 44.9% 수율, 순도: 99%)를 황색 고체로서 수득하고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2667] LCMS: RT = 0.909 min, m/z = 526.1 $(M+1)^+$.

[2668] 합성 35-2

[2669] **(FRPPO-052)**

[2670] 

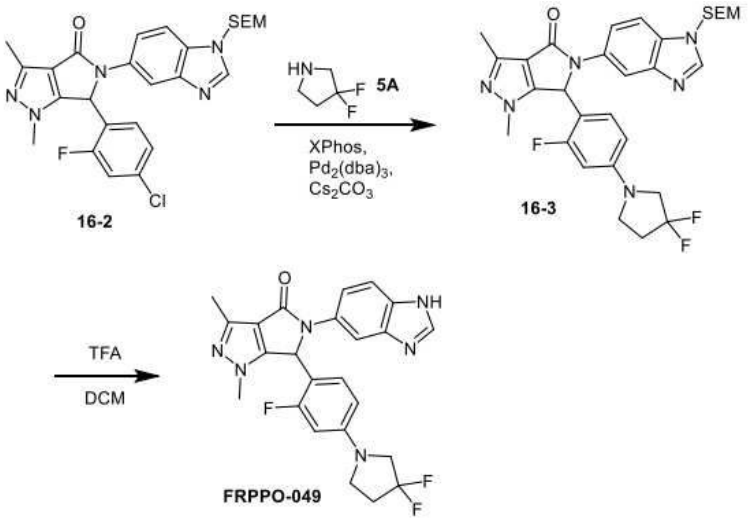
[2671] DCM(5 mL) 중 화합물 **16-2**(30 mg, 57.0 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(13.0 mg, 114 μmol, 8.44 uL, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na_2CO_3 용액으로 pH 8로 조절하고 DCM(10 mL x 2)으 로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 22%-44%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-052**(10.91 mg, 27.5 μmol, 48.2% 수율, 99.8% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2672] LCMS: RT = 0.843 min, m/z = 396.2 $(M+1)^+$.

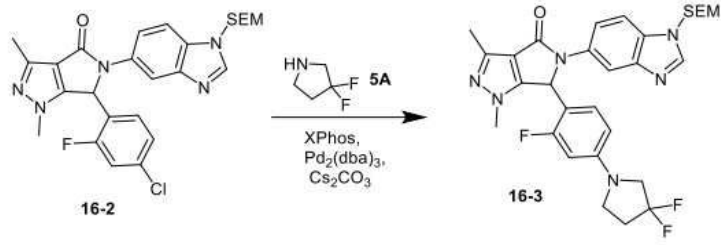
[2673] HPLC: RT = 1.585 min.

[2674] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 9.47-9.37 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.63-7.45 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.39-6.37 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

[2675] 반응식 35

[2676] 

[2677] 합성 36-1



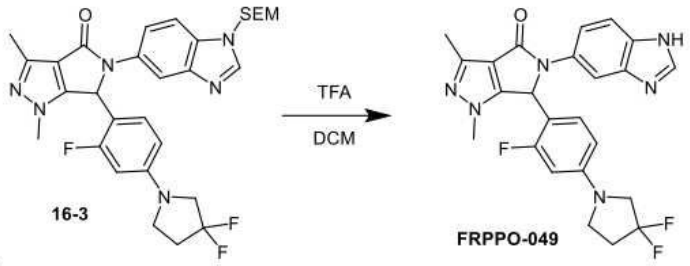
[2678]

[2679] 디옥산(2 mL) 중 화합물 **16-2**(50 mg, 95.0 μmol, 164 uL, 1.00 eq) 및 화합물 **5A**(20.5 mg, 143 μmol, 1.50 eq, HCl 염)의 혼합물에 Cs_2CO_3(92.9 mg, 285 μmol, 3.00 eq), $Pd_2(dba)_3$(8.70 mg, 9.50 μmol, 0.1 eq) 및 XPhos(9.06 mg, 19.0 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 한번에 가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% FA)로 정제하여 화합물 **16-3**(30 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2680] LCMS: RT = 0.931 min, m / z = 597.2 $(M+1)^+$.

[2681] 합성 36-2

[2682] **(FRPPO-049)**



[2683]

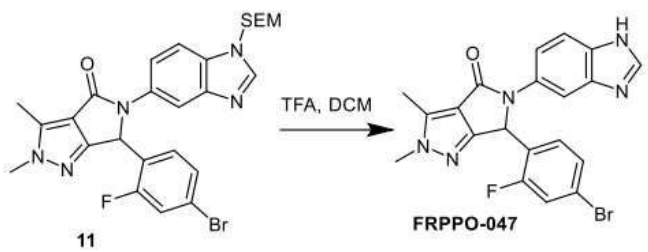
[2684] DCM(2 mL) 중 **271-1**(20 mg, 33.5 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2.00 mL)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH = 8로 조절한 다음, DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Xtimate C18 250 x 80mm, 10 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 28%-48% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-049**(6.27 mg, 13.2 μmol, 39.4% 수율, 98.2% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2685] LCMS: RT = 0.880 min, m / z = 467.3 $(M+1)^+$.

[2686] HPLC: RT = 1.985 min.

[2687] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.89-7.88 (m, 1H), 7.66-7.27 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.01-6.87 (m, 1H), 6.28-6.19 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 5H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 5H).

[2688] 반응식 36



[2689]

[2690] 합성 37-1

[2691] **(FRPPO-047)**

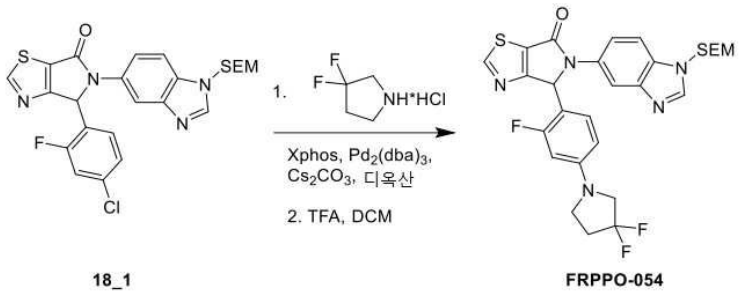
[2692] DCM(3 mL) 중 화합물 **11**(50.0 mg, 87.6 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 308 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH=8로 조절한 다음, DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Xtimate C18 250 x 80 mm; 10 μm 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 25%-45% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-047** (20.67 mg, 46.9 μmol, 53.6% 수율, 100% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2693] LCMS: RT = 2.019 min, m/z = 440.2 $(M+1)^+$.

[2694] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.99 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

[2695] 합성 38

[2696] (**FRPPO-054**)



18_1 FRPPO-054

[2697]

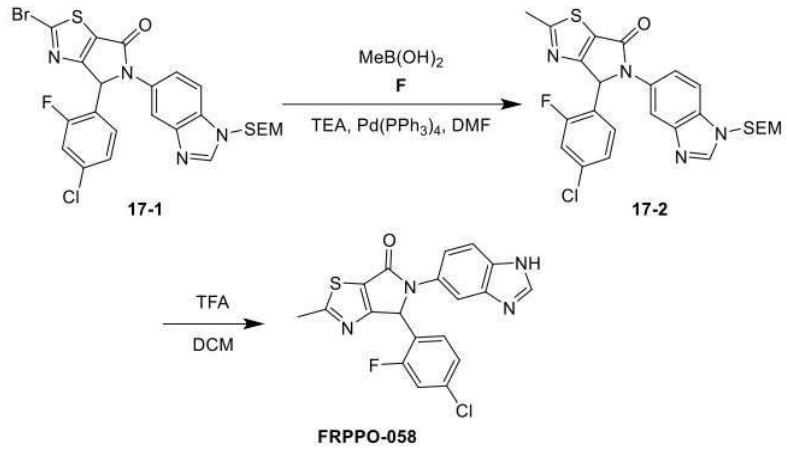
[2698] 디옥산(2 mL) 중 **18_1**(반응식 28 및 합성 29-9)(100 mg, 194.15 μmol, 1 *eq*) 및 3,3-디플루오로피롤리딘(41.81 mg, 291.22 μmol, 1.5 *eq*, HCl)의 혼합물에 Cs_2CO_3(189.77 mg, 582.44 μmol, 3 *eq*), X-Phos(18.51 mg, 38.83 μmol, 0.2 *eq*) 및 $Pd_2(dba)_3$(17.78 mg, 19.41 μmol, 0.1 *eq*)를 N_2 하에 한번에 가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% FA)로 정제하여 갈색 고체(50 mg, 조 물질)를 수득하고 이를 DCM(3 mL) 속에 용해하고 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 158.21 *eq*)로 추출하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH 8로 조절한 다음, DCM(20 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 제조-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 30%-50%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-054**(3.89 mg, 8.54 μmol, 10.01% 수율, 100% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2699] LCMS: RT = 0.894 min, m/z = 456.3 $(M+1)^+$.

[2700] HPLC: RT = 1.807 min.

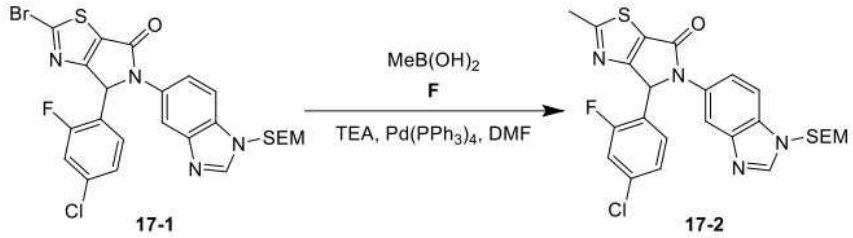
[2701] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 9.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 - 7.35 (m, 2H), 6.82 - 6.83 (m, 1H), 6.46(s, 1H), 6.16 - 6.14 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 2.49 - 2.38(m, 2H).

[2702] 반응식 37



[2703]

[2704] 합성 39-1

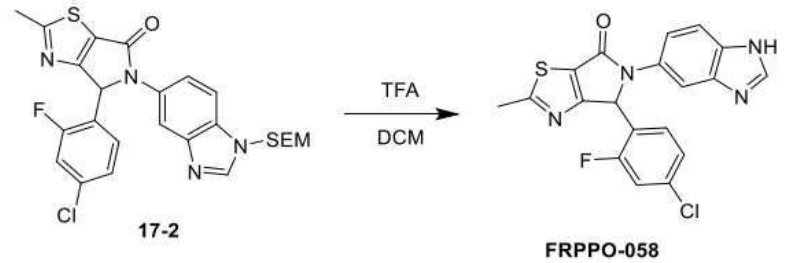


[2705]

[2706] DMF(2 mL) 중 화합물 **17-1**(합성 29-8)(100 mg, 135 μmol, 1.00 eq), TEA(50.0 mg, 494 μmol, 68.8 μL, 3.67 eq) 및 화합물 **F**(25.0 mg, 418 μmol, 3.10 eq)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(25.0 mg, 21.6 μmol, 0.16 eq)를 20℃에서 N_2 하에 한번에 가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 역-상 HPLC(아세노니트릴 중 0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **17-2**(20 mg 조 물질)를 황색 고체로서 수득하고 이를 후속적인 반응에서 직접 사용하였다.

[2707] 합성 39-2

[2708] (**FRPPO-058**)



[2709]

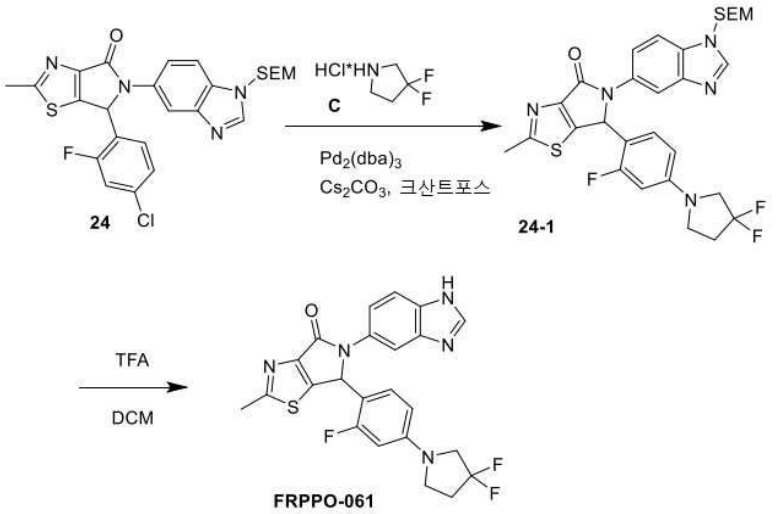
[2710] DCM(5 mL) 중 화합물 **17-2**(10.0 mg, 18.9 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 715 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3(aq)로 pH = 8로 조절한 다음 DCM(20 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(기본 조건, 컬럼: Xtimate C18 150 * 40mm * 10um; 이동 상: [물 (0.05% 수산화암모니아 v/v)-ACN]; B%: 23%-53%, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-058**(2.33 mg, 5.71 μmol, 30.2% 수율, 97.7% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2711] LCMS: RT = 0.967 min, m / z = 521.2 $(M+1)^+$.

[2712] HPLC: RT = 2.105 min.

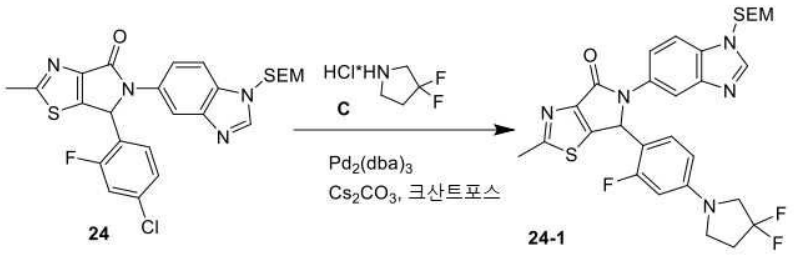
[2713] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 2.83 (s, 3H).

[2714] 반응식 38



[2715]

[2716] 합성 40-1



[2717]

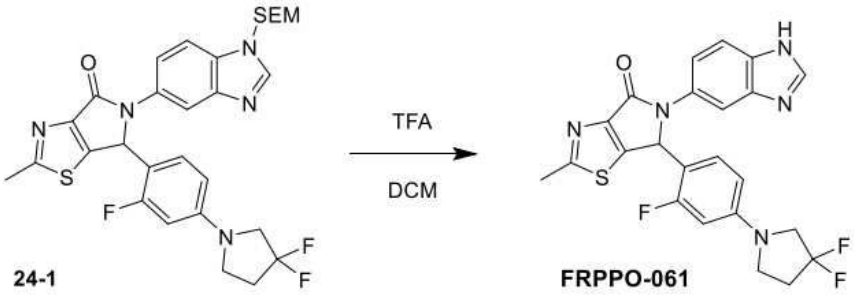
[2718] 디옥산(3 mL) 중 화합물 **24**(반응식 24 및 합성 25-6)(120 mg, 226 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **C**(48.4 mg, 340 μmol, 1.50 eq, HCl)의 용액에 Cs_2CO_3(221 mg, 680 μmol, 3.00 eq) 및 크산트포스(21.6 mg, 45.3 μmol, 0.20 **eq**) 및 $Pd_2(dba)_3$(20.7 mg, 22.6 μmol, 0.10 eq)를 가하고, 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 20 mL로 희석시키고 DCM 30 mL(10 mL * **3**)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 20 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **24-1**(48 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음에 직접 사용하였다.

[2719] LCMS: RT =0.900 min, m/z = 600.2 $(M+1)^+$.

[2720] 합성 40-2

[2721] (**FRPPO-061**)

[2722]



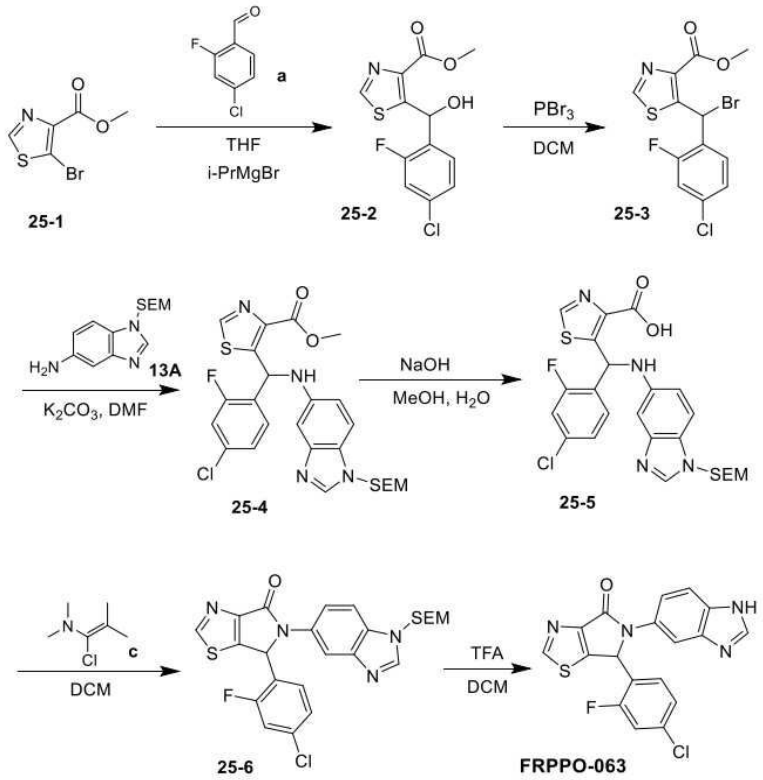
[2723] DCM(1 mL) 중 화합물 **24-1**(80 mg, 133 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 101 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_3H_2O로 pH = 8-9로 조절하였다. 혼합물을 물 20 mL로 희석시키고 DCM 30 mL(10 mL * **3**)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 20 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(Xtimate C18 150*40mm*10um; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 30%-60%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-061**(1.79 mg, 3.68 μmol, 2.76% 수율, 96.6% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2724] LCMS: RT =0.821 min, m/z = 469.9 $(M+1)^+$.

[2725] HPLC: RT =2.142 min.

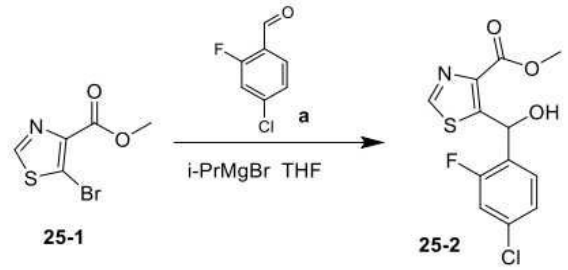
[2726] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.03-6.83 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.43-2.43 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 1H).

[2727] 반응식 39



[2728]

[2729] 합성 41-1



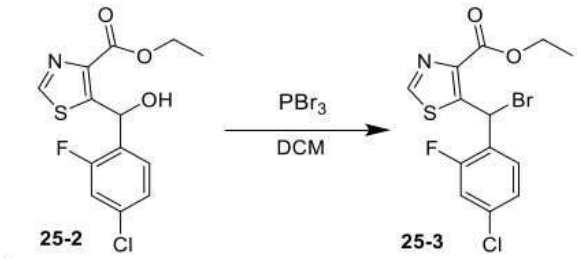
[2730]

[2731] THF(20 mL) 중 화합물 **25-1**(2.50 g, 10.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에 i-PrMgBr(1 M, 21.2 mL, 2.00 eq)을 -70℃에서 가하고, 반응물을 -70℃에서 10분 동안 교반하고, 화합물 **a**(2.52 g, 15.9 mmol, 1.50 eq)를 가하고, 수득되는 현탁액을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EA=2/1)는 화합물 **25-1**(R_f = 0.6)이 완전히 소비되었

음을 나타내었고 하나의 새로운 점(R_f = 0.2)이 형성되었다. 반응물을 TLC에 따라 (세정)하였다. 반응물을 NH_4Cl(100 mL)에 가하고 에틸 아세테이트(50 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1 내지 0:1)로 정제하여 화합물 **25-2**(1.68 g, 5.32 mmol, 50.3% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

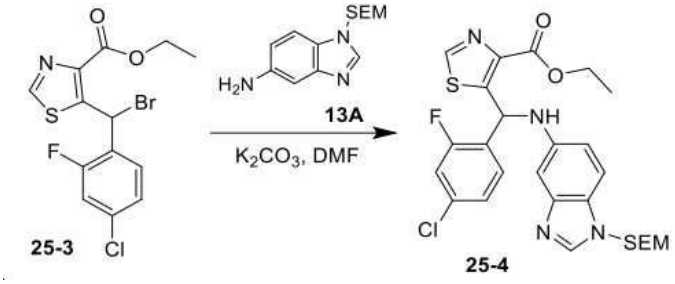
[2732] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.67 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.70-6.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.76-4.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 3H).

[2733] 합성 41-2

[2734] 

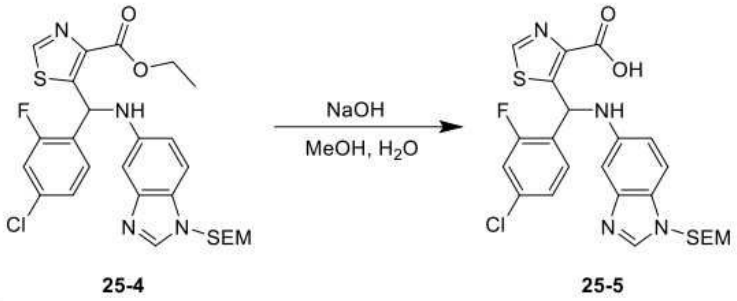
[2735] DCM(50 mL) 중 화합물 **25-2**(1.38 g, 4.37 mmol, 1.00 eq)의 용액에 DCM(5 mL) 중 PBr_3(5.92 g, 21.9 mmol, 5.00 eq)의 용액을 0℃에서 가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수(50 mL)에 부은 다음, 반응 혼합물을 DCM(50 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 속에서 농축시켜 화합물 **25-3**(1.50 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2736] 합성 41-3

[2737] 

[2738] DMF(50 mL) 중 화합물 **25-3**(1.50 g, 3.96 mmol, 1.00 eq)의 용액에 K_2CO_3(1.10 g, 7.92 mmol, 2.00 eq); 화합물 **13A**(반응식 68 및 합성 79-2)를 20℃에서 가하고, 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 당해 반응물에 H_2O(50 mL)를 가한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 **25-4**(0.100 g, 178.21 μmol, 4.50% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2739] 합성 41-4

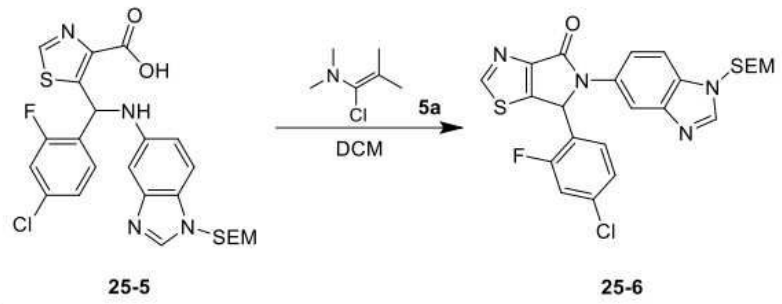


[2740]

[2741] H_2O(2 mL) 및 MeOH(6 mL) 중 화합물 **25-4**(300 mg, 535 μmol, 1.00 eq)의 용액에 NaOH(110 mg, 2.75 mmol, 5.14 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 물(20 mL) 속에 희석시키고 HCl 용액(1 M)으로 pH = 5로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **25-5**(280 mg, 525 μmol, 98.2% 수율)를 흑갈색 고체로서 수득하였다.

[2742] LCMS: RT = 0.881 min, m/z = 533.1 $(M+1)^+$.

[2743] 합성 41-5



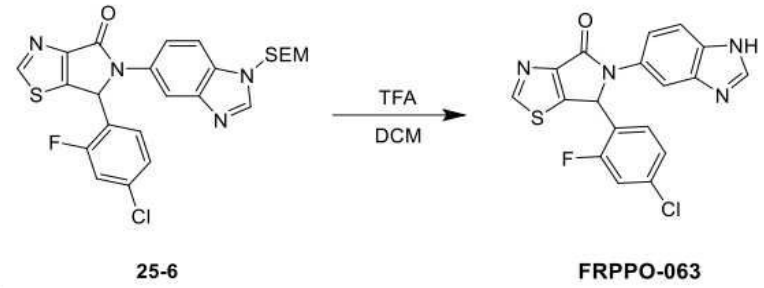
[2744]

[2745] DCM(6 mL) 중 화합물 **25-5**(280 mg, 525 μmol, 1.00 eq)의 용액에 화합물 **5a**(230 mg, 1.72 mmol, 228 μL, 3.28 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **25-6**(120 mg, 233 μmol, 44.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2746] LCMS: RT = 0.893 min, m/z = 515.1 $(M+1)^+$.

[2747] 합성 41-6

[2748] (**FRPPO-063**)



[2749]

[2750] DCM(4 mL) 중 화합물 **25-6**(20 mg, 38.8 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 348 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_3H_2O로 pH~7로 조절하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(Xtimate C18 150*40mm*10um; 이동 상: (0.05% NH_4OH) A - 물, B - ACN; 구배 18%-48%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-063**(2.67 mg, 6.52 μmol, 16.8% 수율, 93.9% 순도)을 백색 고

체로서 수득하였다.

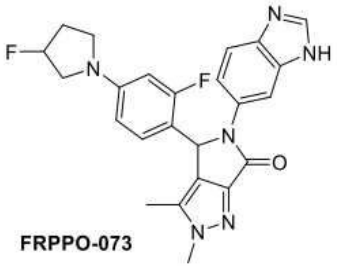
[2751] LCMS: RT = 0.860 min, m/z = 385.1 $(M+1)^+$.

[2752] HPLC: RT = 1.645 min.

[2753] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.5 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.00 (s, 1H).

[2754] 합성 42-1

[2755] (**FRPPO-073**)

[2756] 

FRPPO-073

[2757] **FRPPO-073**의 제조 과정은 **FRPPO-072**(반응식 21 및 합성 22-1)와 유사하였다. **FRPPO-073**(8.66 mg, 17.8 μmol, 10.3% 수율, 92.1% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

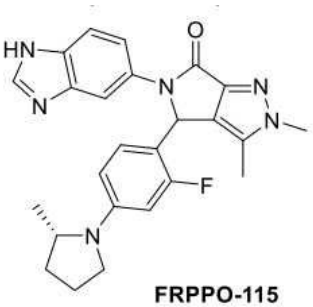
[2758] LCMS: RT = 0.925 min, m/z = 449.3 $[M+1]^+$.

[2759] HPLC: RT = 2.747 min, 92.1% 순도.

[2760] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ 12.34 - 12.32 (m, 1H), 9.90 - 9.82 (m, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.29 (m, 3 H), 5.49 - 5.36 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 2H).

[2761] 합성 43-1

[2762] (**FRPPO-115**)

[2763] 

FRPPO-115

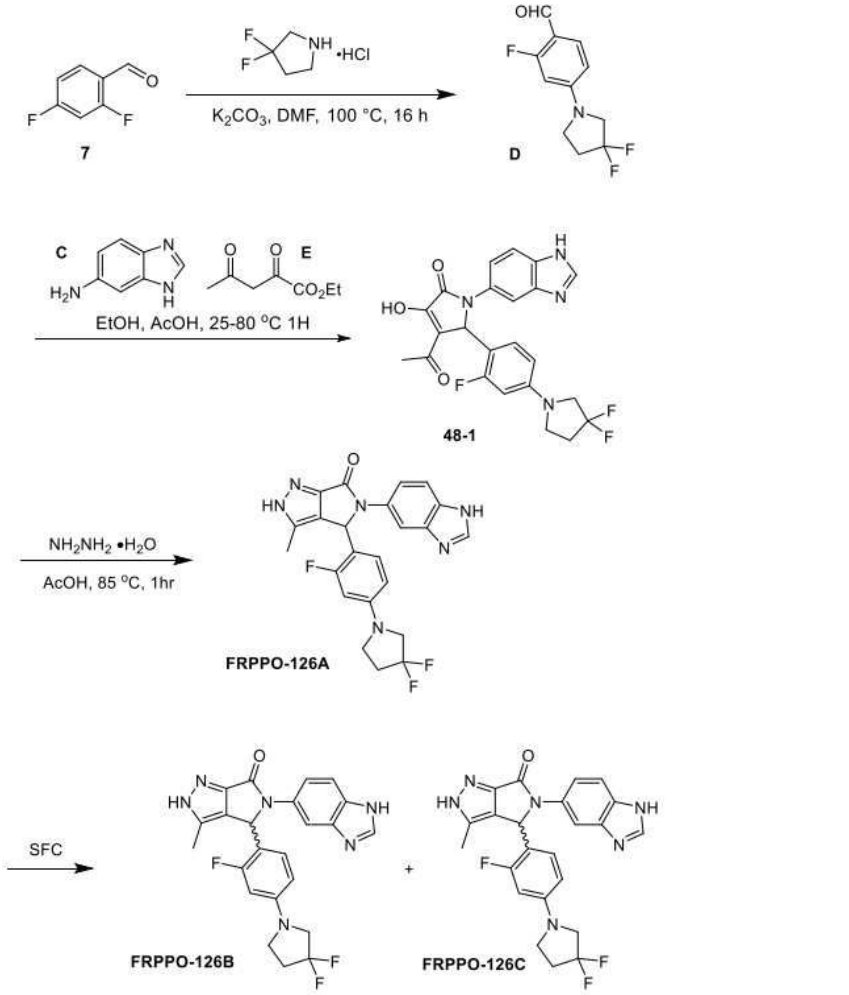
[2764] **FRPPO-115**의 제조 과정은 **FRPPO-072**(반응식 21 및 합성 22-1)와 유사하였다. **FRPPO-115**(1.21 mg, 2.51 μmol, 4.81% 수율, 92.3% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2765] LCMS: RT = 0.902 min, m/z = 445.2 $(M+1)^+$.

[2766] HPLC: RT = 2.290 min.

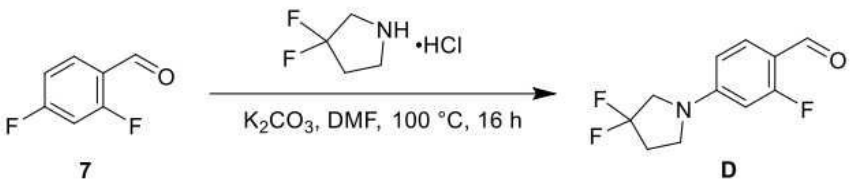
[2767] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.17 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.05-7.46 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.40-6.39 (m, 1H), 6.20-6.11 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.06-2.85 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 0.99-0.96 (m, 3H).

[2768] 반응식 40



[2769]

[2770] 합성 44-1



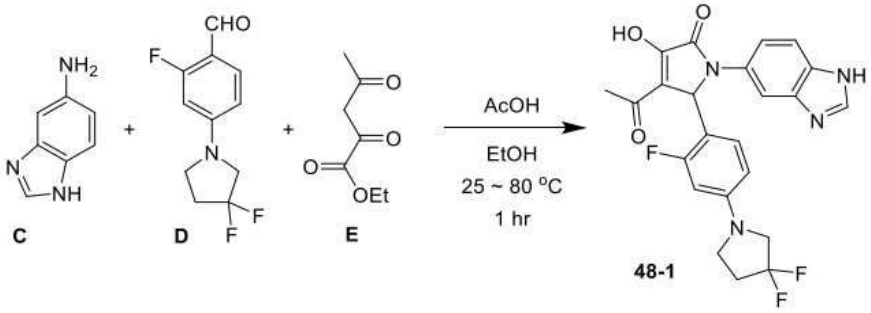
[2771]

[2772] DMF(50 mL) 중 3,3-디플루오로피롤리딘(12.12 g, 84.45 mmol, 1.2 *eq*, HCl) 및 K_2CO_3(14.59 g, 105.56 mmol, 1.5 *eq*)의 혼합물에 2,4-디플루오로벤즈알데하이드 **7**(10 g, 70.37 mmol, 1 *eq*)을 가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)는 미량의 2,4-디플루오로벤즈알데하이드가 남았음을 나타내었고, 일부 새로운 점이 검출되었다. 반응 혼합물을 H_2O 100(mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)로 정제하였다. 화합물 **D**(9.3 g, 34.64 mmol, 49.22% 수율, 85% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2773] LCMS: RT = 0.779 min, m/z = 230.2 $(M+1)^+$.

[2774] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.11 (s, 1H), 7.76 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J*=2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J*=2.3, 13.4 Hz, 1H), 3.75 (t, *J*=12.7 Hz, 2H), 3.63 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 2H).

[2775] 합성 44-2

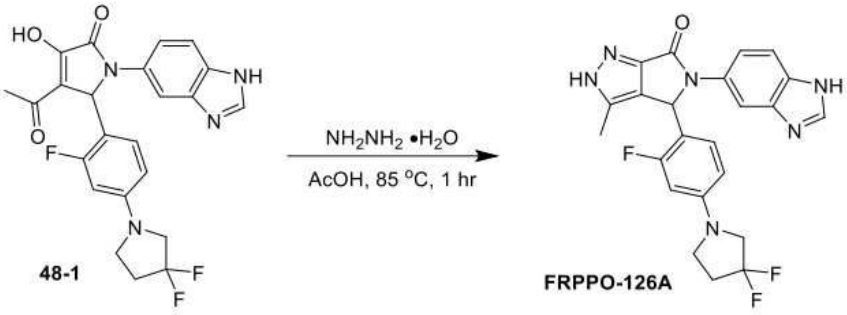


[2776]

[2777] EtOH(5 mL) 중 화합물 **D**(1.00 g, 4.36 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **C**(700 mg, 5.26 mmol, 1.20 *eq*) 및 AcOH(263 mg, 4.37 mmol, 250 μL, 1.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후에 화합물 **E**(690 mg, 4.36 mmol, 616 μL, 1.00 *eq*)를 가하고, 혼합물을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 케이크를 EtOH(50 mL)로 세척하여 화합물 **48-1**(0.9 0g, 1.97 mmol, 45.2% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2778] 합성 44-3

[2779] (**FRPPO-126A**)



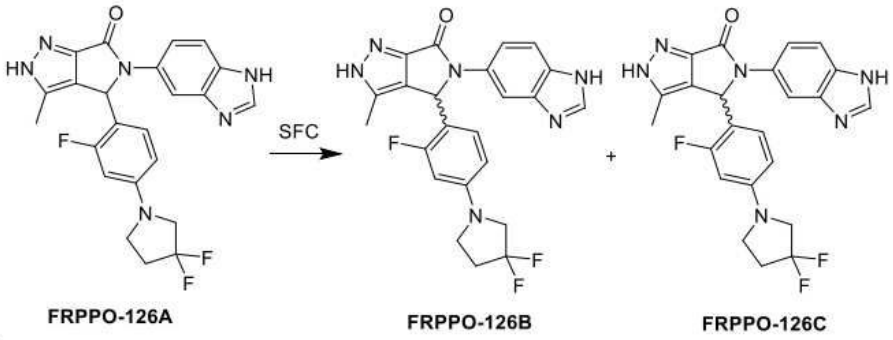
[2780]

[2781] AcOH(5 mL) 중 **48-1**(900 mg, 1.97 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 $NH_2NH_2.H_2O$(206 mg, 4.03 mmol, 200 μL, 2.05 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. $NH_3.H_2O$를 가하여 pH를 8로 조절하였다. 혼합물을 여과하고 잔사를 제조-HPLC(중성 조건; lumn: Waters Xbridge 150 * 50 mm * 10 um; 이동 상: (10 mM NH_4HCO_3) A - 물, B - ACN; 구배 20%-50% B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-126A**(80 mg, 172 μmol, 8.72% 수율, 97.2% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2782] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.15 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.29-6.19 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

[2783] 합성 44-4

[2784] (**FRPPO-126B 및 FRPPO-126C**)



[2785]

[2786] **FRPPO-126A**(80 mg, 177 μmol, 1.00 **eq**)를 키랄 SFC 크로마토그래피, 컬럼: Chiralpak AD-3 250x30 mm ID, 10 마이크론 입자 크기. 이동 상: 60% A - CO_2; 70 g/min에서 40% B - EtOH (0.05% DEA), 35℃로 정제하여 다음을 수득하였다:

[2787] 황색 고체로서 **FRPPO-126B** (30.65 mg, 67.1 μmol, 86.7% 수율, 99.0% 순도).

[2788] LCMS: RT = 0.838 min, m/z = 453.2 $(M+1)^+$.

[2789] HPLC: RT = 2.007 min.

[2790] SFC: RT = 1.89 min.

[2791] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 13.3 (s, 1H), 12.4 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.65-7.49 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.29-6.24 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

[2792] 황색 고체로서 **FRPPO-126C**(41.36 mg, 88.7 μmol, 115% 수율, 97.0% 순도).

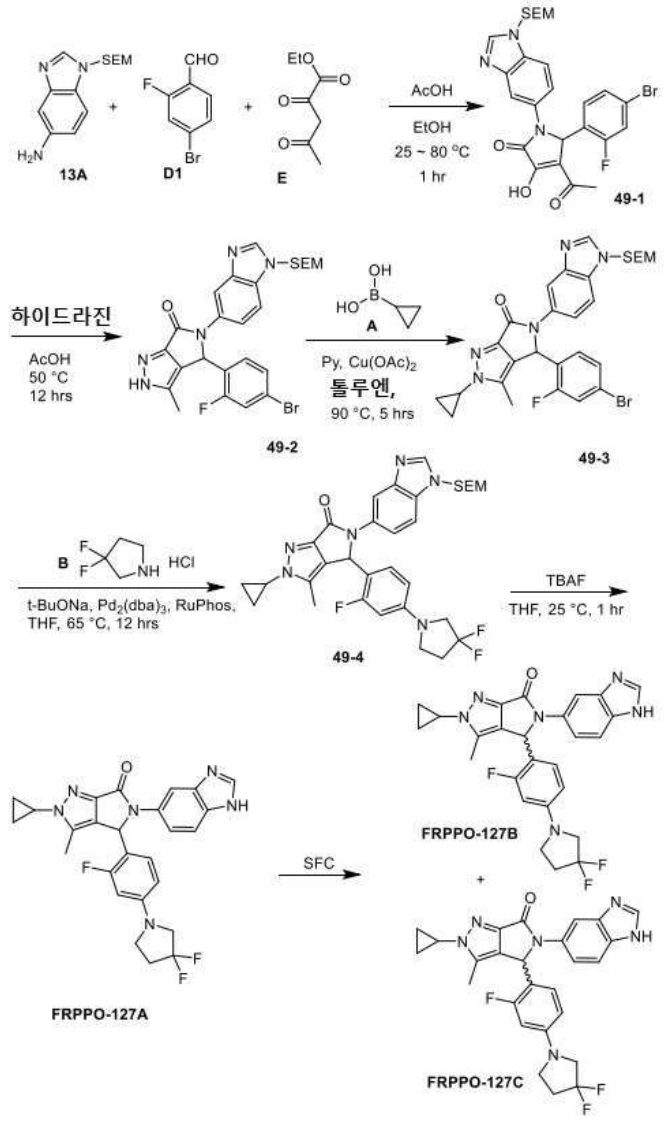
[2793] LCMS: RT = 0.859 min, m/z = 453.1 $(M+1)^+$.

[2794] HPLC: RT = 2.042 min.

[2795] SFC: RT = 2.19 min.

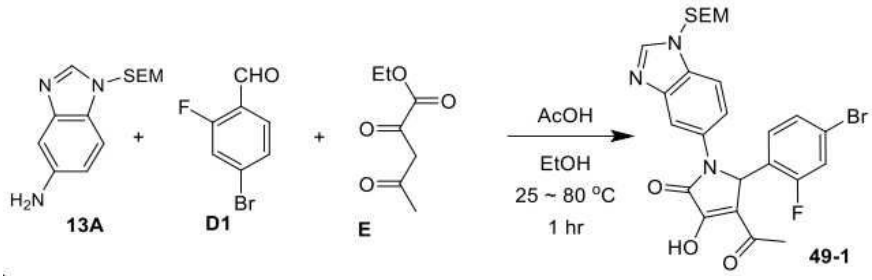
[2796] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 13.3 (s, 1H), 12.5 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.30-6.24 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

[2797] 반응식 41



[2798]

[2799] 합성 45-1

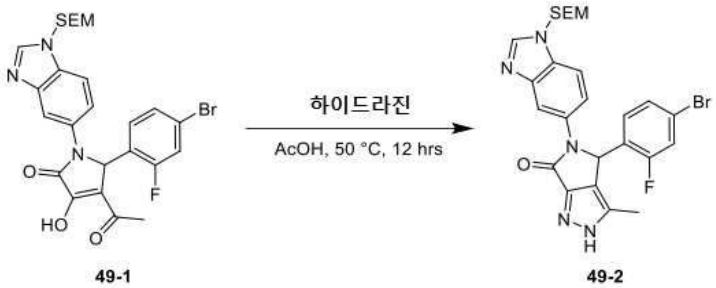


[2800]

[2801] EtOH(100 mL) 중 화합물 **D1**(7.71 g, 37.9 mmol, 1.00 eq) 및 화합물 **13A**(반응식 68 및 합성 79-2) (10.0 g, 37.9 mmol, 1.00 eq)의 용액에 AcOH(2.39 g, 39.8 mmol, 2.28 mL, 1.05 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **E**(6.00 g, 37.9 mmol, 5.36 mL, 1.00 eq)를 가하고, 혼합물을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **49-1**(15.0 g, 26.7 mmol, 70.5% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2802] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.37-8.35 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.39-7.19 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 5.57-5.56 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.80-0.78 (m, 2H), -0.11--0.17 (m, 9H).

[2803] 합성 45-2

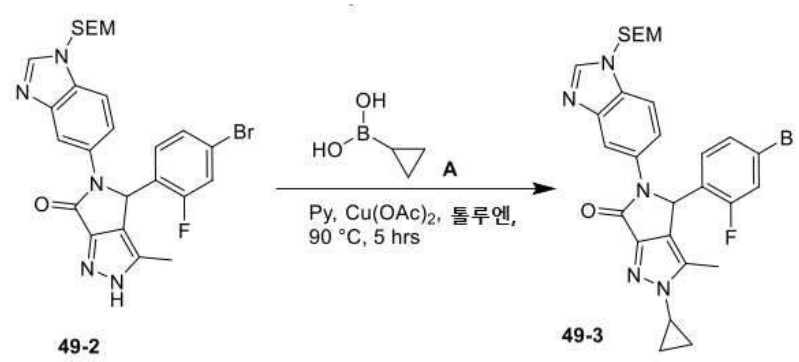


[2804]

[2805] AcOH(30 mL) 중 화합물 **49-1**(8.00 g, 14.2 mmol, 1.00 eq)의 용액에 하이드라진(1.44 g, 44.9 mmol, 1.63 mL, 3.15 eq)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 30 mL로 희석시키고 EtOAc 150 mL(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 100 mL(50 mL * 2)로 세척하고 포화된 $NaHCO_3$ 100 mL(50 mL * 2)를 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 **49-2**(9.00 g, 조 물질)를 적색 고체로서 수득하였다.

[2806] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.18-6.93 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 5.56-5.45 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.03-0.07 (m, 8H).

[2807] 합성 45-3



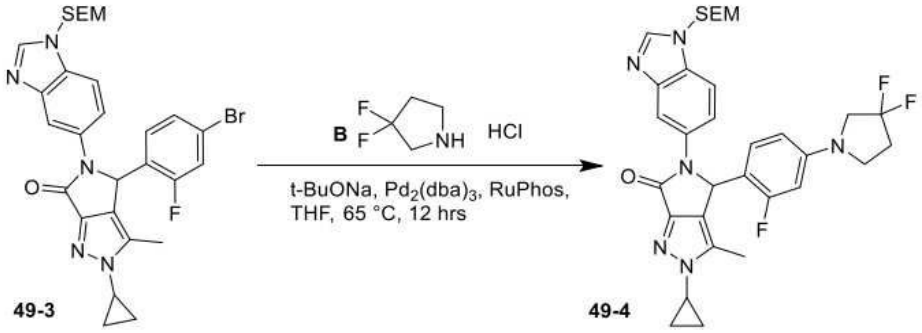
[2808]

[2809] 톨루엔(10 mL) 중 화합물 **49-2**(0.500 g, 898 μmol, 1.00 **eq**) 및 화합물 **A**(100 mg, 1.17 mmol, 1.30 eq)의 용액에 Py(213 mg, 2.70 mmol, 217 μL, 3.00 eq) 및 $Cu(OAc)_2$(244 mg, 1.35 mmol, 1.50 eq)를 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 O_2로 3회 퍼징한 다음 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 O_2 대기(15Psi) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 **49-3**(0.300 g, 502 μmol, 27.9% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2810] LCMS: EW19673-18-P1A, RT = 1.118 min, m/z = 596.1, 598.3 $(M+1)^+$.

[2811] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.55-7.73 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.47-3.45 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.12-1.11 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.1 Hz, 2H), -0.06 (d, J=10.9 Hz, 9H).

[2812] 합성 45-4



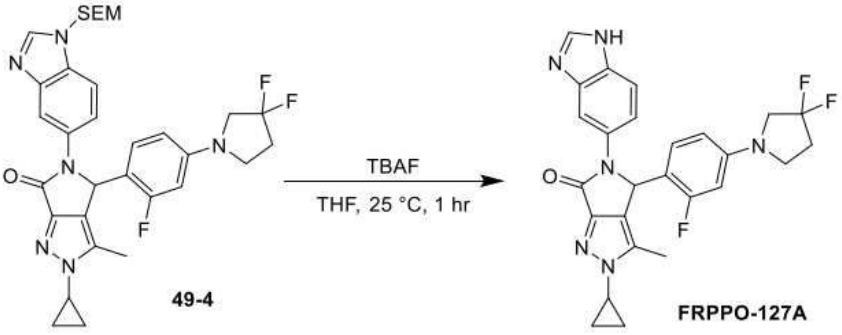
[2813]

[2814] THF(10 mL) 중 화합물 **49-3**(0.300 g, 502 μmol, 1.00 eq), 화합물 **B**(144 mg, 1.01 mmol, 2.00 eq, HCl), t-BuONa(193 mg, 2.01 mmol, 4.00 eq), $Pd_2(dba)_3$(46.0 mg, 50.2 μmol, 0.100 eq) 및 RuPhos(46.9 mg, 100 μmol, 0.200 eq)이 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징시킨 다음, 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 **49-4**(200 mg, 321 μmol, 63.8% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[2815] ^{1}H NMR 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.92-7.87 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.60-7.45 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 2H), 5.52-5.47 (m, 2H), 3.59-3.42 (m, 7H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.59-1.33 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.01--0.06 (m, 9H).

[2816] 합성 45-5

[2817] (**FRPPO-127A**)



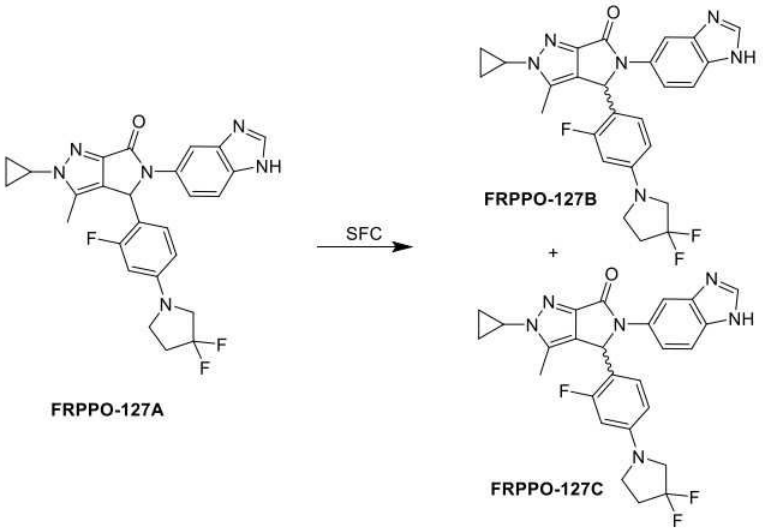
[2818]

[2819] THF(10 mL) 중 화합물 **49-4**(150 mg, 240 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TBAF(1 M, 481 μL, 2.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 **FRPPO-127A**(50.0 mg, 101 μmol, 42.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2820] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.88 (s, 1H), 7.72-7.27 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.14-6.08 (m, 2H), 3.58-3.39 (m, 5H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 2H).

[2821] 합성 45-6

[2822] (FRPPO-127B 및 FRPPO-127C)



[2823]

[2824] FRPPO-127A(50.0 mg, 101 μmol, 1.00 eq)를 키랄 SFC 크로마토그래피. 컬럼: Chiralpak AS-3 250x30 mm ID, 10 마이크론 입자 크기. 이동 상: 40% A - CO_2; 70 g/min에서 60% B - MeOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 35℃로 정제하여, 다음을 수득하였다:

[2825] 황색 고체로서 FRPPO-127B (8.26 mg, 15.6 μmol, 30.8% 수율, 93.3% 순도).

[2826] LCMS: RT = 0.993 min, m/z = 411.3 $(M+1)^+$.

[2827] HPLC: RT= 2.783 min.

[2828] SFC: RT = 1.59 min, m/z = 411.3 $(M+1)^+$.

[2829] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.28-6.19 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.29-1.14 (m, 4H).

[2830] 백색 고체로서 FRPPO-127C (10.7 mg, 21.6 μmol, 42.7% 수율, 99.8% 순도)

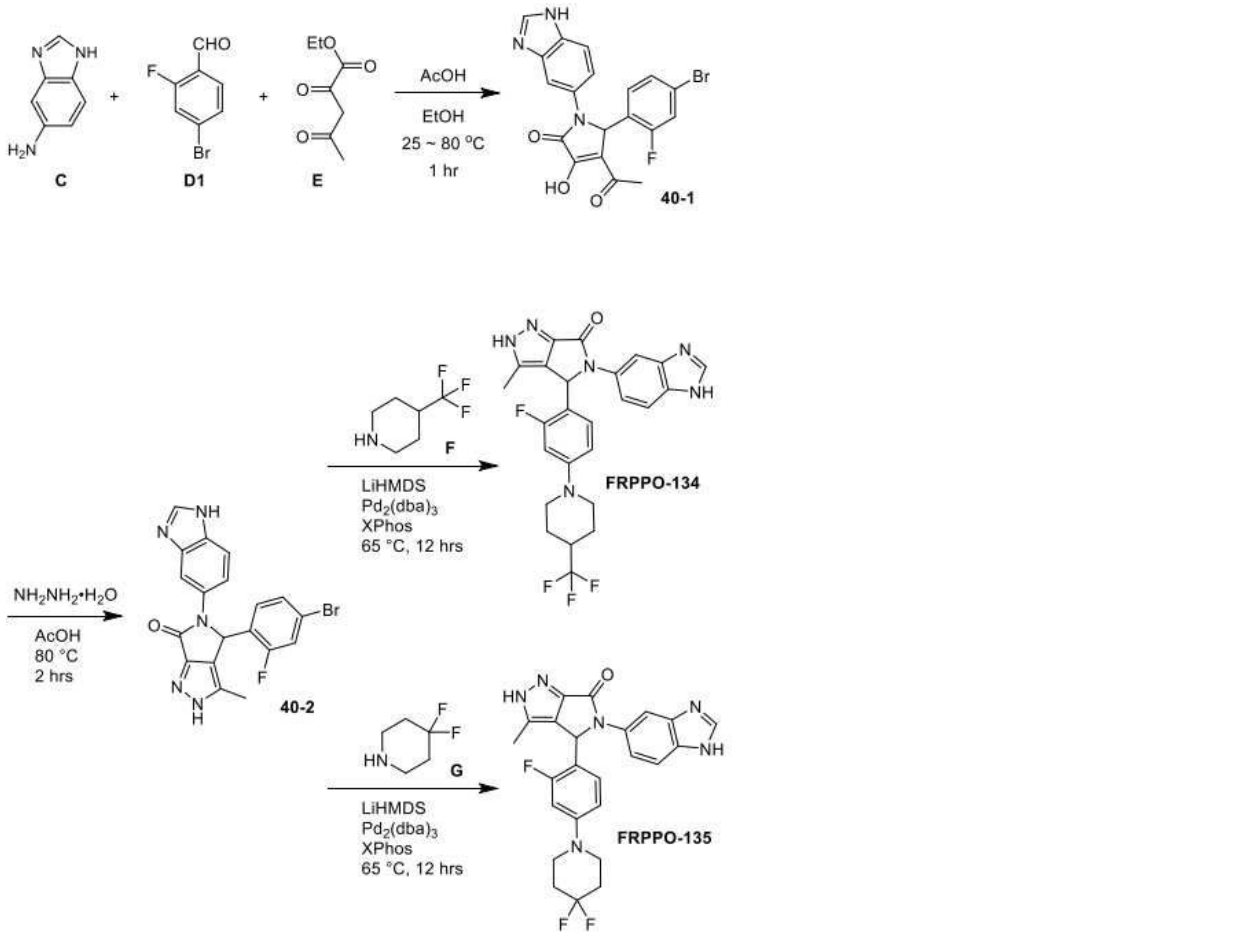
[2831] LCMS: RT = 0.993 min, m/z = 411.3 $(M+1)^+$.

[2832] HPLC: RT = 2.905 min.

[2833] SFC: RT = 2.420 min, m/z = 411.3 $(M+1)^+$.

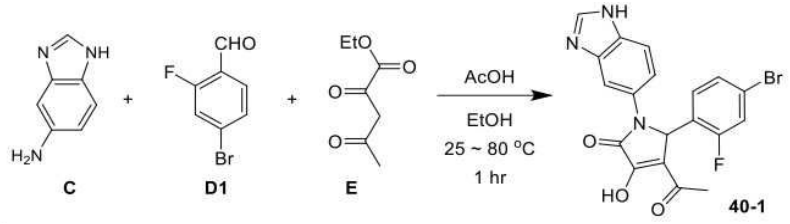
[2834] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.28-6.20 (m, 2H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.23-1.14 (m, 4H).

[2835] 반응식 42



[2836]

[2837] 합성 46-1

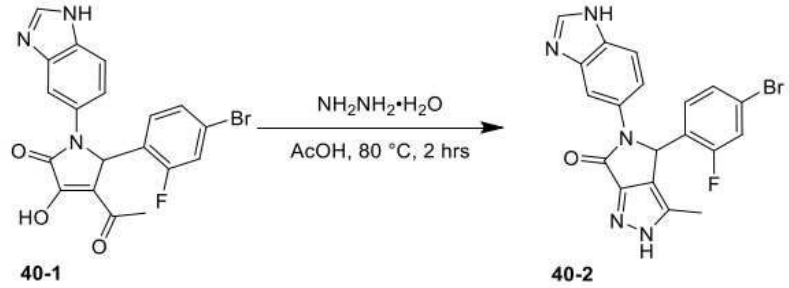


[2838]

[2839] EtOH(100 mL) 중 화합물 **D1**(15.2 g, 75.1 mmol, 1.00 eq) 및 화합물 **C**(10.0 g, 75.1 mmol, 1.00 eq)의 용액에 AcOH(4.74 g, 78.8 mmol, 4.51 mL, 1.05 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후에, 에틸 화합물 **E**(11.8 g, 75.1 mmol, 10.6 mL, 1.00 eq)를 가하고, 혼합물을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **40-1**(25.8 g, 59.9 mmol, 79.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2840] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.25 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.36-2.34 (m, 3H).

[2841] 합성 46-2

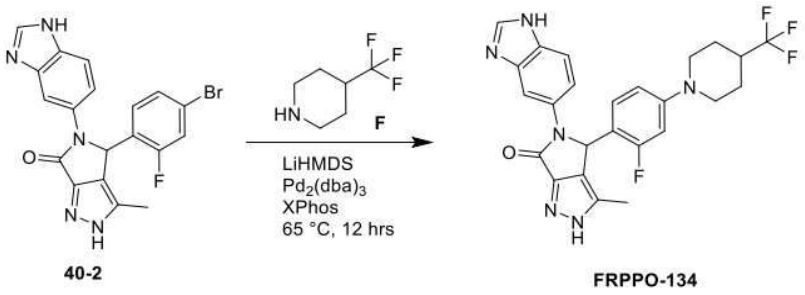
[2842] 

[2843] AcOH(10 mL) 중 **40-1**(5.00 g, 11.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에 $N_2H_4 \bullet H_2O$(1.96 g, 38.3 mmol, 1.90 mL, 3.30 eq)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10 mL를 25℃에서 가하여 퀀칭시킨 다음 감압 하에 농축시켜 AcOH를 제거하였다. 그리고 물 100 mL에 붓고 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **40-2**(5.50 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2844] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 2.10 (s, 3H).

[2845] 합성 46-3

[2846] (**FRPPO-134**)

[2847] 

[2848] THF(10 mL) 중 **40-2**(200 mg, 469 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **F**(107 mg, 703 μmol, 1.50 eq)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(21.4 mg, 23.4 μmol, 0.0500 eq), XPhos(22.3 mg, 46.9 μmol, 0.100 eq) 및 LiHMDS(1 M, 2.35 mL, 5.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \bullet H_2O$)로 정제하여 **FRPPO-134**(49.3 mg, 97.1 μmol, 20.6% 수율, 98.0% 순도)를 갈색 고체로서 수득하였다.

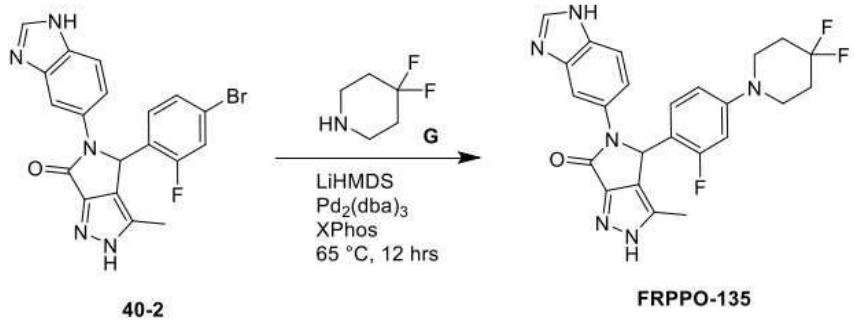
[2849] LCMS: RT = 0.916 min, m/z = 499.4 $(M+1)^+$.

[2850] HPLC: RT = 2.842 min.

[2851] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.63-6.55 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.58 (s, 2H).

[2852] 합성 47-1

[2853] (**FRPPO-135**)



[2854]

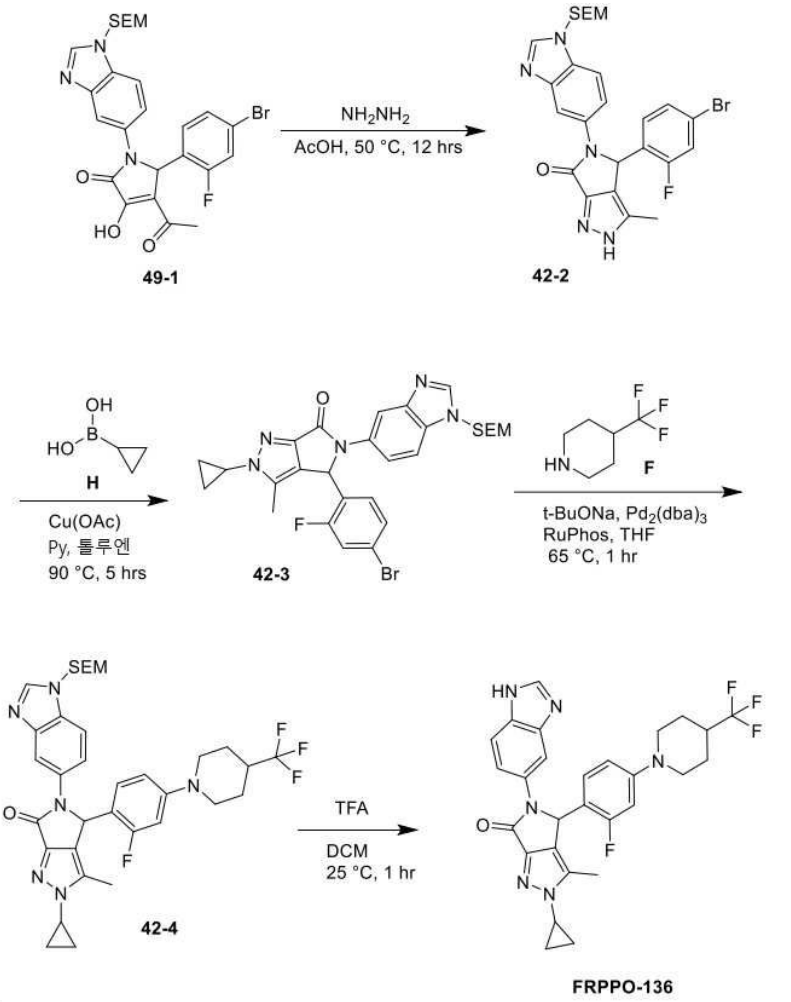
[2855] THF(10 mL) 중 화합물 **40-2**(200 mg, 469 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **G**(110 mg, 703 μmol, 1.50 eq, HCl)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(21.4 mg, 23.4 μmol, 0.0500 eq), XPhos(22.3 mg, 46.9 μmol, 0.100 eq) 및 LiHMDS(1 M, 2.35 mL, 5.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 **FRPPO-135**(39.4 mg, 81.0 μmol, 17.2% 수율, 96.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2856] LCMS: RT = 0.878 min, m/z = 467.4 $(M+1)^+$.

[2857] HPLC: RT = 2.553 min.

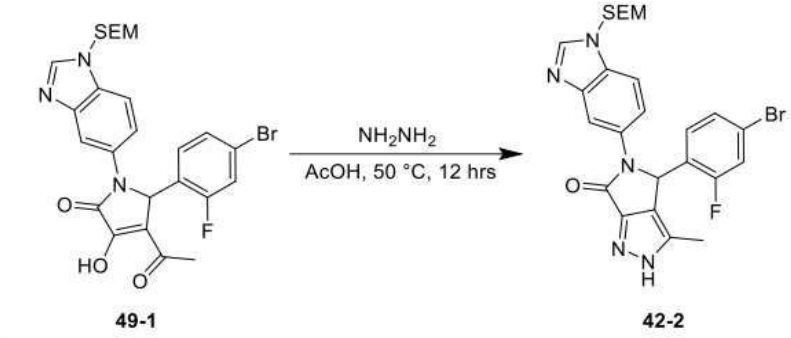
[2858] ^1H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.71-6.59 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 4H).

[2859] 반응식 43



[2860]

[2861] 합성 48-1

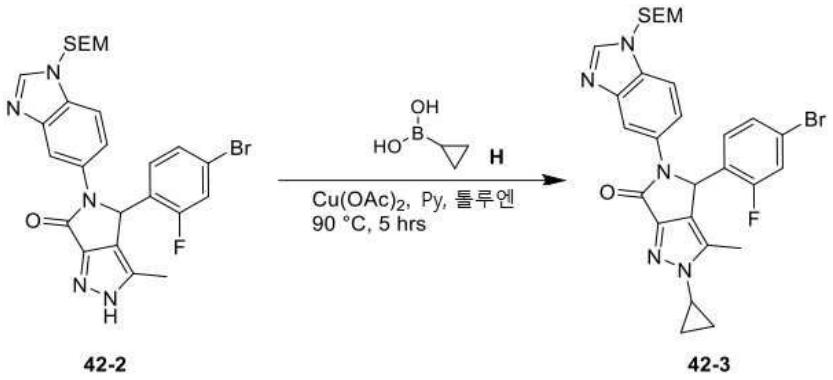


[2862]

[2863] AcOH(30 mL) 중 화합물 **49-1**(반응식 41 및 합성 45-1)(8.00 g, 14.2 mmol, 1.00 eq)의 용액에 하이드라진(1.44 g, 44.9 mmol, 1.63 mL, 3.15 eq)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 30 mL로 희석시키고 EtOAc 150 mL(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 100 mL(50 mL * 2)로 세척하고 포화된 $NaHCO_3$ 100 mL(50 mL * 2)를 감압하에 농축시켜 화합물 **42-2**(9.00 g, 조 물질)를 적색 고체로서 수득하였다.

[2864] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.18-6.93 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 5.56-5.45 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.03--0.07 (m, 8H).

[2865] 합성 48-2

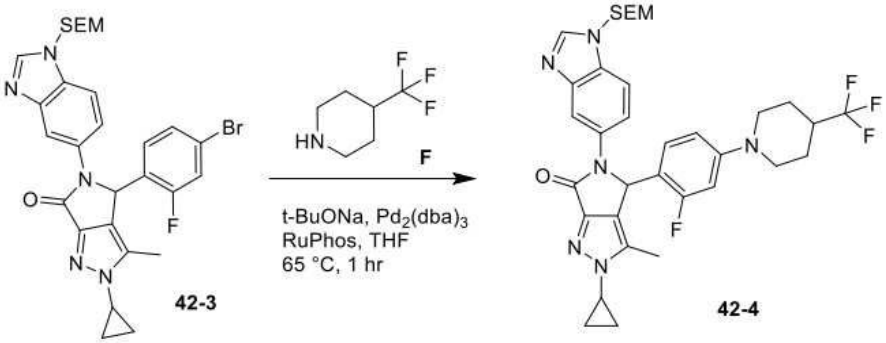


[2866]

[2867] 톨루엔(5 mL) 중 화합물 **42-2**(0.550 g, 988 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **42-3**(110 mg, 1.28 mmol, 1.30 eq)의 용액에 $Cu(OAc)_2$(269 mg, 1.48 mmol, 1.50 eq) 및 Py(234 mg, 2.96 mmol, 239 μL, 3.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 O_2로 3회 퍼징시킨 다음, 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 O_2 대기(15Psi) 하에 교반하였다. LCMS는 목적한 질량이 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **42-3**(0.06 g, 100 μmol, 10.1% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2868] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.55-7.73 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.47-3.45 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.12-1.11 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.1 Hz, 2H), -0.06 (d, J=10.9 Hz, 9H).

[2869] 합성 48-3



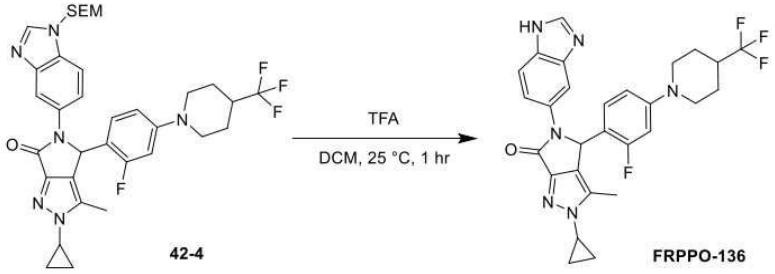
[2870]

[2871] THF(5 mL) 중 화합물 **42-3**(100 mg, 167 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **F**(51.3 mg, 335 μmol, 2.00 eq)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(15.3 mg, 16.7 μmol, 0.100 eq), RuPhos(15.6 mg, 33.5 μmol, 0.200 eq) 및 t-BuONa(64.4 mg, 670 μmol, 4.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **42-4**(50.0 mg, 74.7 μmol, 44.6% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2872] LCMS: RT = 1.203 min, m/z = 669.3 $(M+1)^+$.

[2873] 합성 48-4

[2874] (FRPPO-136)

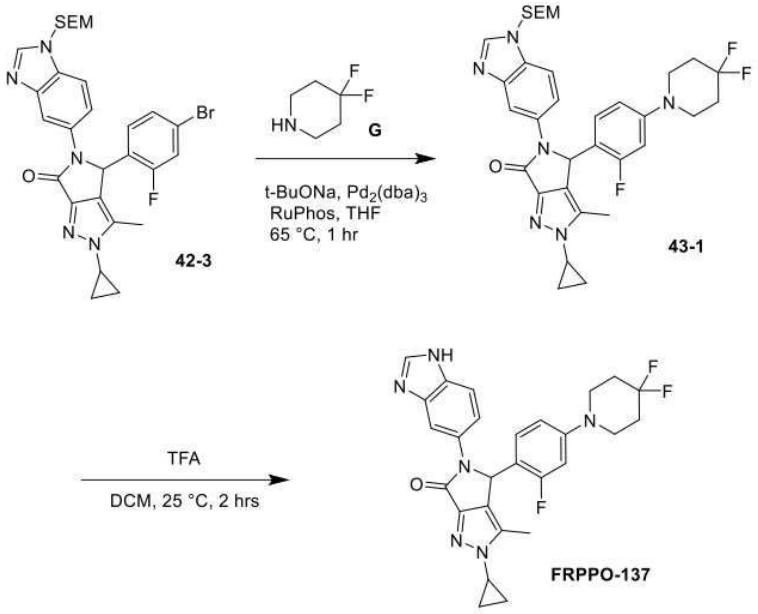
[2875] 

[2876] DCM(5 mL) 중 화합물 **42-4**(50.0 mg, 74.7 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 180 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH를 $NH_3.H_2O$를 사용하여 7.00으로 조절하고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Xtimate C18 150*40mm*10um; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A- 물, B - ACN; 구배: 37%-67%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-136**(6.44 mg, 11.9 μmol, 16.0% 수율, 100% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

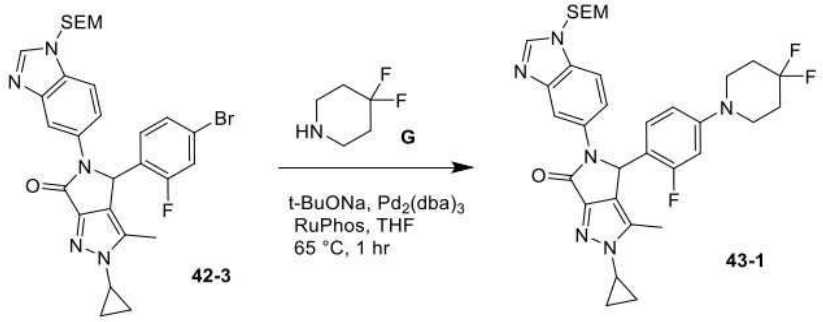
[2877] LCMS: RT = 2.455 min, m/z = 539.3 $(M+1)^+$

[2878] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.85 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.51-6.46 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.35-1.33 (s, 2H), 1.33-1.32 (m, 2H), 1.13-1.11 (m, 2H).

[2879] 반응식 44

[2880] 

[2881] 합성 49-1

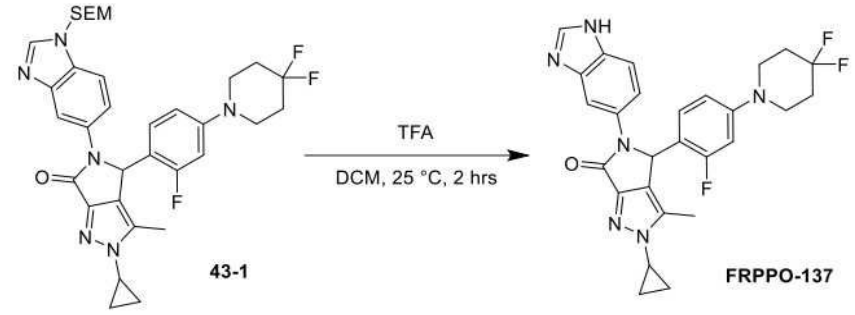


[2882]

[2883] THF(5 mL) 중 화합물 **42-3**(반응식 43 및 합성 48-2)(0.0600 g, 100 μmol, 1.00 **eq**) 및 화합물 **G**(24.3 mg, 154 μmol, 1.54 **eq**, HCl)의 용액에 t-BuONa(38.6 mg, 402 μmol, 4.00 **eq**), RuPhos(9.39 mg, 20.1 μmol, 0.200 **eq**) 및 $Pd_2(dba)_3$(9.21 mg, 10.0 μmol, 0.100 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **43-1**(40.0 mg, 62.82 μmol, 62.46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2884] 합성 49-2

[2885] (**FRPPO-137**)



[2886]

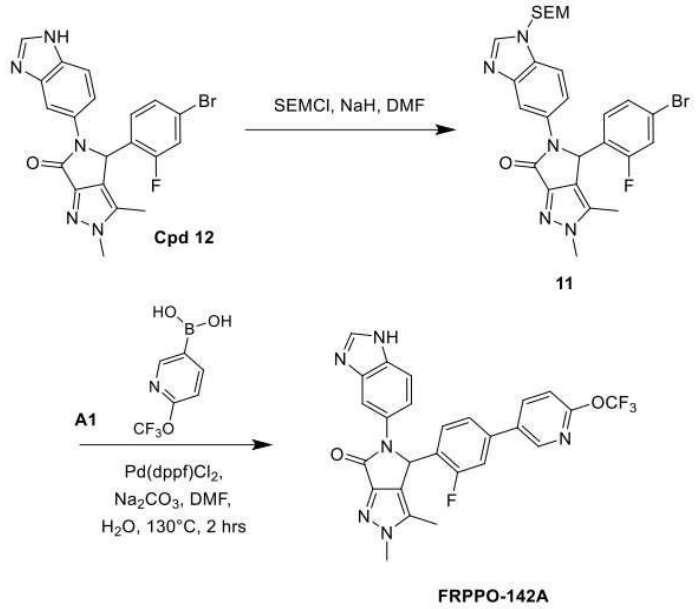
[2887] DCM(4 mL) 중 화합물 **43-1**(40.0 mg, 62.8 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 215 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS(EW19087-34-P1B)는 목적한 질량이 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Xtimate C18 150*40mm*10um; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A- 물, B - ACN; 구배: 35%-55%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-137**(4.73 mg, 9.33 μmol, 14.8% 수율, 99.9% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2888] LCMS: RT = 2.312 min, m/z = 507.3 $(M+1)^+$

[2889] HPLC: RT = 2.983 min

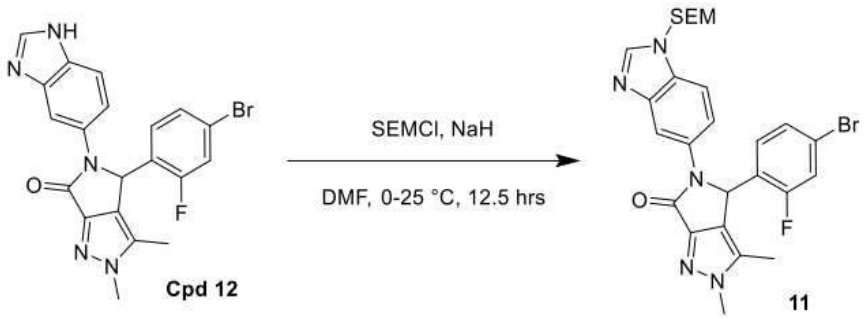
[2890] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.93 (s, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.51-6.47 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.47 (qd, *J* = 3.7, 7.3 Hz, 1H), 3.30-3.28 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

[2891] 반응식 45



[2892]

[2893] 합성 50-1



[2894]

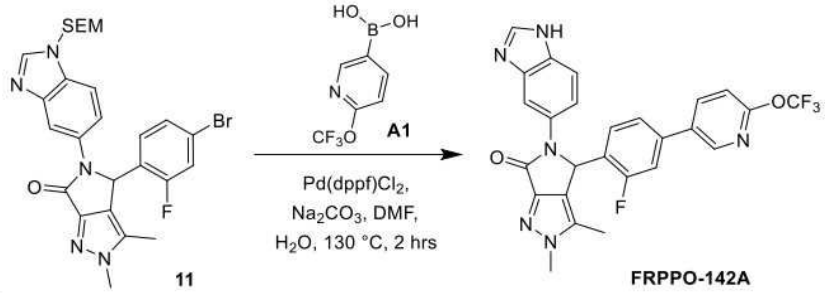
[2895] DMF(10 mL) 중 화합물 **Cpd 12**(반응식 4 및 합성 5-2)(2.00 g, 4.54 mmol, 1.00 eq)의 용액에 NaH(250 mg, 6.25 mmol, 60% 순도, 1.38 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, SEM-Cl(942 mg, 5.65 mmol, 1 mL, 1.24 **eq**)을 가하고, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS(EW20960-22-P1A)는 화합물 **5**가 소비되었음을 나타내었고, 목적한 m/z = 572.4(RT = 1.086 min)가 검출되었다. 반응 혼합물을 물 10 mL를 25℃에서 가하여 퀀칭시킨 다음, 물 100 mL로 희석시키고 에틸 아세테이트 300 mL(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 200 mL(100 mL * 2) 및 염수 150 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **11**(1.60 g, 2.80 mmol, 61.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2896] LCMS: RT = 1.086 min, m/z = 572.4 $(M+1)^+$.

[2897] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.93-7.86(m, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.49-7.47(m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 5.56-5.44 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.02-0.01 (m, 9H).

[2898] 합성 50-2

[2899] (**FRPPO-142A**)

[2900] 

[2901] H_2O(0.5 mL) 및 DMF(5 mL) 중 화합물 **11**(50 mg, 113 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **A1**(50 mg, 241 μmol, 2.13 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(10 mg, 13.6 μmol, 0.12 eq) 및 Na_2CO_3(40 mg, 377 μmol, 3.32 eq)를 가하였다. 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 극초단파 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL과 에틸 아세테이트 150 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물 100 mL(50 mL * 2) 및 염수100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A- 물, B - ACN; 구배: 34%-54%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-142A**(11.94 mg, 22.8 μmol, 20.1% 수율, 100% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

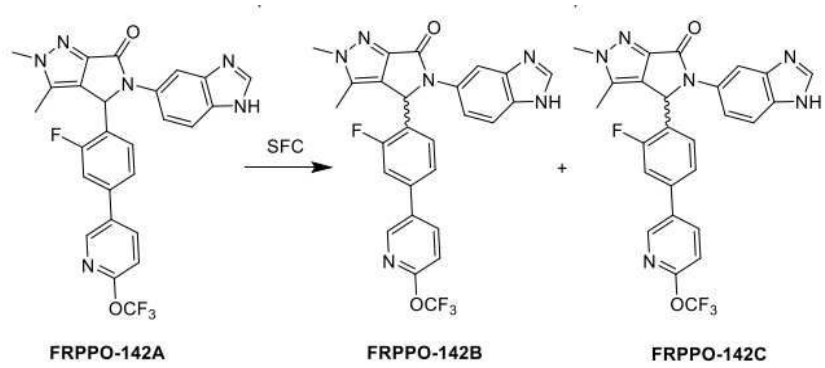
[2902] LCMS: RT = 0.965 min, m/z = 523.4 $(M+1)^+$.

[2903] HPLC: RT = 2.229 min

[2904] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.65-8.64 (m, 2H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.48-7.47 (m, 1H), 7.35-7.33(m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[2905] 합성 50-3

[2906] (**FRPPO-142B 및 FRPPO-142C**)

[2907] 

[2908] **FRPPO-142A**(11.94 mg, 22.8 μmol, 1.00 **eq**)를 SFC(염기성 조건 컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10um); 이동 상: [0.1%NH_3H_2O ETOH]; B%: 40%-40%, 6.2 min; 70 min)로 분리하여 다음을 수득하였다:

[2909] 회백색 고체로서 **FRPPO-142B**(7.31 mg, 13.8 μmol, 60.6% 수율, 99.1% 순도).

[2910] LCMS: RT = 0.940 min, m/z = 496.3 $(M+1)^+$.

[2911] HPLC: RT = 1.956 min.

[2912] SFC: RT = 1.333 min.

[2913] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[2914] 회백색 고체로서 **FRPPO-142C** (7.79 mg, 14.51 μmol, 63.48% 수율, 97.3% 순도).

[2915] LCMS: RT = 0.938 min, m/z = 496.3 $(M+1)^+$.

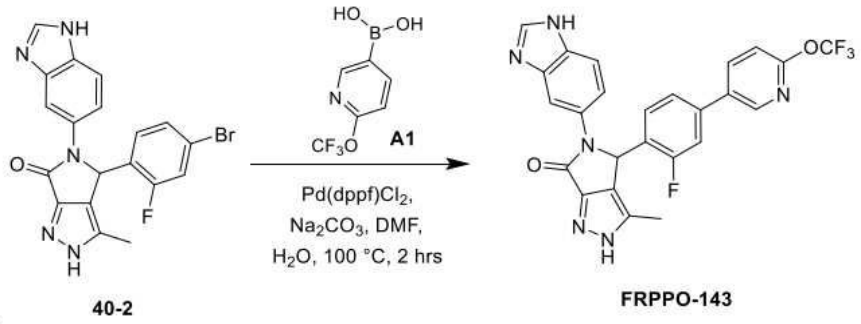
[2916] HPLC: RT = 1.959 min.

[2917] SFC: RT = 1.670 min.

[2918] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[2919] 합성 51-1

[2920] (**FRPPO-143**)

[2921] 

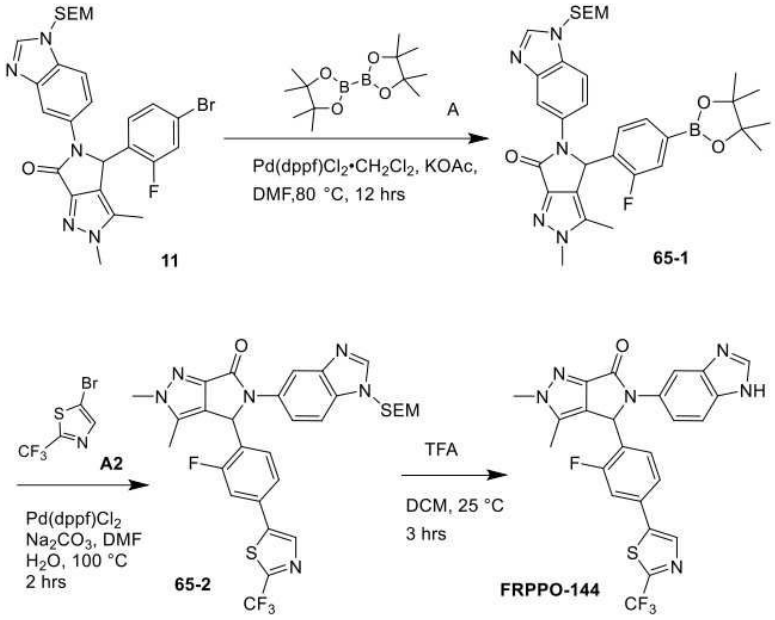
[2922] H_2O(0.5 mL) 및 DMF(5 mL) 중 **40-2**(반응식 42 및 합성 46-2)(50.0 mg, 117 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **A1**(50.0 mg, 242 μmol, 2.06 *eq*)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(20.0 mg, 27.3 μmol, 0.2 *eq*) 및 Na_2CO_3(40.0 mg, 377 μmol, 3.22 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 극초단파 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Xtimate C18 150*40mm*10um; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A- 물, B - ACN; 구배: 28%-58%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-143**(16.03 mg, 31.5 μmol, 26.8% 수율, 99.8% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2923] LCMS: RT = 0.922 min, m/z = 509.3 $(M+1)^+$.

[2924] HPLC: RT = 2.612 min.

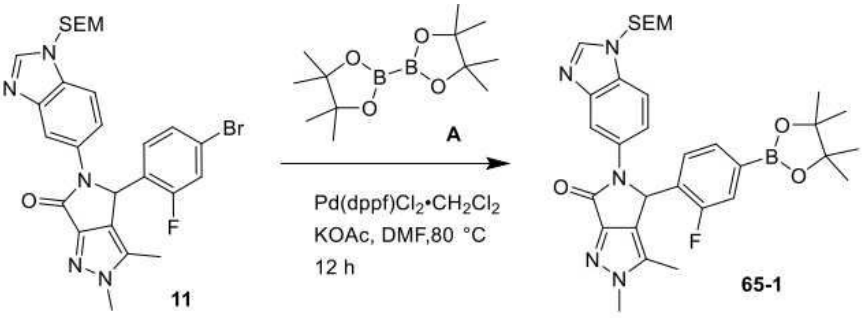
[2925] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 13.38 (s, 1H), 12.46 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.26-8.19 (m, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.49-7.33 (s, 3H), 6.73-6.71 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).

[2926] 반응식 46



[2927]

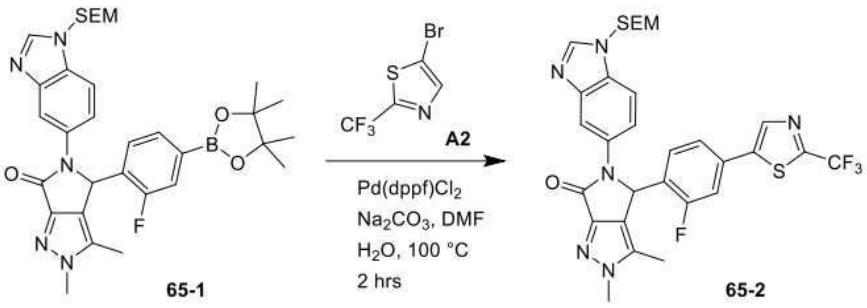
[2928] 합성 52-1



[2929]

[2930] DMF(8 mL) 중 화합물 **11**(반응식 45 및 합성 50-1)(700 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq) 및 화합물 **A**(470 mg, 1.85 mmol, 1.51 eq)의 용액에 KOAc(378 mg, 3.85 mmol, 3.14 eq) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(60.0 mg, 73.4 μmol, 0.05 eq)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 H_2O 30 mL 및 EtOAc(30 mL * 3)로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **65-1**(1.20 g, 조 물질)을 흑갈색 오일로서 수득하였다.

[2931] 합성 52-2



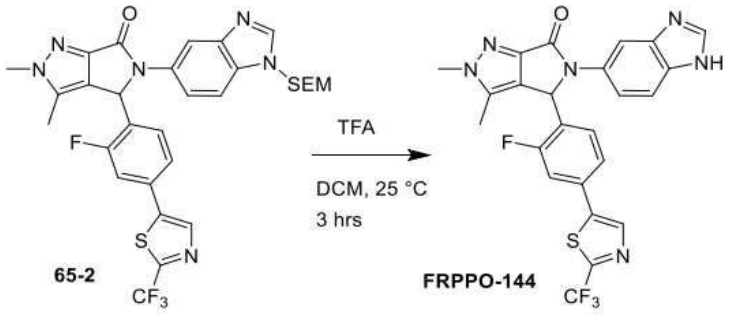
[2932]

[2933] DMF(2 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 화합물 **65-1**(150 mg, 243 μmol, 1.13 eq) 및 화합물 **A2**(50.0 mg, 216 μmol, 1.00 eq)의 용액에 Na_2CO_3(70.0 mg, 660 μmol, 3.06 eq) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(47.3 mg, 64.7 μmol, 0.30 eq)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔사를 수득하였다.

조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **65-2**(30.0 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[2934] 합성 52-3

[2935] (**FRPPO-144**)

[2936] 

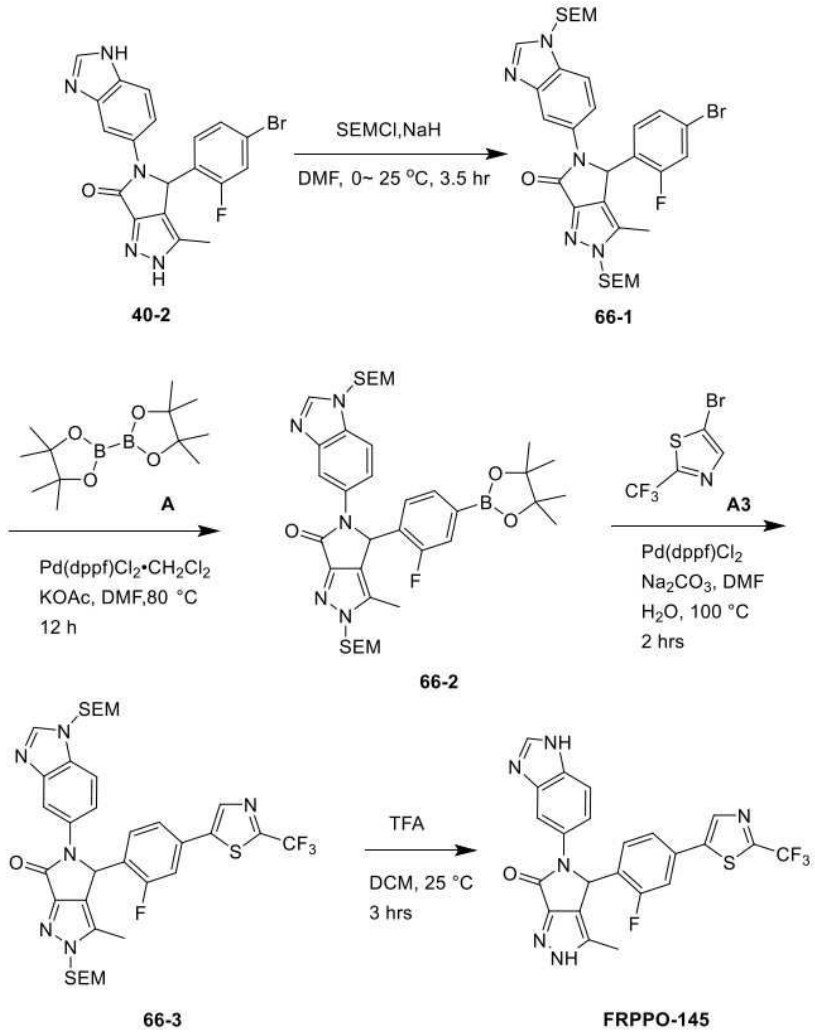
[2937] DCM(1 mL) 중 **65-2**(30.0 mg, 46.7 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 289 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH = 8로 조절하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A- 물, B - ACN; 구배: 28%-58%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-144**(7.27 mg, 13.4 μmol, 28.7% 수율, 94.5% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[2938] LCMS: RT = 0.934 min, m/z = 513.2 $(M+1)^+$.

[2939] HPLC: RT = 2.940 min.

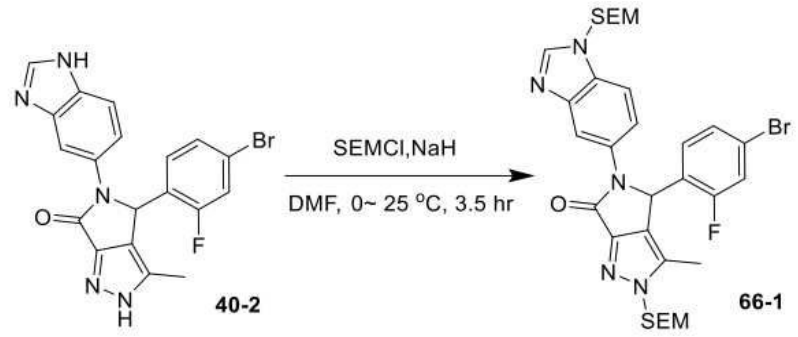
[2940] ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.51 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 4H), 6.70-6.69 (m, 1H), 3.88-.87 (m, 3H), 2.16-2.15 (m, 3H).

[2941] 반응식 47



[2942]

[2943] 합성 53-1

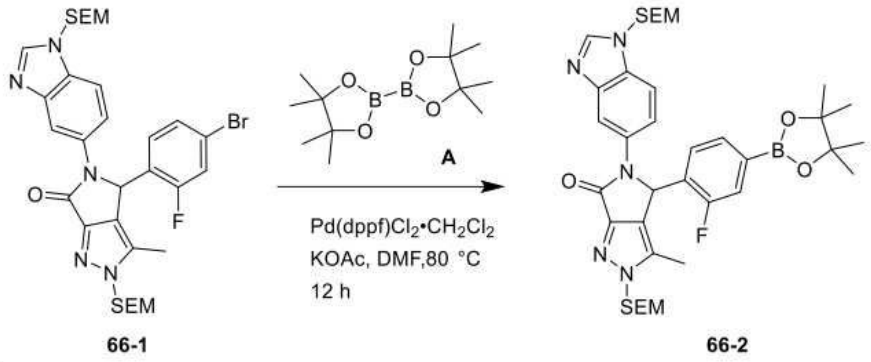


[2944]

[2945] DMF(10 mL) 중 화합물 **40-2**(반응식 42 및 합성 46-2)(900 mg, 2.07 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaH(170 mg, 4.25 mmol, 60% 순도, 2.06 *eq*)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, SEM-Cl(848 mg, 5.09 mmol, 900 μL, 2.46 *eq*)을 가하고 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 EtOAc(30 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% FA)로 정제하여 화합물 **66-1**(650 mg, 941 μmol, 45.6% 수율, 99.4% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2946] LCMS: RT = 1.077 min, m/z = 688.3 $(M+1)^+$.

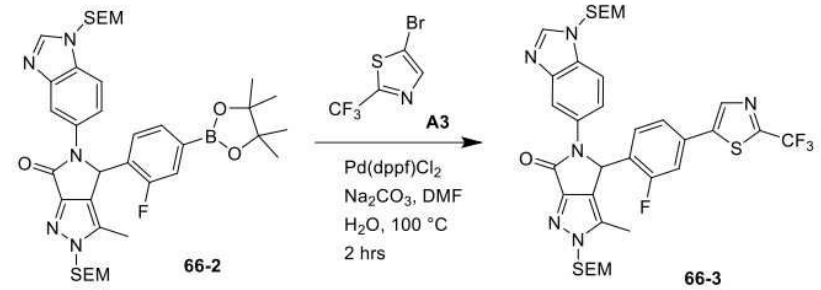
[2947] 합성 53-2



[2948]

[2949] DMF(10 mL) 중 **66-1**(850 mg, 1.24 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **A**(943 mg, 3.71 mmol, 3.00 *eq*)의 용액에 KOAc(370 mg, 3.77 mmol, 3.05 *eq*) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(50.0 mg, 61.2 μmol, 0.05 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고 염수(50 mL * 2)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **66-2**(1.20 g, 조물질)를 흑색 오일로서 수득하였다.

[2950] 합성 53-3



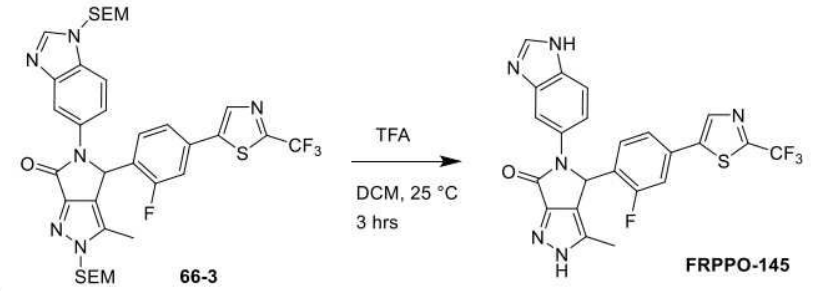
[2951]

[2952] DMF(5 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 화합물 **66-2**(800 mg, 1.09 mmol, 1.26 *eq*) 및 화합물 **A3**(200 mg, 862 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 Na_2CO_3(280 mg, 2.64 mmol, 3.06 *eq*) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(126 mg, 172 μmol, 0.20 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% FA)로 정제하여 화합물 **66-3**(100 mg, 63.2 μmol, 7.34% 수율, 48% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2953] LCMS: RT = 1.130 min, m/z = 759.2 $(M+1)^+$.

[2954] 합성 53-4

[2955] (**FRPPO-145**)



[2956]

[2957] DCM(2 mL) 중 화합물 **66-3**(90.0 mg, 56.9 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 475 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH ~ 8로 조절하였다. 혼합물을 DCM(15 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서

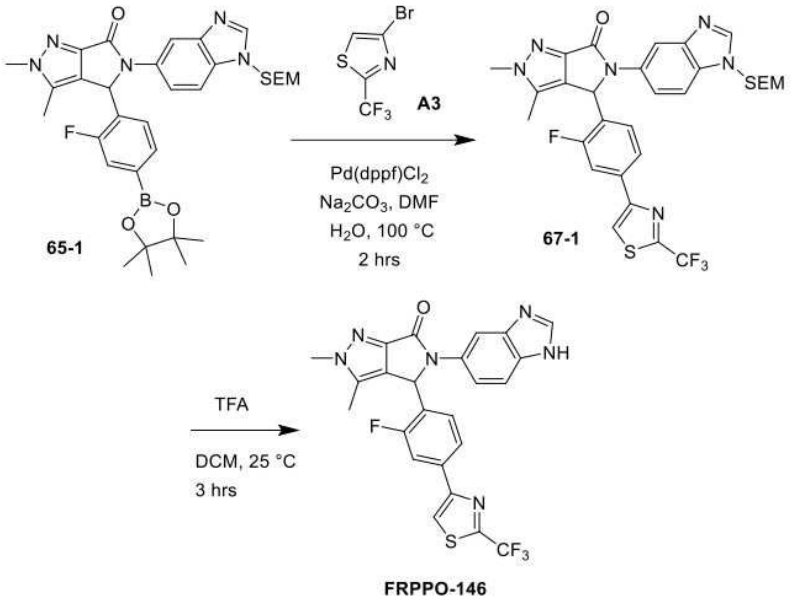
건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A- 물, B - ACN; 구배: 25%-55%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-145**(4.80 mg, 9.54 μmol, 16.8% 수율, 99.1% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2958] LCMS: RT = 0.922 min, m/z = 499.3 $(M+1)^+$.

[2959] HPLC: RT = 2.511 min.

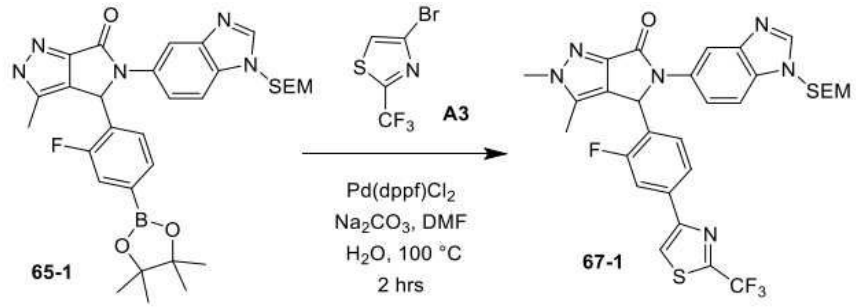
[2960] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 2.12 (s, 3H).

[2961] 반응식 48



[2962]

[2963] 합성 54-1



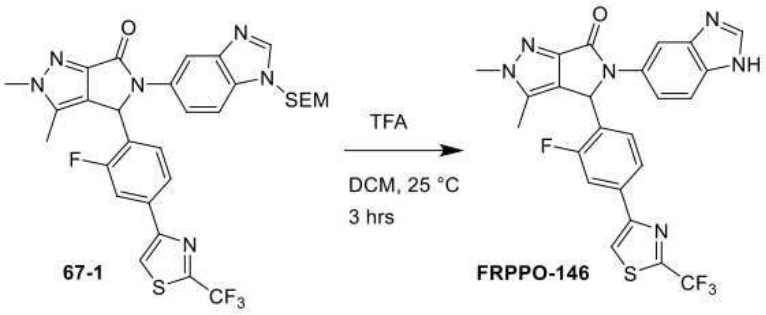
[2964]

[2965] DMF(4 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 화합물 **65-1**(반응식 46 및 합성 52-1)(200 mg, 323 μmol, 1.00 *eq*) 및 **A3**(240 mg, 1.03 mmol, 3.19 *eq*)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(48.0 mg, 65.6 μmol, 0.20 *eq*) 및 Na_2CO_3(104 mg, 981 μmol, 3.03 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 20 mL로 희석시키고 EtOAc(20 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물 역-상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **67-1**(60 mg, 93.4 μmol, 28.8% 수율)을 흑갈색 오일로서 수득하였다.

[2966] LCMS: RT = 0.887 min, m/z = 643.1 $(M+1)^+$.

[2967] 합성 54-2

[2968] (**FRPPO-146**)



[2969]

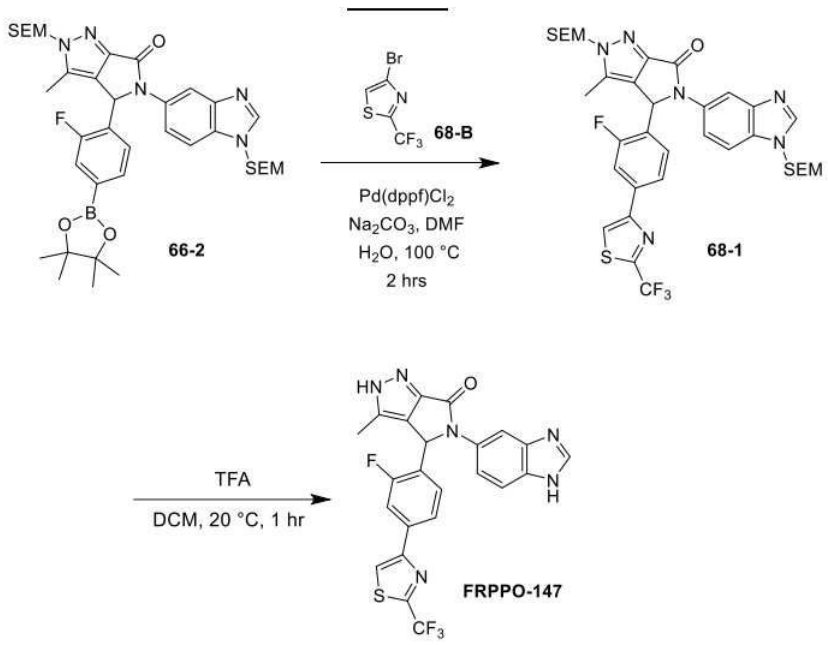
[2970] DCM(2 mL) 중 화합물 **67-1**(60 mg, 93.4 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 289 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 32%-62%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-146**(7.01 mg, 13.5 μmol, 14.5% 수율, 98.7% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2971] LCMS: RT = 0.930 min, m/z = 513.0 $(M+1)^+$.

[2972] HPLC: RT = 2.309 min.

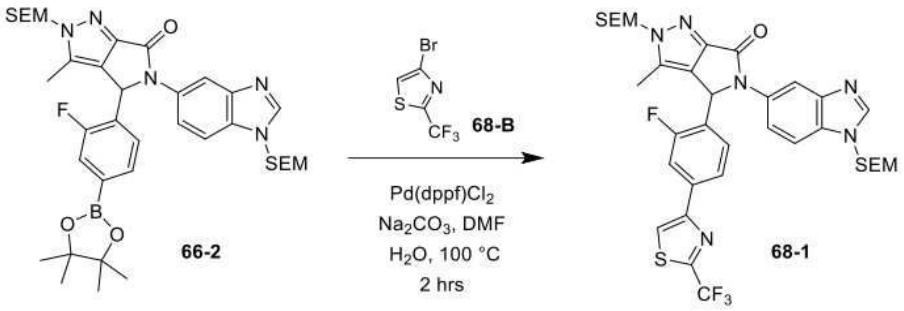
[2973] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71-7.70 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.30-7.26 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[2974] 반응식 49



[2975]

[2976] 합성 55-1



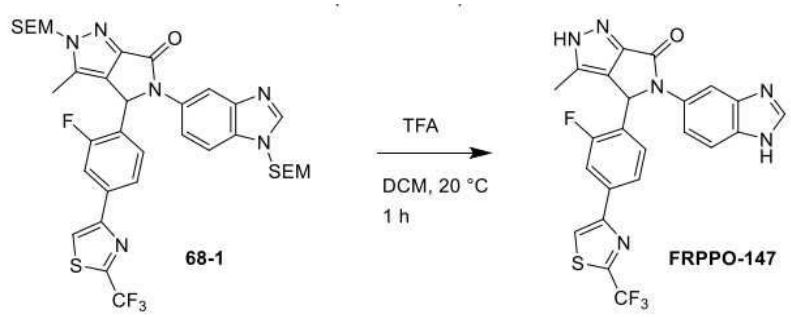
[2977]

[2978] DMF(6 mL) 및 H_2O(3 mL) 중 화합물 **66-2**(반응식 47 및 합성 53-2)(300 mg, 409 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **68-B**(100 mg, 431 μmol, 1.05 *eq*)의 용액에 Na_2CO_3(130 mg, 1.23 mmol, 3.00 *eq*) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(60 mg, 82.0 μmol, 0.20 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 30 mL로 희석시키고 EtOAc(40 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하였다. 잔사를 제조-HPLC(FA 조건, 컬럼: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm; 이동 상: 0.225% FA, A-물, B-ACN; 구배: 65%-95%B, 10 min)로 정제하여 화합물 **68-1**(30 mg, 39.5 μmol, 9.67% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2979] LCMS: RT = 1.035 min, m/z = 759.2 $(M+1)^+$.

[2980] 합성 55-2

[2981] (**FRPPO-147**)



[2982]

[2983] DCM(2 mL) 중 화합물 **68-1**(30 mg, 39.5 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 342 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 26%-56%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-147**(4.45 mg, 8.86 μmol, 22.4% 수율, 99.2% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

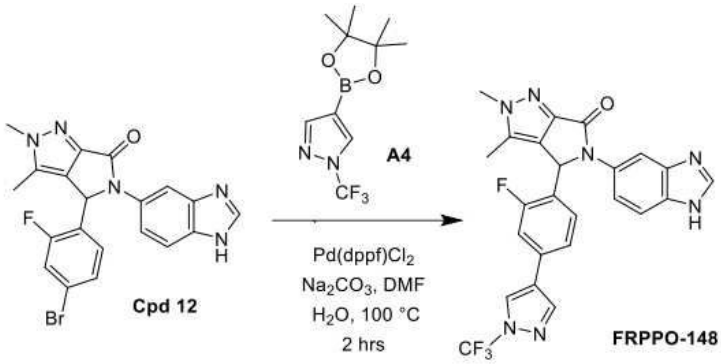
[2984] LCMS: RT = 0.937 min, m/z = 499.3 $(M+1)^+$.

[2985] HPLC: RT = 2.847 min.

[2986] ^1H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71-7.70 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.28-7.26 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.21-2.15 (s, 3H).

[2987] 합성 56-1

[2988] (**FRPPO-148**)



[2989]

[2990] DMF(4 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 화합물 **Cpd 12**(반응식 4 및 합성 5-2)(300 mg, 681 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **A4**(540mg, 2.06 mmol, 3.02 *eq*)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(100 mg, 137 μmol, 0.20 *eq*) 및 Na_2CO_3(220 mg, 2.08 mmol, 3.05 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(FA 조건; 컬럼: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μm; 이동상: 0.225% FA, A-물, B-ACN; 구배: 20%-40%B, 8min)로 정제하여 **FRPPO-148**(71.88 mg, 140 μmol, 20.5% 수율, 96.4% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

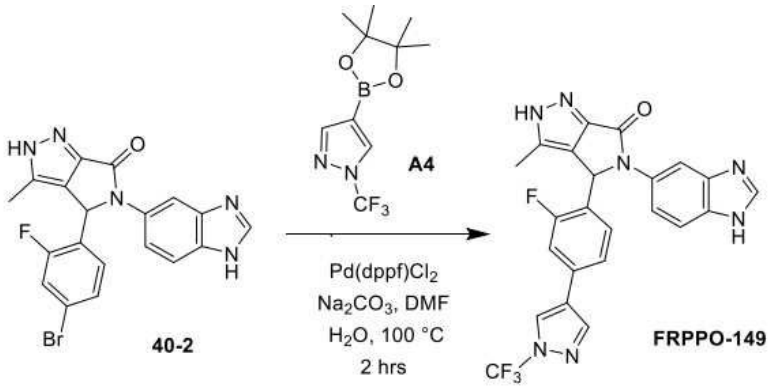
[2991] LCMS: RT = 0.773 min, m/z = 496.1 $(M+1)^+$.

[2992] HPLC: RT = 1.637 min.

[2993] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.97-7.89 (m, 3H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[2994] 합성 57-1

[2995] (**FRPPO-149**)



[2996]

[2997] DMF(2 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 화합물 **40-2**(반응식 42 및 합성 46-2)(100 mg, 235 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **A4**(184 mg, 702 μmol, 2.99 *eq*)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(35 mg, 47.8 μmol, 0.2 *eq*) 및 Na_2CO_3(75 mg, 708 μmol, 3.02 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 **FRPPO-149**(DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.10)(19.39 mg, 39.4 μmol, 16.8% 수율, 97.8% 순도)를 회색 고체로서 수득하였다.

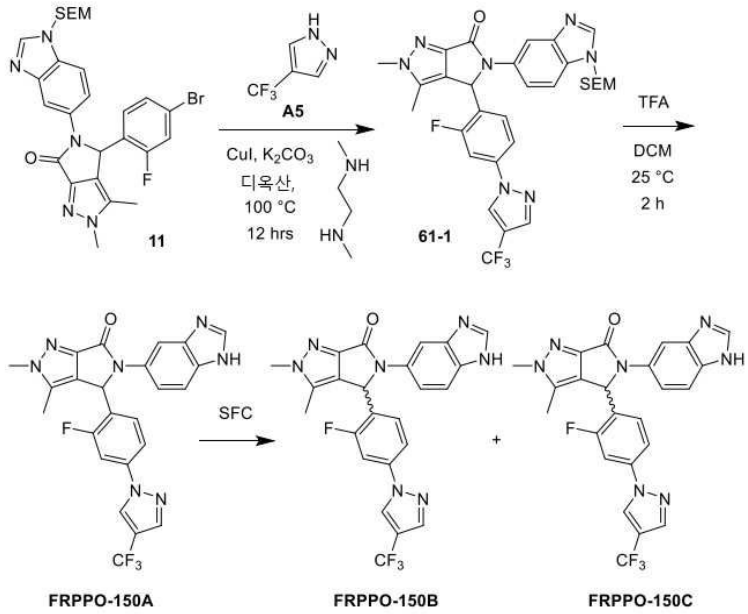
[2998] LCMS: RT = 0.900 min, m/z = 482.4 $(M+1)^+$.

[2999] HPLC: RT = 2.294 min.

[3000] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 13.37 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18-8.17 (m,

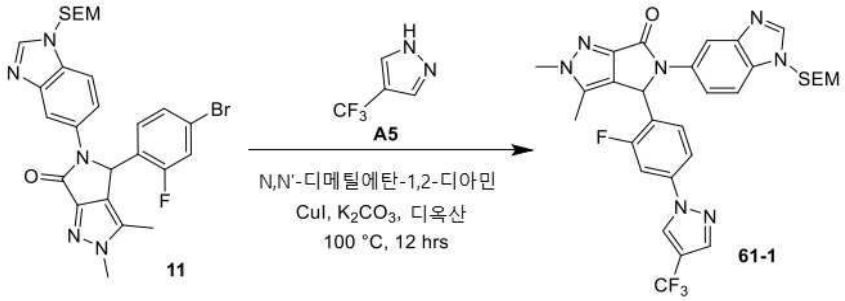
1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.45-7.29 (m, 2H), 6.65-6.62 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

[3001] 반응식 50



[3002]

[3003] 합성 58-1



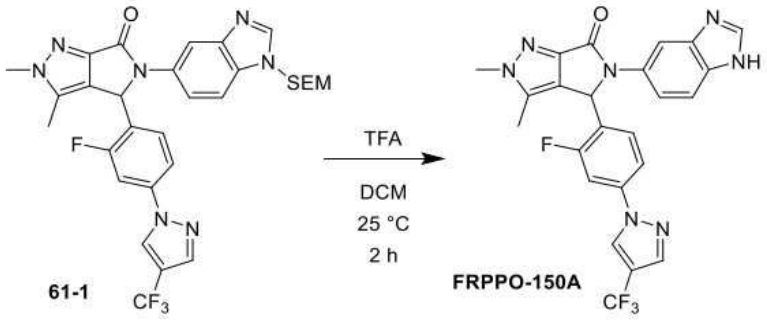
[3004]

[3005] 디옥산(5 mL) 중 화합물 **11**(반응식 45 및 합성 50-1)(200 mg, 350 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **A5**(100 mg, 734 μmol, 2.10 eq)의 용액에 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(70 mg, 794 μmol, 85.47 μL, 2.27 eq) 및 CuI(67 mg, 351 μmol, 1.00 eq) 및 K_2CO_3(100 mg, 723 μmol, 2.06 eq)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL과 에틸 아세테이트 100 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 50 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, DCM:MeOH = 10:1, 생성물 R_f = 0.5)로 정제하여 화합물 **61-1**(200 mg, 319 μmol, 91.1% 수율)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3006] LCMS: RT = 1.110 min, m/z = 626.5 $(M+1)^+$.

[3007] 합성 58-2

[3008] (**FRPPO-150A**)

[3009] 

[3010] DCM(2 mL) 중 화합물 **61-1**(200 mg, 319 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 84.5 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 20 mL에 붓고 $NH_3 \cdot H_2O$를 사용하여 pH = 8~9로 조절하고, DCM 60 mL(30 mL * 2) 로 추출하고, 유기 상을 분리하고, 물 60 mL(30 mL * 2) 및 염수30 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A - 물, B - ACN; 구배: 26%-56%B, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-150A**(51.87 mg, 104 μmol, 32.7% 수율, 100% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

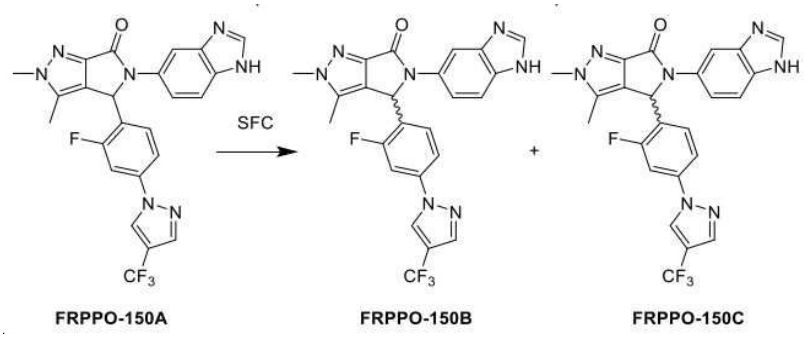
[3011] LCMS: RT = 0.926 min, m/z = 496.4 $(M+1)^+$.

[3012] HPLC: RT = 1.946 min

[3013] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[3014] 합성 58-3

[3015] (**FRPPO-150B 및 FRPPO-150C**)

[3016] 

[3017] **FRPPO-150A**(51.87 mg, 104 μmol, 1.00 **eq**)를 키랄 SFC 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼: Chiralpak AS 250x30 mm ID, 10 마이크론 입자 크기. 이동 상: 70 g/min, 25℃에서 60% A - CO_2; 40% B - MeOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로, 다음을 수득하였다:

[3018] 회백색 고체로서 **FRPPO-150B**(20.09 mg, 40.5 μmol, 38.7% 수율).

[3019] LCMS: RT = 0.940 min, m/z = 496.3 $(M+1)^+$.

[3020] HPLC: RT = 1.956 min

[3021] SFC: RT = 1.333 min

[3022] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[3023] 회백색 고체 **FRPPO-150C**(20.42 mg, 41.2 μmol, 39.3% 수율).

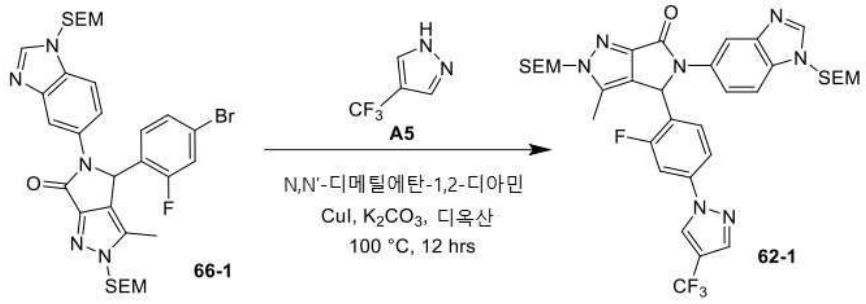
[3024] LCMS: RT = 0.938 min, m/z = 496.3 $(M+1)^+$.

[3025] HPLC: RT = 1.959 min.

[3026] SFC: RT = 1.670 min.

[3027] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[3028] 합성 59-1

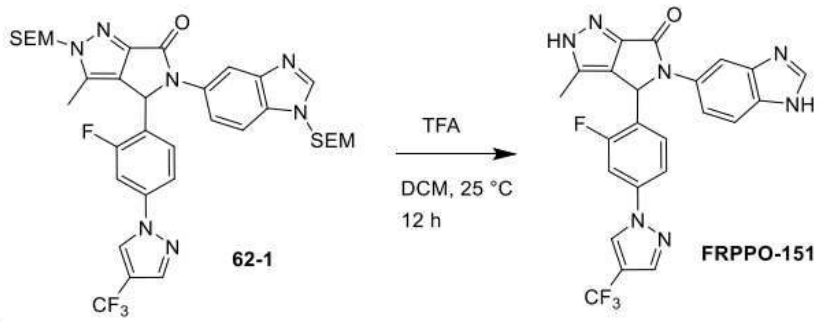
[3029] 

[3030] 화합물 **66-1**(반응식 47 및 합성 53-1)(200 mg, 289 μmol, 1.00 *eq*), 화합물 **A5**(80.0 mg, 588 μmol, 2.03 *eq*), CuI(60.0 mg, 315 μmol, 1.09 *eq*), N,N'-디메틸에틸렌디아민(50.0 mg, 567 μmol, 61.0 μL, 1.96 *eq*), K_2CO_3(80.0 mg, 579 μmol, 2.00 *eq*) 및 디옥산(5 mL)의 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세톤 중 0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **62-1**(130 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3031] LCMS: RT = 1.091 & 1.104 min, m/z = 742.3 $(M+1)^+$.

[3032] 합성 59-2

[3033] (**FRPPO-151**)

[3034] 

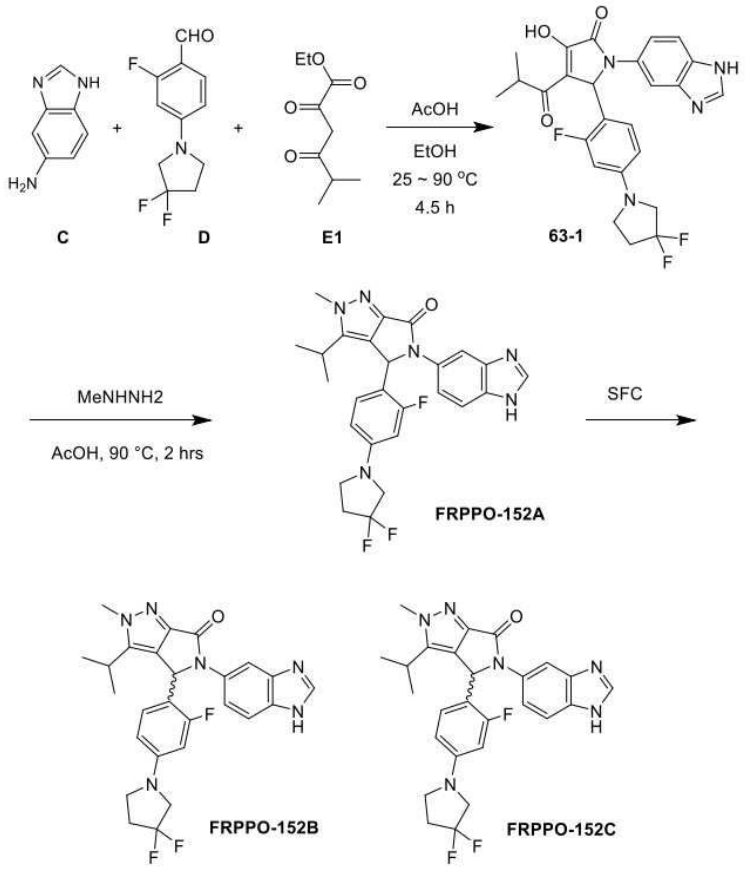
[3035] DCM(4 mL) 중 **62-1**(100 mg, 135 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 200 *eq*)를 가하고 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH = 8로 조절하고, DCM(10 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A- 물, B - ACN; 구배: 23%-50%B, 10 min)로 정제하여 화합물 **FRPPO-151**(14.36 mg, 29.8 μmol, 22.1% 수율, 99.9% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3036] LCMS: RT = 0.898 min, m/z = 482.2 $(M+1)^+$.

[3037] HPLC: RT = 2.466 min.

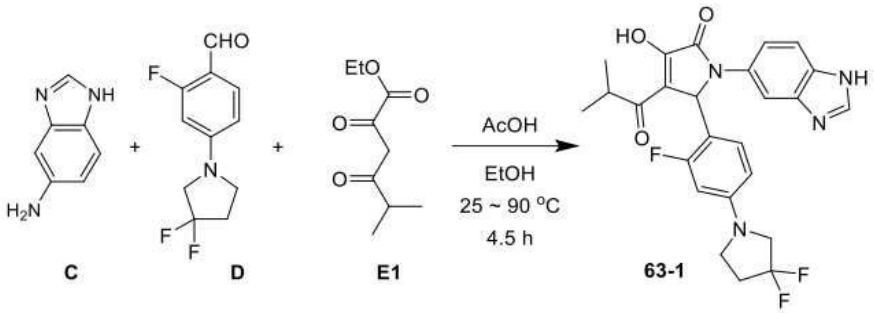
[3038] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 9.12 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.12 (s, 3H).

[3039] 반응식 51



[3040]

[3041] 합성 60-1



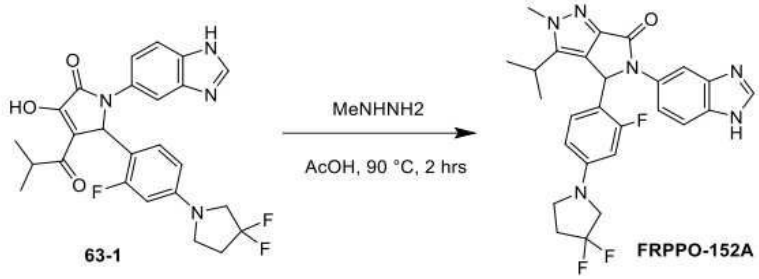
[3042]

[3043] EtOH(5 mL) 중 화합물 **D**(861 mg, 3.76 mmol, 1.00 eq) 및 화합물 **C**(500 mg, 3.76 mmol, 1.00 eq)의 용액에 AcOH(210 mg, 3.50 mmol, 0.2 mL, 0.9 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 화합물 **E1**(700 mg, 3.76 mmol, 1.00 eq)을 가하고, 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 화합물 **63-1**(200 mg, 412 μmol, 10.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3044] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.21-8.19 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.22-6.10 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 3H), 2.45-2.42 (m, 2H), 0.99-0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94-0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[3045] 합성 60-2

[3046] (**FRPPO-152A**)

[3047] 

[3048] AcOH(5 mL) 중 화합물 **63-1**(200 mg, 412 μmol, 1.00 eq)의 용액에 메틸하이드라진(50 mg, 434 μmol, 57.1 μL, 1.05 eq)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 AcOH를 제거하였다. 잔사를 물 100 mL로 희석시키고 $NH_3 \cdot H_2O$를 사용하여 pH = 8~9로 조절한 다음, 에틸 아세테이트 150 mL(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건 컬럼: Phenomenex Gemini NX-C18 75*30 mm*3 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 27%-57% B%, 7.5min)로 정제하여 **FRPPO-152A**(59.77 mg, 119 μmol, 28.9% 수율, 98.9% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

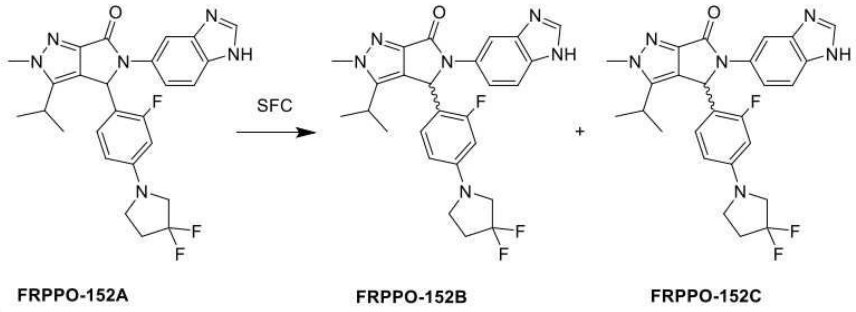
[3049] LCMS: RT = 0.948 min, m/z = 495.4 $(M+1)^+$.

[3050] HPLC: RT = 1.992 min

[3051] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.09-6.93 (m, 1H), 6.76-6.48 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.26-6.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.18-1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72-0.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3052] 합성 60-3

[3053] (**FRPPO-152B 및 FRPPO-152C**)

[3054] 

[3055] **FRPPO-152A**(59.77 mg, 119 μmol, 1.00 eq)를 키랄 SFC 크로마토그래피로 분리하였다. 컬럼: Chiralpak OD 250x30 mm ID, 10 마이크론 입자 크기. 이동 상: 70 g/min, 25℃에서 50% A - CO_2; 50% B - MeOH(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로, 다음을 수득하였다:

[3056] 담황색 고체로서 **FRPPO-152B** (19.33 mg, 38.6 μmol, 32.3% 수율, 98.8% 순도)

[3057] LCMS: RT = 0.946 min, m/z = 495.3 $(M+1)^+$.

[3058] HPLC: RT = 1.985 min.

[3059] SFC: RT = 1.818 min.

[3060] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 6.24-6.21 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H),

3.37-3.33 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.18-1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72-0.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3061] 담황색 고체로서 **FRPPO-152C** (12.57 mg, 25.4 μmol, 21.2% 수율, 100% 순도).

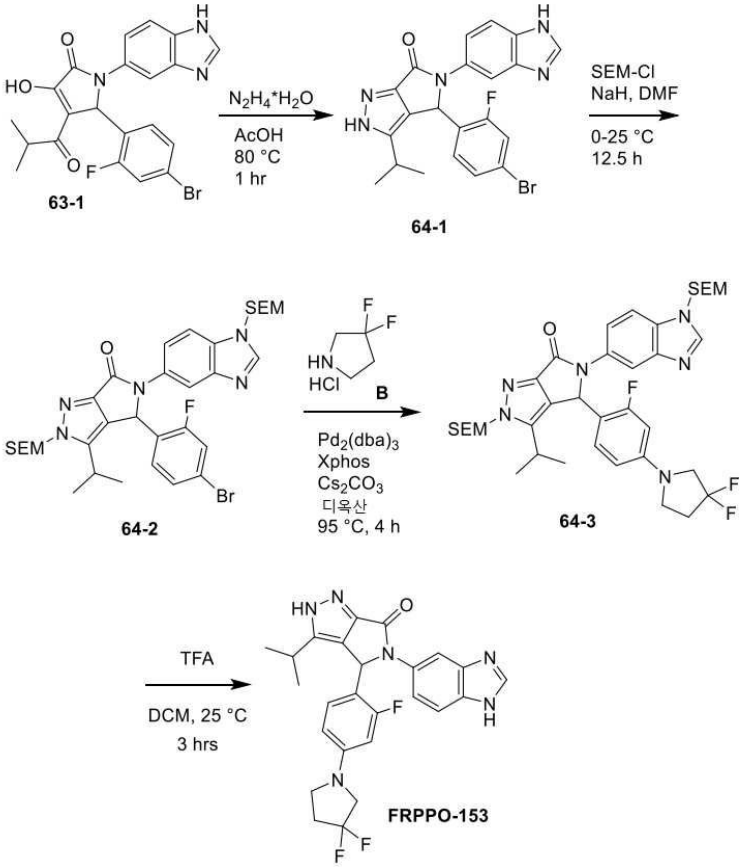
[3062] LCMS: RT = 0.950 min, m/z = 495.3 $(M+1)^+$.

[3063] HPLC: RT = 1.981 min.

[3064] SFC: RT = 2.289 min.

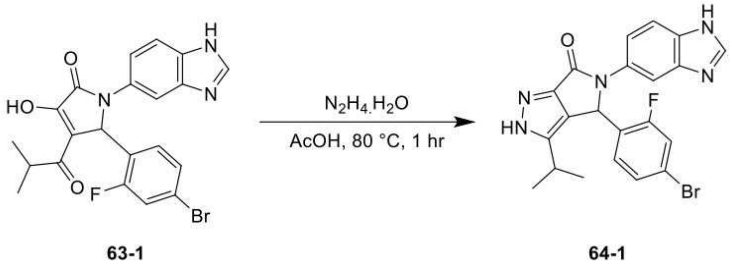
[3065] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 6.24-6.21 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.19-1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72-0.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3066] 반응식 52



[3067]

[3068] 합성 61-1



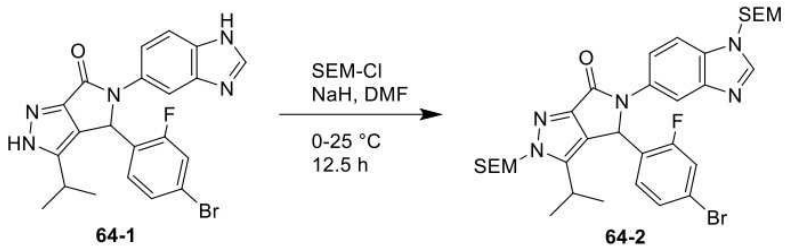
[3069]

[3070] AcOH(6 mL) 중 화합물 **63-1**(1.00 g, 2.18 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 $N_2H_4.H_2O$(300 mg, 5.87 mmol, 291 μL, 2.69 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10 mL를 25℃에서 가하여 퀀칭시

킨 다음, 감압하에 농축시켜 AcOH를 제거하고, 물(20 mL)에 붓고, 여과하고 감압하에 농축시켜 **64-1**(2.00 g, 조물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3071] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.19 (s, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 1.09-1.08 (m, 3H), 0.89-0.87 (m, 3H).

[3072] 합성 61-2

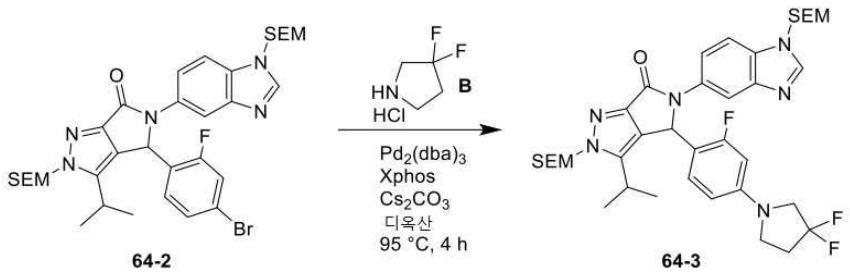


[3073]

[3074] DMF(10 mL) 중 화합물 **64-1**(2.00 g, 4.40 mmol, 1.00 eq)의 용액에 NaH(528 mg, 13.2 mmol, 60.0 % 순도, 3.00 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후에, SEM-Cl(2.20 g, 13.2 mmol, 2.34 mL, 3.00 eq)을 혼합물에 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl(10 mL)을 0℃에서 가하여 퀀칭시키고, EtOAc(20 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% FA)로 정제하여 화합물 **64-2**(800 mg, 1.12 mmol, 25.4% 수율)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3075] LCMS: EW20969-25-P1B2, RT = 1.147&1.173 min, m/z = 716.2 $(M+3)^+$.

[3076] 합성 61-3



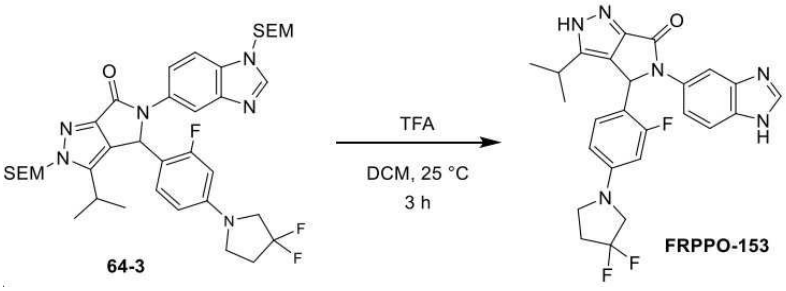
[3077]

[3078] 디옥산(5 mL) 중 화합물 **64-2**(800 mg, 1.12 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **B**(192 mg, 1.34 mmol, 1.20 *eq*, HCl)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$(51.0 mg, 55.6 μmol, 4.98e-2.00 *eq*), XPhos(53.0 mg, 111 μmol, 9.93e-2.00 *eq*) 및 Cs_2CO_3(729 mg, 2.24 mmol, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 95℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **64-3**(250 mg, 334 μmol, 29.9% 수율, 99.2% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3079] LCMS: RT = 0.999 min, m/z = 741.4 $(M+1)^+$.

[3080] 합성 61-4

[3081] (**FRPPO-153**)

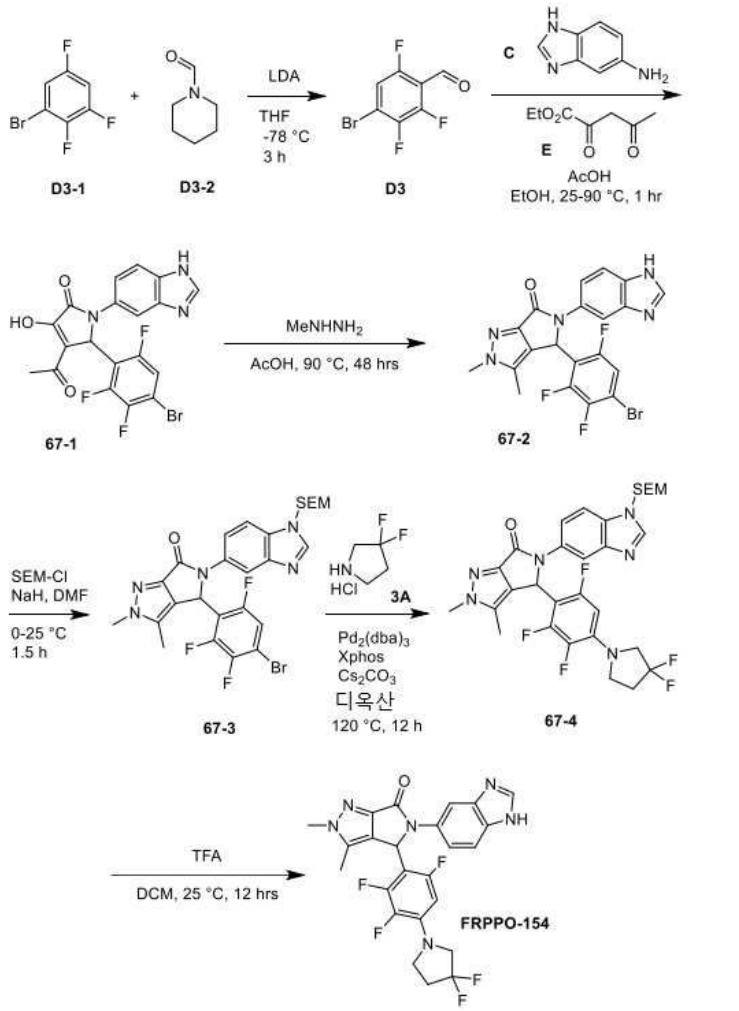
[3082] 

[3083] DCM(2 mL) 중 화합물 **64-3**(200 mg, 269 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 50.0 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH = 8로 조절하고, DCM(10 mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(중성 조건; 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 이동 상: [물 (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 27%-47%, 9 min)로 정제하여 **FRPPO-153**(9.73 mg, 19.9 μmol, 7.38% 수율, 98.4% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3084] LCMS: RT = 2.623 min, m/z = 481.1 $(M+1)^+$.

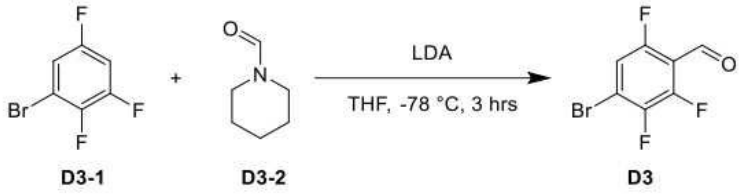
[3085] ^{1}HNMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 13.31-13.27 (m, 1H), 12.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.22-6.98 (m, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.27-6.22 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 2H), 1.11-1.10 (m, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H).

[3086] 반응식 53



[3087]

[3088] 합성 62-1

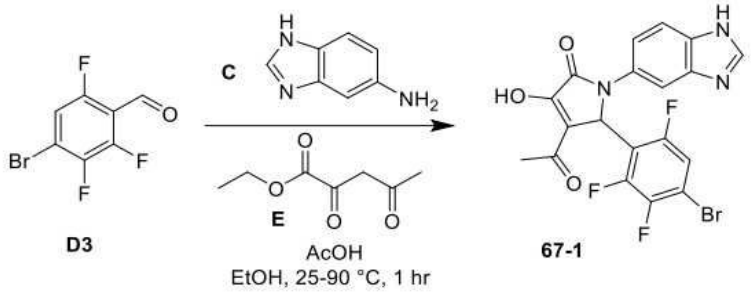


[3089]

[3090] THF(5 mL) 중 화합물 **D3-1**(500 mg, 2.37 mmol, 284 μL, 1.00 *eq*)의 용액에 LDA(2 M, 1.90 mL, 1.60 *eq*)를 -78℃에서 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **D3-2**(322 mg, 2.85 mmol, 315 μL, 1.20 *eq*)를 혼합물 내로 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1)는 하나의 새로운 점(R_f = 0.50)이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 3M HCl(pH = 3)로 -78℃에서 퀀칭시킨 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1, 생성물 R_f = 0.50)로 정제하여 화합물 **D3**(400 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3091] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 10.3 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H).

[3092] 합성 62-2

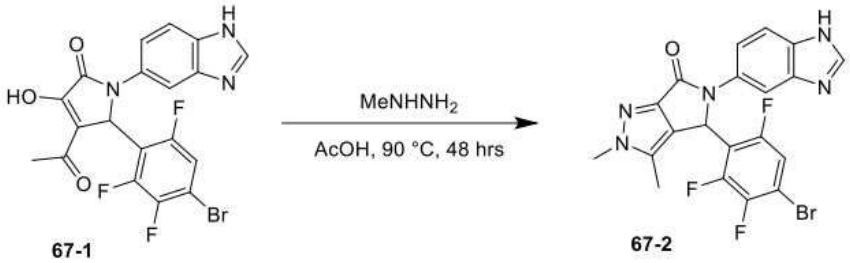


[3093]

[3094] EtOH(5 mL) 중 화합물 **D3**(3.59 g, 15.0 mmol, 1.00 eq) 및 화합물 **C**(2.00 g, 15.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에 AcOH(903 mg, 15.0 mmol, 860 μL, 1.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 화합물 **E**(2.38 g, 15.0 mmol, 2.12 mL, 1.00 eq)를 가하고, 혼합물을 90℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트(10 ml)로 25℃에서 30분 동안 연마하여 화합물 **67-1**(7.00 g, 15.0 mmol, 99.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3095] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.29 (s, 1H), 7.71-7.56 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

[3096] 합성 62-3

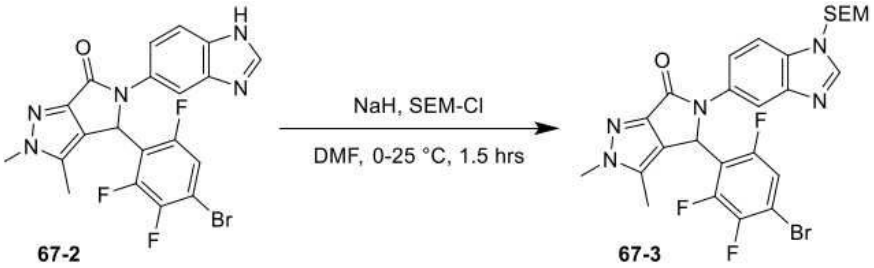


[3097]

[3098] AcOH(30 mL) 중 화합물 **67-1**(7.00 g, 15.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에 메틸하이드라진(3.93 g, 34.1 mmol, 4.49 mL, 2.27 eq)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 AcOH를 제거하였다. 잔사를 물 100 mL 속에 희석시키고 $NaHCO_3$(포화된 수성)로 pH = 8 ~ 9로 조절한 다음, 에틸 아세테이트 450 mL(150 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 200 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 25%-50% B%, 20min)로 정제하여 화합물 **67-2**(1.80 g, 3.78 mmol, 25.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3099] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.21 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[3100] 합성 62-4



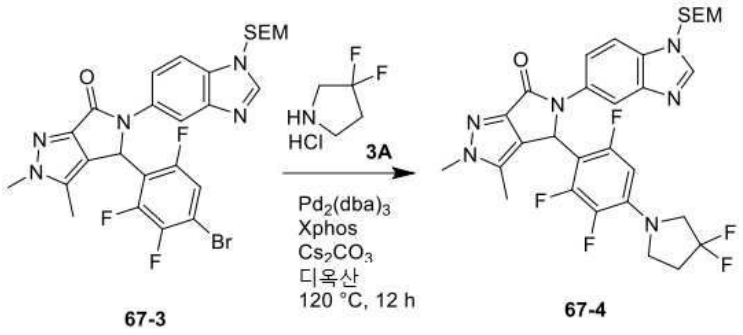
[3101]

[3102] DMF(10 mL) 중 화합물 **67-2**(1.00 g, 2.10 mmol, 1.00 eq)의 용액에 NaH(90 mg, 2.25 mmol, 60% 순도, 1.07 eq)를 0℃에서 가하고, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후에, SEM-Cl(360 mg, 2.16 mmol, 382 μL, 1.03 eq)을 0℃에서 가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL와 에틸

아세테이트 150 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물 100 mL(50 mL* 2) 및 염수100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \bullet H_2O$)로 정제하여 화합물 **67-3**(1.20 g, 1.96 mmol, 93.4% 수율, 99.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3103] LCMS: RT = 1.083 min, m/z = 606.4 $(M+1)^+$.

[3104] 합성 62-5



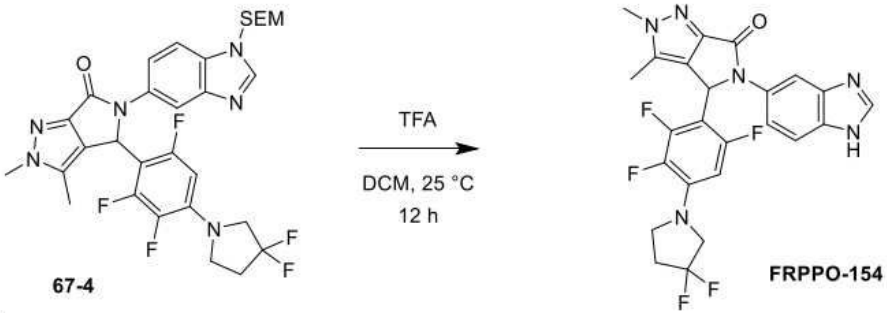
[3105]

[3106] 디옥산(10 mL) 중 화합물 **67-3**(100 mg, 163.56 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **B**(25 mg, 174 μmol, 1.06 eq, HCl)의 용액에 Cs_2CO_3(110 mg, 337 μmol, 2.06 eq) 및 Xantphos(10 mg, 17.2 μmol, 0.10 eq) 및 $Pd_2(dba)_3$(15 mg, 16.3 μmol, 0.10 eq)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL과 에틸 아세테이트 150 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물 100 mL(50 mL * 2) 및 염수100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \bullet H_2O$)로 정제하여 화합물 **67-4**(50 mg, 79.0 μmol, 48.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 확인하였다.

[3107] LCMS: RT = 1.086 min, m/z = 633.5 $(M+1)^+$.

[3108] 합성 62-6

[3109] (**FRPPO-154**)



[3110]

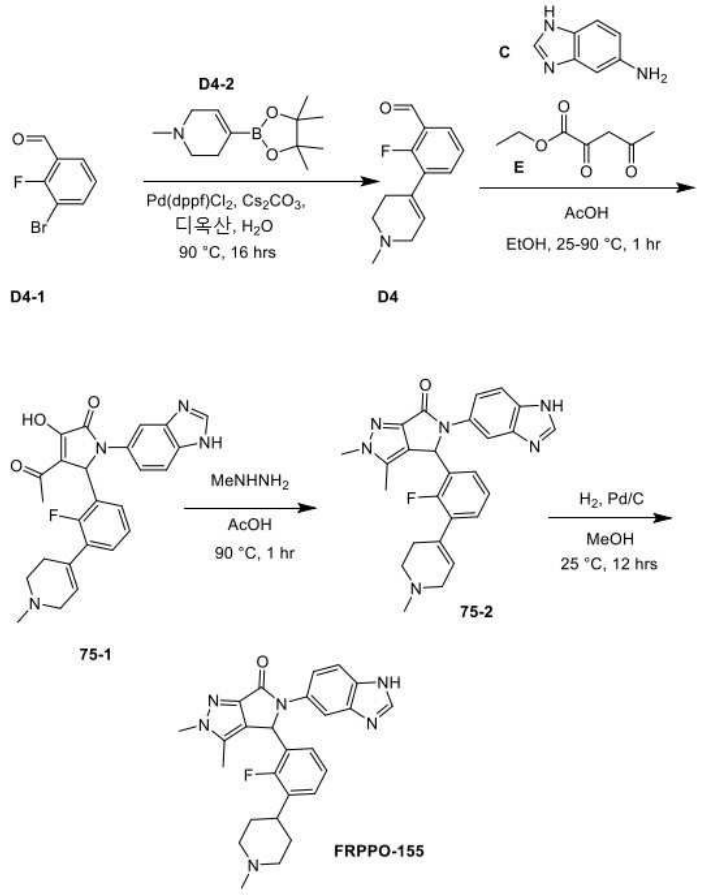
[3111] DCM(2 mL) 중 화합물 **67-4**(50 mg, 79.0 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 341 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **67-4**가 소비되었음을 나타내었고, 목적한 m/z가 검출되었다. 반응 혼합물을 물 100mL에 붓고 $NH_3 \bullet H_2O$를 사용하여 pH = 8~9로 조절한 다음 DCM 200 mL(100 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건 컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 26%-56% B%, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-154**(26.81 mg, 53.1 μmol, 67.2% 수율, 99.6% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3112] LCMS: RT = 0.936 min, m/z = 503.4 $(M+1)^+$.

[3113] HPLC: RT = 1.891 min.

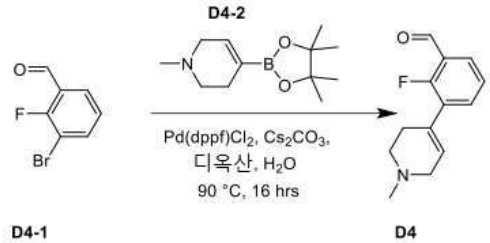
[3114] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.19 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.15 (s, 3H).

[3115] 반응식 54



[3116]

[3117] 합성 63-1

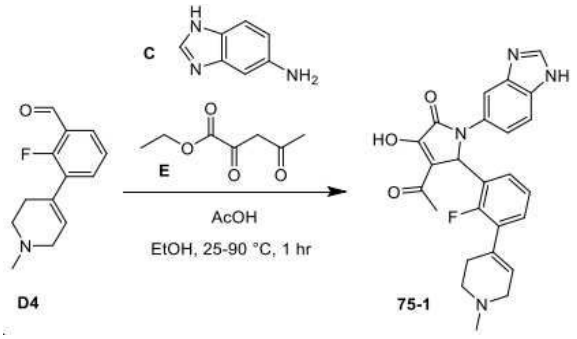


[3118]

[3119] 디옥산(40 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 화합물 **D4-1**(3.00 g, 14.7 mmol, 1.00 eq) 및 화합물 **D4-2**(3.30 g, 14.7 mmol, 1 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(540 mg, 738 μmol, 0.05 eq) 및 Cs_2CO_3(15.0 g, 46.0 mmol, 3.12 eq)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL와 에틸 아세테이트 100 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 100 mL(50 mL* 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **D4**(3.30 g, 조 물질)를 적색 오일로서 수득하였다.

[3120] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 10.4 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.79-2.78 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).

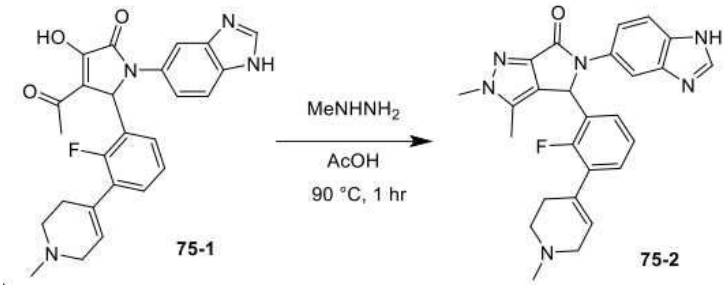
[3121] 합성 63-2

[3122] 

[3123] EtOH(30 mL) 중 화합물 **D4**(3.30 g, 15.0 mmol, 1.00 eq) 및 화합물 **C**(2.01 g, 15.1 mmol, 1.00 eq)의 용액에 AcOH(934 mg, 15.5 mmol, 890 μL, 1.03 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 화합물 **E**(2.38 g, 15.0 mmol, 2.13 mL, 1.00 **eq**)를 가하고, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 화합물 **75-1**(5.00 g, 11.2 mmol, 74.4% 수율)을 녹색 고체로서 수득하고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[3124] LCMS: RT = 0.651 min, m/z = 447.4 $(M+1)^+$.

[3125] 합성 63-3

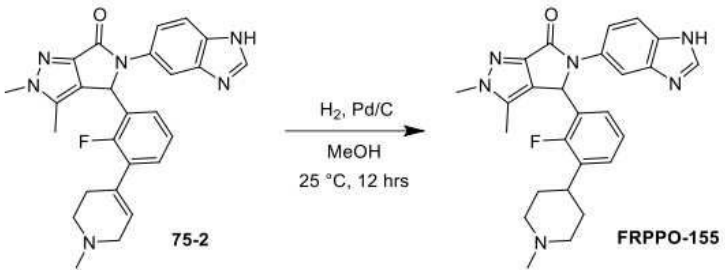
[3126] 

[3127] AcOH(10 mL) 중 화합물 **75-1**(1.00 g, 2.24 mmol, 1.00 eq)의 용액에 메틸하이드라진(170 mg, 1.48 mmol, 194 μL, 0.66 eq)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 AcOH를 제거하였다. 잔사를 물 50 mL로 희석시키고 $NH_3 \bullet H_2O$를 사용하여 pH = 8~9로 조절하고, DCM 90 mL(30 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 40 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건 **컬럼**: Phenomenex Gemini NX-C18 75*30 mm*3 μm; 이동상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 23%-40% B%, 10 min)로 정제하여 화합물 **75-2**(250 mg, 547 μmol, 24.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3128] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.5 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72-7.54 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.99-6.60 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13(s, 3H).

[3129] 합성 63-3

[3130] (**FRPPO-155**)

[3131] 

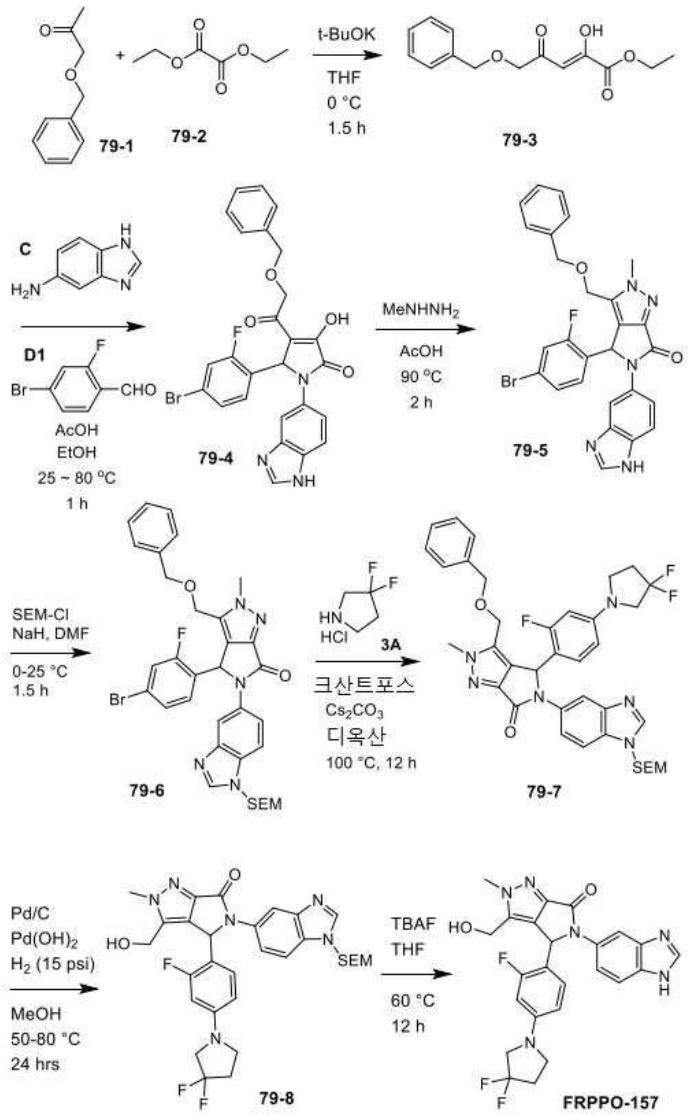
[3132] MeOH(5 mL) 중 화합물 **75-2**(250 mg, 547 μmol, 1.00 eq)의 용액에 Pd/C(10%, 0.1 g)를 N_2 대기 하에 가하였다. 현탁액을 탈기시키고 H_2로 **3**회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(50 Psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(celite)의 패드(pad)를 통해 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건 컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 17%-47% B%, 10 min)로 정제하였다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, DCM:MeOH = 10:1, 생성물 R_f = 0.4)로 정제하여 **FRPPO-155**(7.55 mg, 16.4 μmol, 2.99% 수율, 99.6% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3133] LCMS: RT = 0.905 min, m/z = 459.4 $(M+1)^+$.

[3134] HPLC: RT = 1.590 min.

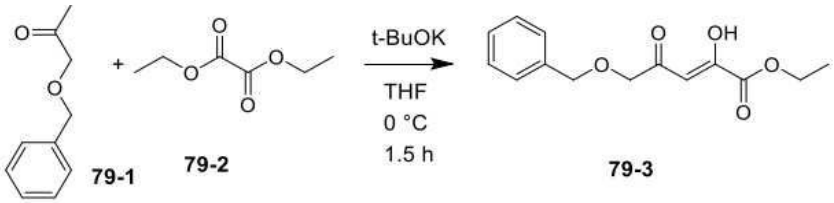
[3135] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.89-6.88 (m, 2H), 6.43(s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14-2.13 (m, 2H), 2.11-1.82 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H).

[3136] 반응식 55



[3137]

[3138] 합성 64-1



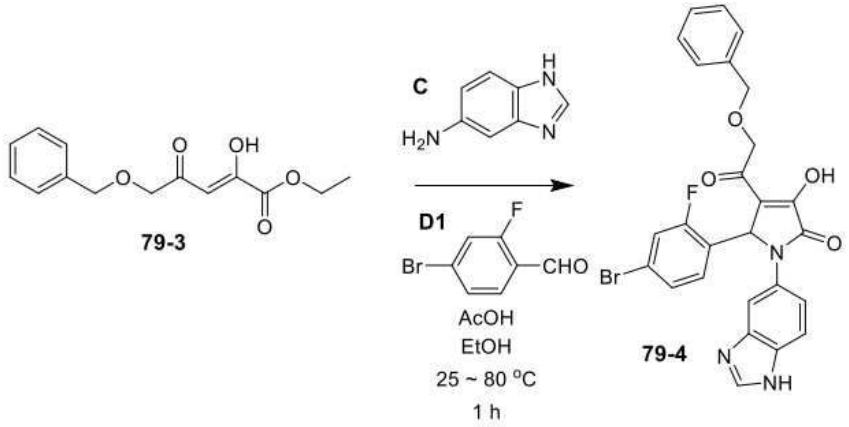
[3139]

[3140] THF(150 mL) 중 t-BuOK(20.5 g, 182 mmol, 1.20 eq)의 용액에 화합물 **79-2**(20.3 g, 139 mmol, 19 mL, 0.90 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 화합물 **79-1**(25.0 g, 152 mmol, 1.00 eq)를 가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)는 화합물 **79-1**(R_f = 0.7)가 남았음을 확인하였고, 새로운 점(R_f = 0.2)이 형성되었다. 반응 혼합물을 HCl(1M)을 사용하여 pH = 2로 조절하고 에틸 아세테이트 100 mL(50 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash Column, 0~100% 에틸 아세테이트:석유 에테르 구배 @ 60 mL/min의 용출제)로 정제하여 화합물 **79-3**(5.90 g, 22.3 mmol, 14.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3141] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.28-7.27 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.29-4.24 (m, 2H), 4.08 (s,

2H), 1.30-1.27 (m, 3H).

[3142] 합성 64-2

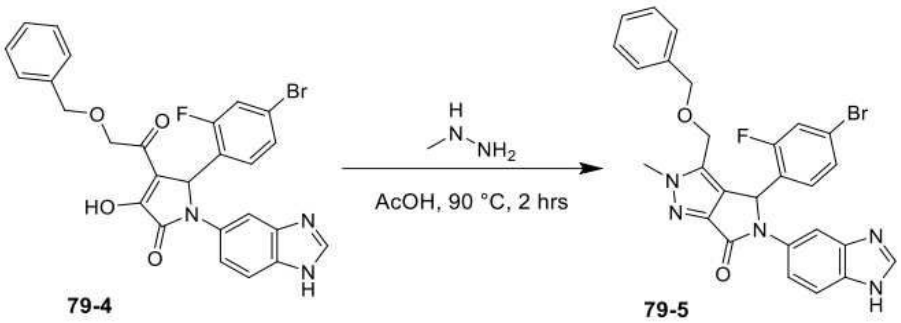


[3143]

[3144] EtOH(10 mL) 중 화합물 **C**(3.01 g, 22.6 mmol, 1.01 eq) 및 화합물 **D1**(4.57 g, 22.5 mmol, 1.01 eq)의 용액에 AcOH(1.34 g, 22.3 mmol, 1.28 mL, 1.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 화합물 **79-3**(5.90 g, 22.3 mmol, 1.00 eq)을 가하고, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로 25℃에서 30분 동안 연마하여 화합물 **79-4**(5.10 g, 9.51 mmol, 42.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3145] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.26 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 7H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H).

[3146] 합성 64-3

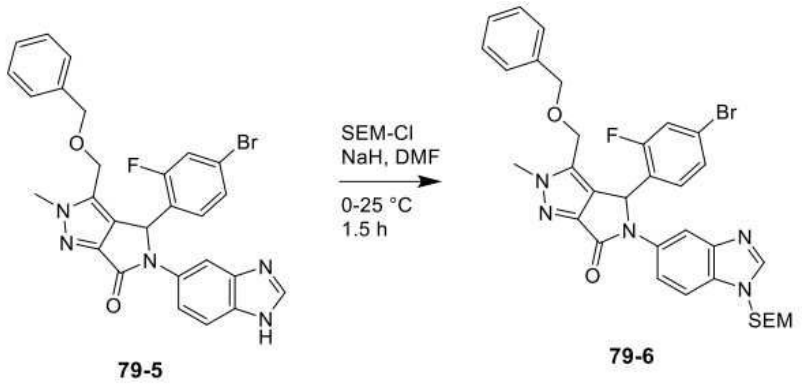


[3147]

[3148] AcOH(10 mL) 중 화합물 **79-4**(5.10 g, 9.51 mmol, 1.00 eq)의 용액에 메틸하이드라진(7.76 g, 67.3 mmol, 8.87 mL, 7.09 eq)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 AcOH를 제거하였다. 잔사를 물 50 mL로 희석시키고 NH_4OH를 사용하여 pH = 8~9로 조절한 다음, 에틸 아세테이트 300 mL(100mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 30%-60% B%, 20min)로 정제하여 화합물 **79-5**(1.90 g, 3.43 mmol, 36.0% 수율, 98.7% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3149] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.4 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 6H), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.66-6.64 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

[3150] 합성 64-4

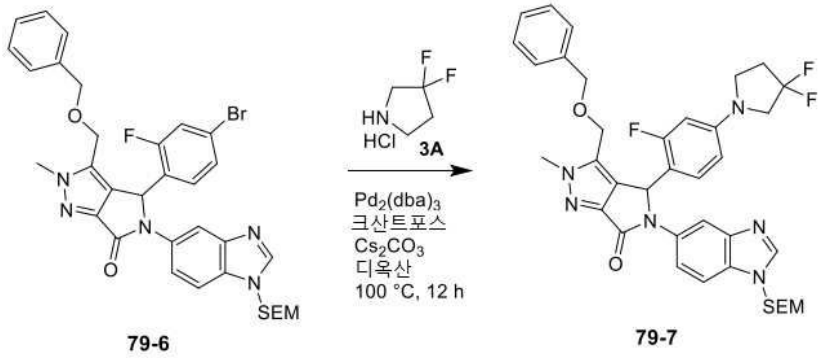


[3151]

[3152] DMF(180 mL) 중 화합물 **79-5**(1.80 g, 3.25 mmol, 1.00 eq)의 용액에 NaH(180 mg, 4.50 mmol, 60% 순도, 1.38 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, SEM-Cl(600 mg, 3.60 mmol, 636 μL, 1.11 eq)을 0℃에서 가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 200mL과 에틸 아세테이트 200 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물 600 mL(200mL * 3)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **79-6**(1.70 g, 2.51 mmol, 77.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3153] ^{1}H NMR 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.94-7.83 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 1H), 7.69-7.35 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 4H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.44-6.40 (m,1H), 5.55-5.44 (m, 2H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.32-4.31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.06 - -0.02 (m,9H).

[3154] 합성 64-5



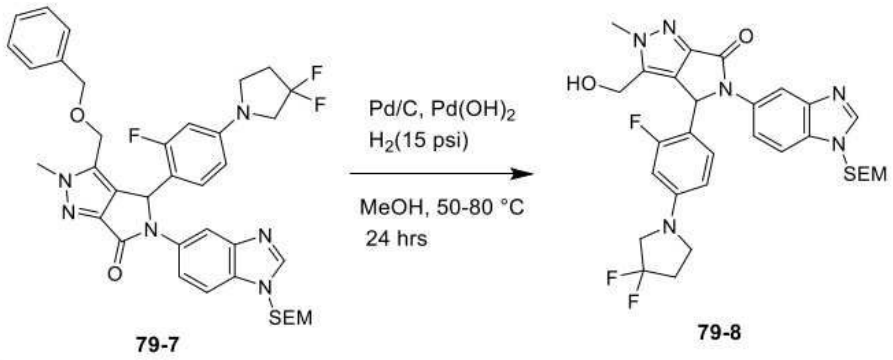
[3155]

[3156] 디옥산(15 mL) 중 화합물 **3A**(352 mg, 2.45 mmol, 1.04 eq, HCl) 및 화합물 **79-6**(1.60 g, 2.36 mmol, 1.00 eq)의 용액에 크산트포스(280 mg, 483.91 μmol, 0.20 eq) 및 $Pd_2(dba)_3$(220 mg, 240 μmol, 0.10 eq) 및 Cs_2CO_3(2.31 g, 7.09 mmol, 3.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL와 에틸 아세테이트 150 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **79-7**(1.10 g, 1.47 mmol, 62.3% 수율, 94.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3157] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.43 (s, 1H), 8.33-8.31 (m, 2H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.24-6.21 (m,2H), 5.59-5.53 (m, 2H), 4.46-4.23 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H), -0.07 -

-0.13 (m,9H).

[3158] 합성 64-6



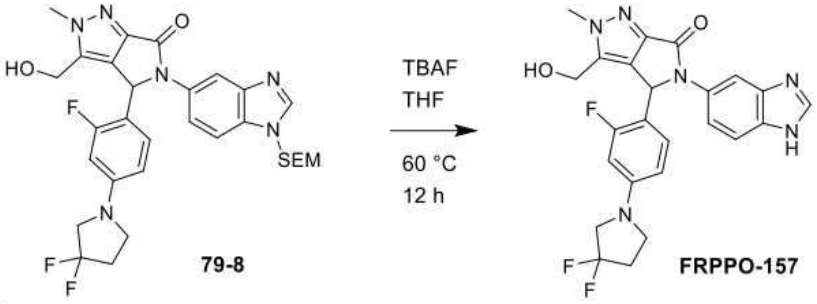
[3159]

[3160] MeOH(20 mL) 중 화합물 **79-7**(950 mg, 1.27 mmol, 1.00 eq)의 용액에 Pd/C(10%, 0.20 g) 및 $Pd(OH)_2$를 N_2 대기 하에 가하였다. 현탁액을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(15 Psi) 아헤 50℃에서 12시간 동안 및 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM:MeOH = 1:0 내지 10:1, 생성물 R_f = 0.5)로 정제하여 화합물 **79-8**(500 mg, 816.04 μmol, 64.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3161] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.33-8.29 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.25-6.22 (m, 2H), 5.57-5.56 (m, 2H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H), -0.07 - -0.12 (m,9H).

[3162] 합성 65-1

[3163] (**FRPPO-157**)



[3164]

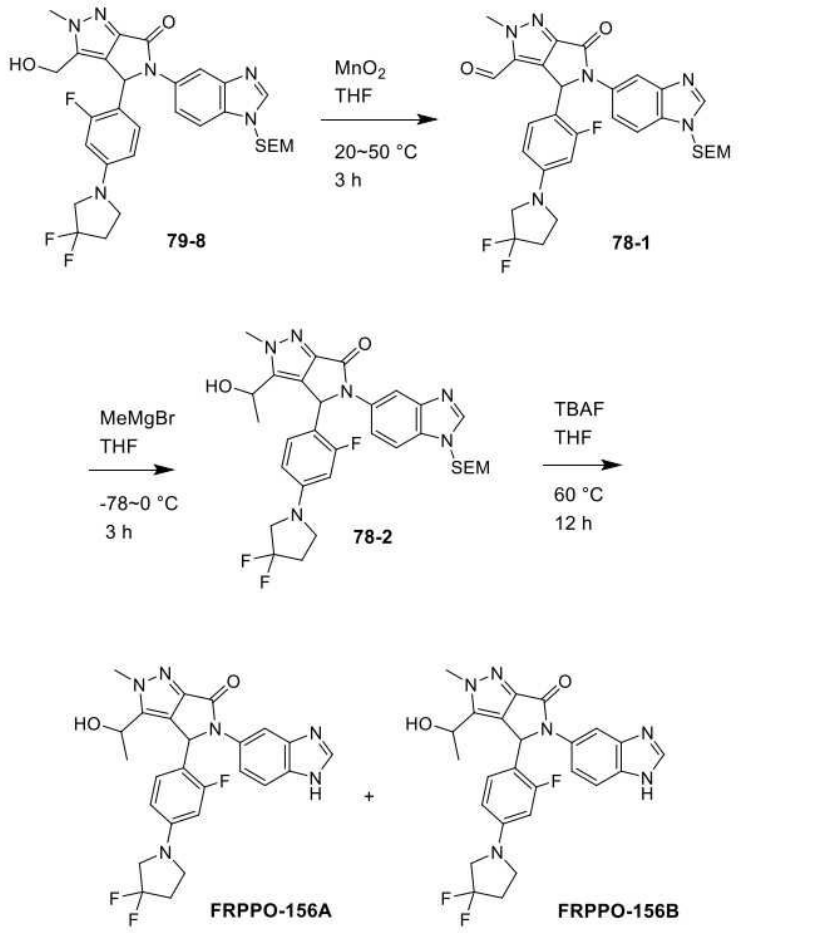
[3165] THF(2 mL) 중 화합물 **79-8**(반응식 55 및 합성 64-6)(50.0 mg, 81.6 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TBAF(1 M, 0.5 mL, 6.13 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 **FRPPO-157**(11.41 mg, 23.6 μmol, 28.9% 수율, 99.7% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3166] LCMS: RT = 0.858 min, m/z = 483.5 $(M+1)^+$.

[3167] HPLC: RT = 2.214 min.

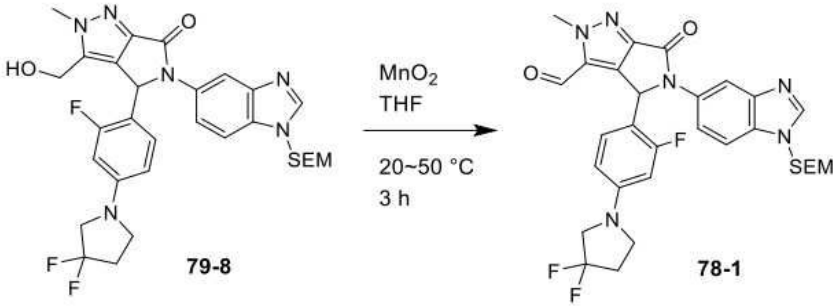
[3168] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.15 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 6.22-6.18 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.47- 2.38 (m, 2H).

[3169] 반응식 56



[3170]

[3171] 합성 66-1

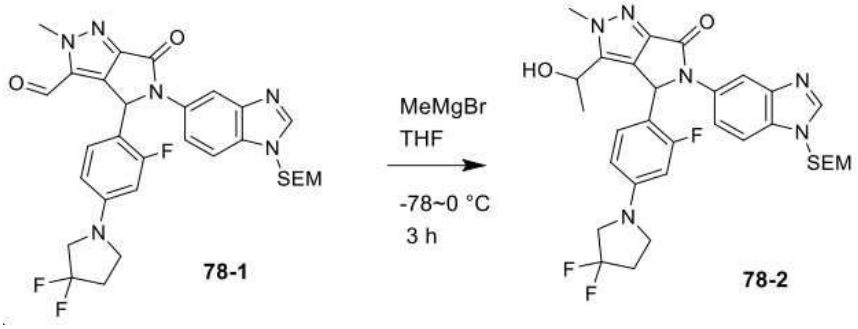


[3172]

[3173] THF(3 mL) 중 화합물 **79-8**(100 mg, 163 μmol, 1.00 eq)의 용액에 MnO_2(300 mg, 3.45 mmol, 21.1 eq)를 가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하여 화합물 **78-1**(30 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3174] LCMS: RT = 0.933 min, m/z = 611.4 $(M+1)^+$.

[3175] 합성 66-2



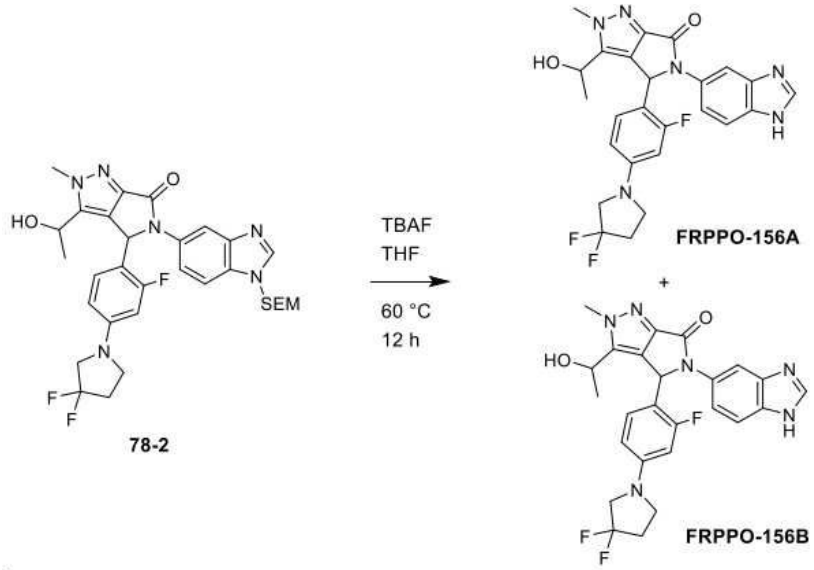
[3176]

[3177] THF(3 mL) 중 화합물 **78-1**(30 mg, 49.1 μmol, 1.00 eq)의 용액에 MeMgBr(3 M, 33.5 μL, 2.05 eq)을 -78℃에서 가하였다. 이후에, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl(3 mL)로 0℃에서 퀀칭시킨 다음, 물(10 mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(5 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하여 화합물 **78-2**(31 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3178] LCMS: RT = 0.917 min, m/z = 627.4 $(M+1)^+$

[3179] 합성 66-3

[3180] (**FRPPO-156A 및 FRPPO-156B**)



[3181]

[3182] THF(1 mL) 중 화합물 **78-2**(30 mg, 47.8 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TBAF(1 M, 0.3 mL, 6.27 eq)를 가하고, 혼합물을 60℃로 가열하고 12시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하여 조 생성물을 수득하고 이를 사용하여 제조-HPLC(염기성 조건 **컬럼**: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 16%-46% B%, 9min)로 정제하여 다음을 수득하였다:

[3183] 회백색 고체로서 **FRPPO-156A**(1.53 mg, 3.08 μmol, 6.4% 수율).

[3184] LCMS: RT = 0.772 min, m/z = 497.2 $(M+1)^+$.

[3185] HPLC: RT = 1.625 min.

[3186] ^1H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.15 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 6.18-6.14 (m, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.48- 2.37 (m, 2H), 1.36-1.34 (m,3H).

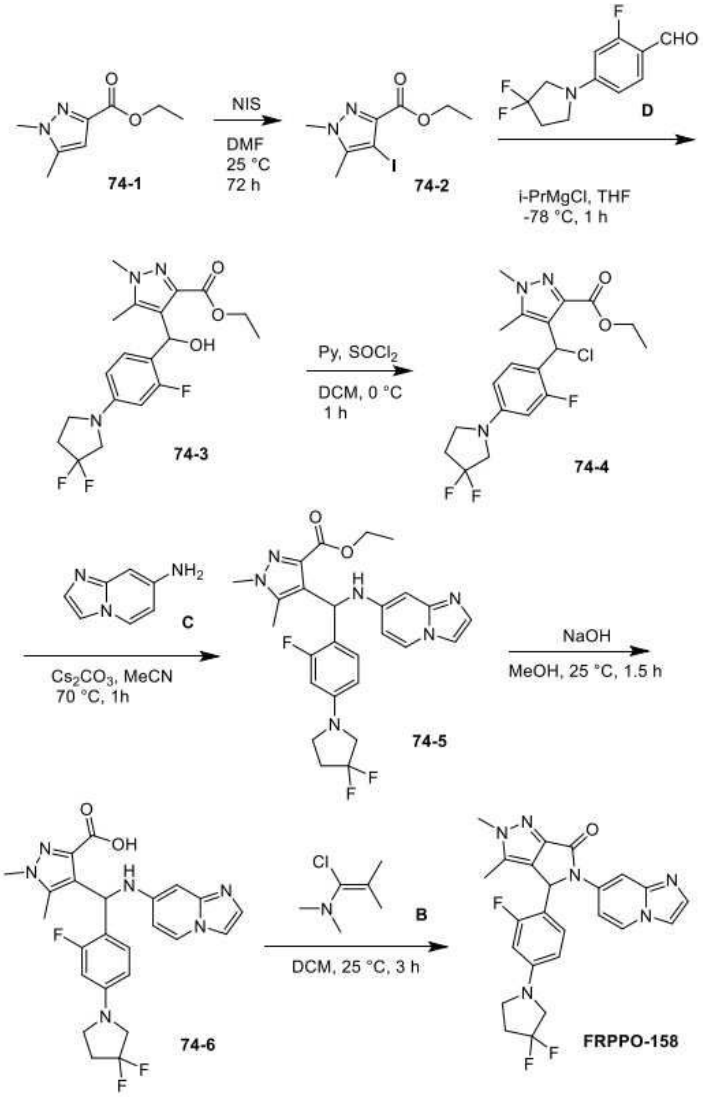
[3187] 회백색 고체로서 **FRPPO-156B**(1.17 mg, 2.36 μmol, 4.9% 수율).

[3188] LCMS: RT = 0.778 min, m/z = 497.2 $(M+1)^+$.

[3189] HPLC: RT = 1.665 min.

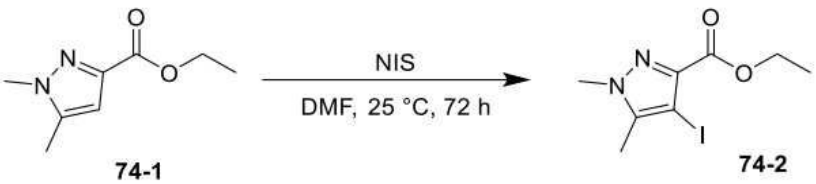
[3190] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.18-6.14 (m, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.48- 2.37 (m, 2H), 1.15-1.13 (m,3H).

[3191] 반응식 57



[3192]

[3193] 합성 67-1



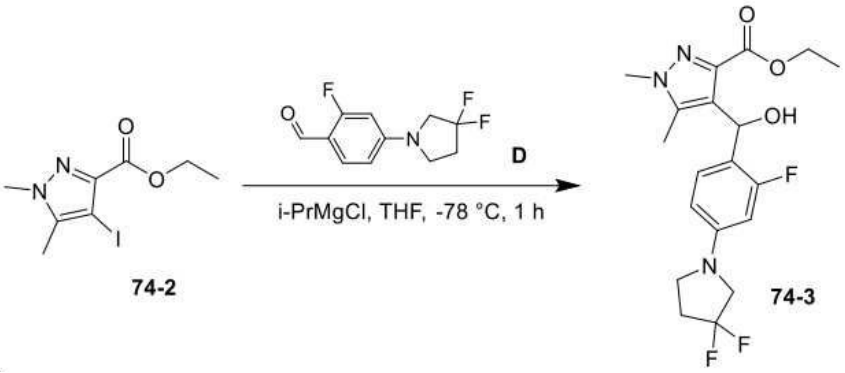
[3194]

[3195] DMF(100 mL) 중 에틸 화합물 **74-1**(20.0 g, 119 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NIS(29.4 g, 131 mmol, 1.10 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 72시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)는 화합물 **74-1**(R_f = 0.3)이 남았음을 나타내었고 새로운 점(R_f = 0.7, 0.4)이 형성되었다. 혼합물을 물(1 L)에 붓고

EtOAc(500 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 5:1)로 정제하여 화합물 **74-2**(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.4)(22.0 g, 74.8 mmol, 62.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3196] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ 4.45-4.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.44-1.41 (m, 3H).

[3197] 합성 67-2

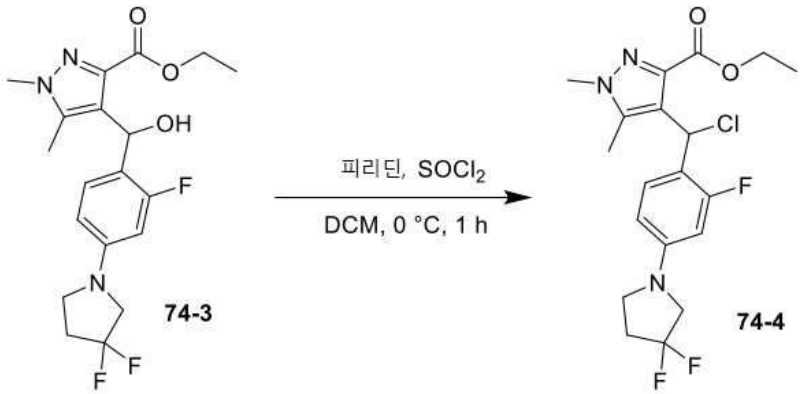


[3198]

[3199] THF(30 mL) 중 화합물 **74-2**(3.00 g, 10.2 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 i-PrMgCl(2.0 M, 7.65 mL, 1.50 *eq*)를 -78℃에서 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음 THF(20 mL) 중 화합물 **D**(반응식 40 및 합성 44-1) (2.85 g, 12.2 mmol, 1.20 *eq*)의 용액을 혼합물에 가하고 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 EtOAc(80 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 화합물 **74-3**(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.3)(2.08 g, 5.23 mmol, 51.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3200] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ 7.36-7.32 (m, 1H), 6.27-6.26 (m, 1H), 6.25-6.24 (m, 1H), 6.18-5.99 (m, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.41-1.38 (m, 3H).

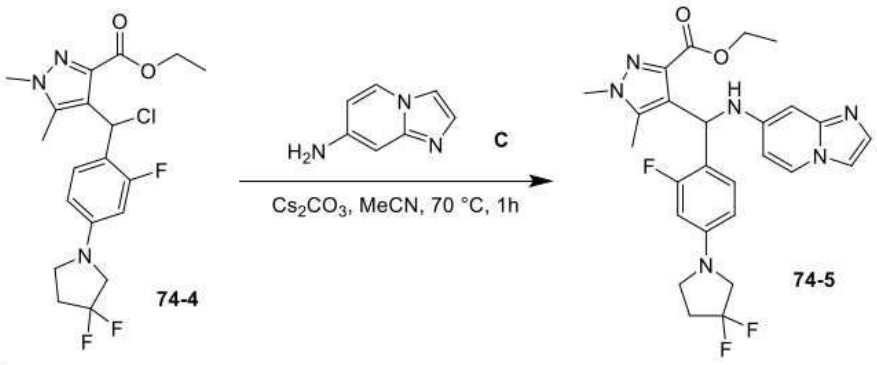
[3201] 합성 67-3



[3202]

[3203] DCM(5 mL) 중 화합물 **74-3**(500 mg, 1.26 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 피리딘 (196 mg, 2.48 mmol, 0.2 mL, 1.97 *eq*) 및 $SOCl_2$(328 mg, 2.76 mmol, 0.2 mL, 2.19 *eq*)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)는 화합물 **74-3**(R_f = 0.5)이 소비되었음을 나타내었고 새로운 점(R_f = 0.7)이 형성되었다. 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물 **74-4**를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3204] 합성 67-3

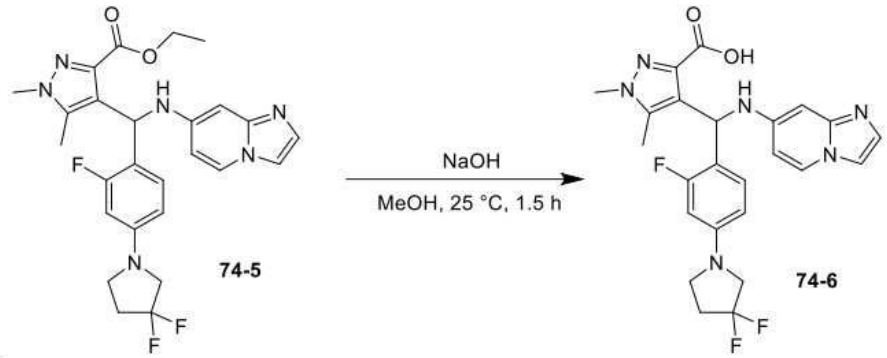


[3205]

[3206] CH_3CN(10 mL) 중 화합물 **74-4**(500 mg, 1.20 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **C**(160 mg, 1.20 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 Cs_2CO_3(785 mg, 2.41 mmol, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 화합물 **74-5**(DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.25)(450 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3207] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.01-7.88 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.83-6.27 (m, 2H), 6.24-5.97 (m, 3H), 4.43-438 (m, 2H), 3.85-3.62 (m, 3H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 2.51-2.26 (m, 5H), 1.41-1.33 (m, 3H).

[3208] 합성 67-4



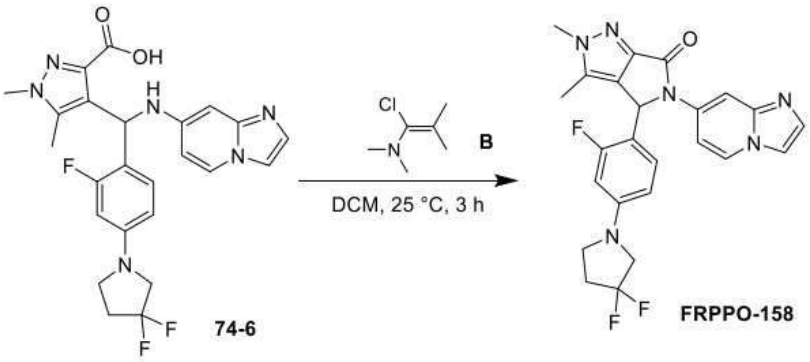
[3209]

[3210] MeOH(5 mL) 중 화합물 **74-5**(100 mg, 195 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaOH(2 M, 250 μL, 2.56 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% HCl 조건)로 정제하여 화합물 **74-6**(50.0 mg, 68.9 μmol, 35.3% 수율, 66.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3211] LCMS: RT = 0.694 min, m/z = 485.3 $(M+1)^+$.

[3212] 합성 67-5

[3213] (**FRPPO-158**)



[3214]

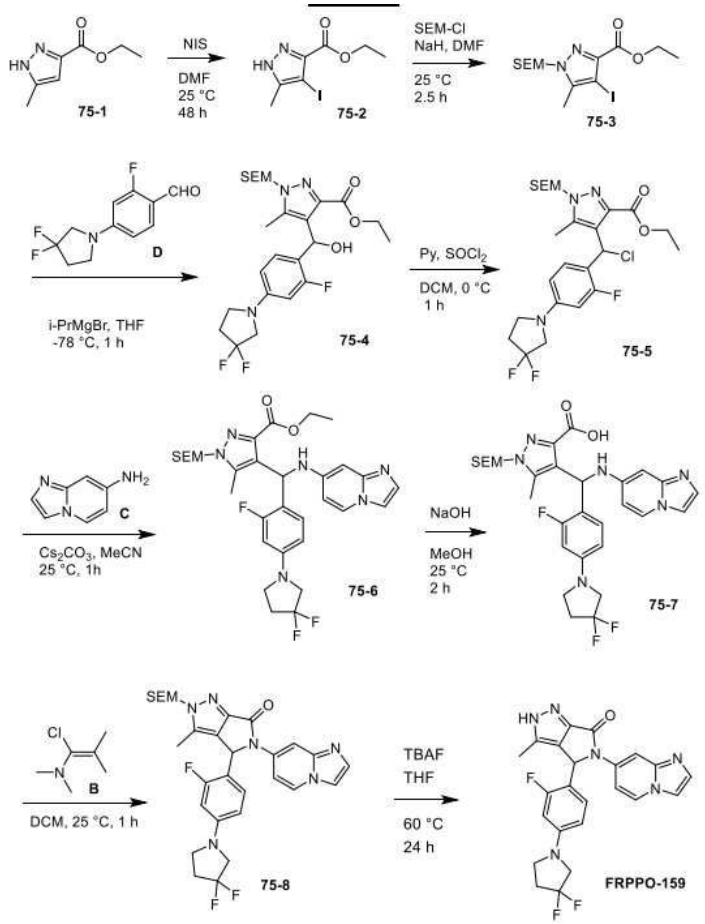
[3215] DCM(5 mL) 중 화합물 **74-6**(50.0 mg, 68.9 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 화합물 **B**(30.0 mg, 225 μmol, 29.7 μL, 3.26 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건, **컬럼**: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 이동 상: [물 (0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%: 27%-57%, 10 min)로 정제하여 화합물 **FRPPO-158**(11.43 mg, 23.8 μmol, 34.5% 수율, 97.1% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3216] LCMS: RT = 0.941 min, m/z = 467.3 $(M+1)^+$.

[3217] HPLC: RT = 2.830 min.

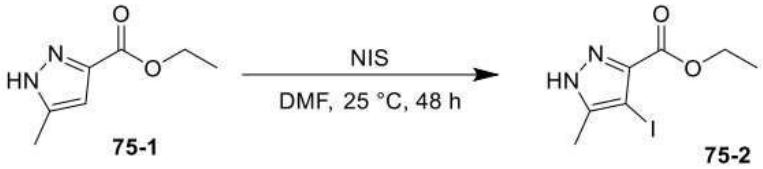
[3218] ^{1}H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.32 (d, *J* = 7.6 HZ, 1H), 7.72-7.57 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.32-.6.28 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

[3219] 반응식 58



[3220]

[3221] 합성 68-1

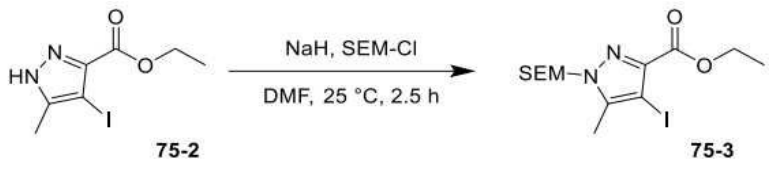


[3222]

[3223] DMF(100 mL) 중 화합물 **75-1**(20.0 g, 130 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NIS(37.4 g, 169 mmol, 1.30 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(1L)에 붓고 여과하였다. 고체를 수집하고 농축시켜 화합물 **75-2**(32.0 g, 114 mmol, 88.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3224] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 13.61 (s, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 3H).

[3225] 합성 68-2



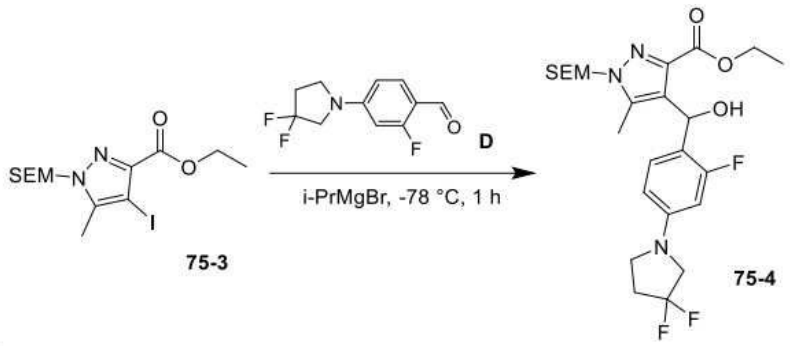
[3226]

[3227] DMF(50 mL) 중 화합물 **75-2**(5.00 g, 17.9 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaH(860 mg, 21.5 mmol, 60% 순도, 1.20 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 가한 다음, SEM-Cl(2.98 g, 17.9 mmol, 3.16 mL, 1.00 *eq*)을 가하고 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 EtOAc(100 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크

로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 화합물 **75-3**(R_f = 0.7, 0.8, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)(6.80 g, 16.6 mmol, 92.8% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3228] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 5.78-5.53 (m, 2H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 3H), 1.45-1.41 (m, 3H), 0.87-0.86 (m, 2H), - 0.02- - 0.05 (m, 9H).

[3229] 합성 68-3

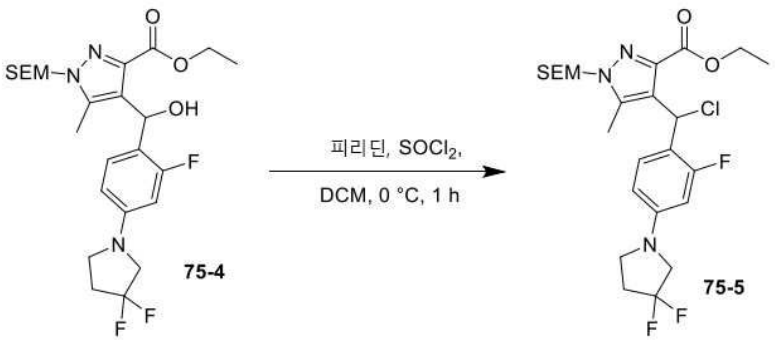


[3230]

[3231] THF(50 mL) 중 화합물 **75-3**(5.00 g, 12.2 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 i-PrMgBr(2.00 M, 9 mL, 1.48 *eq*)을 -78℃에서 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5 시간 동안 교반한 다음 THF(30 mL) 중 화합물 **D**(반응식 40 및 합성 44-1)(3.40 g, 14.6 mmol, 1.20 *eq*)의 용액을 혼합물에 가하고 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 EtOAc(100 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 5:1)로 정제하여 화합물 **75-4**(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1, R_f = 0.50 & 0.45)(4.00 g, 7.79 mmol, 63.9% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3232] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.26-7.21 (m, 1H), 6.27-6.19 (m, 3H), 5.75-5.62 (m, 2H), 4.43-4.38 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 3H), 1.39-1.35 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H), - 0.02- -0.04 (m, 9H).

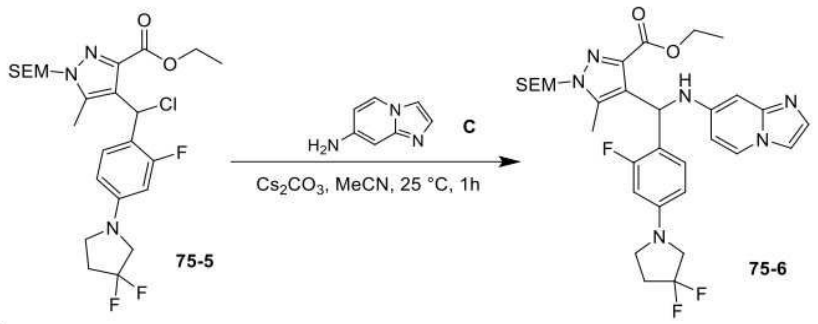
[3233] 합성 68-4



[3234]

[3235] DCM(10 mL) 중 화합물 **75-4**(1.00 g, 1.95 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 피리딘(294 mg, 3.72 mmol, 0.30 mL, 1.91 eq) 및 $SOCl_2$(492 mg, 4.14 mmol, 0.30 mL, 2.12 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)는 화합물 **75-4**(R_f = 0.3)가 소비되었음을 나타내었고 새로운 점(R_f = 0.6)이 형성되었다. 혼합물을 농축시켜 화합물 **75-5**(1.00 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3236] 합성 68-5

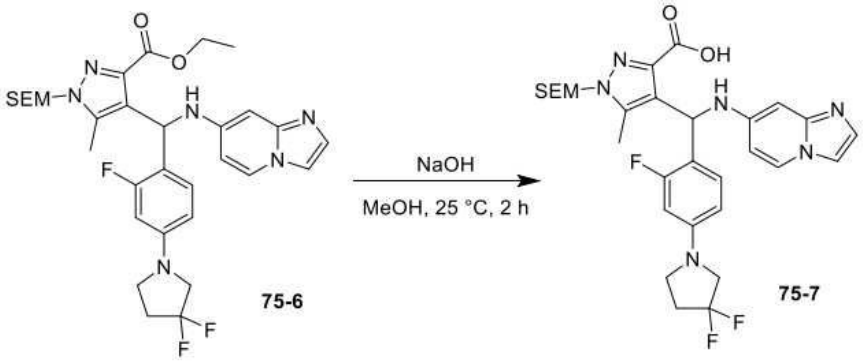


[3237]

[3238] CH_3CN(10 mL) 중 화합물 **75-5**(1.00 g, 1.88 mmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **C**(330 mg, 2.48 mmol, 1.32 *eq*)의 용액에 Cs_2CO_3(1.22 g, 3.76 mmol, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄:메탄올 = 50:1 내지 10:1)로 정제하여 화합물 **75-6**(550 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3239] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.85-7.74 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.53-6.36 (m, 1H), 6.28-6.01 (m, 3H), 5.81-5.45 (m, 2H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3..65-3.46 (m, 7H), 2.52-2.15 (m, 5H), 1.40-1.26 (m, 4H), 0.89-0.84 (m, 2H), - 0.05- -0.08 (m, 9H).

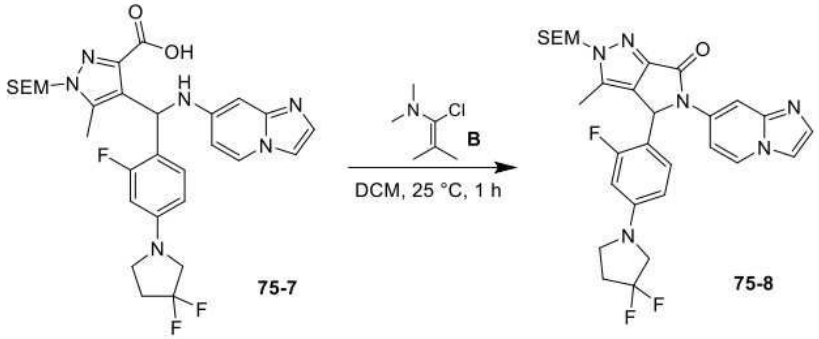
[3240] 합성 68-6



[3241]

[3242] MeOH(10 mL) 중 화합물 **75-6**(450 mg, 716 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaOH(2 M, 1.13 mL, 3.14 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 H_2O(10 mL)로 희석시키고 HCl 용액(1 M)을 사용하여 pH = 5로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL*2)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **75-7**(400 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3243] 합성 68-7



[3244]

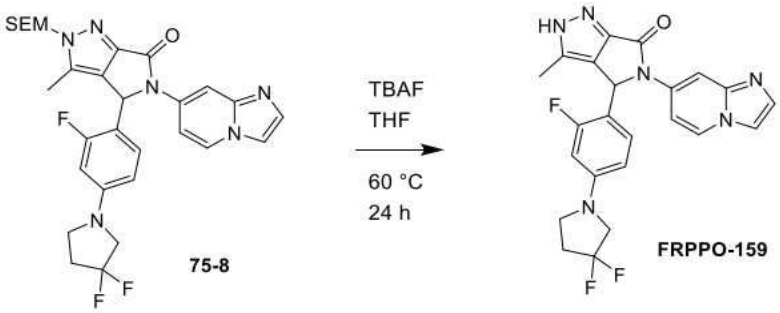
[3245] DCM(5 mL) 중 화합물 **75-7**(400 mg, 666 μmol, 1.00 *eq*) 및 화합물 **B**(215 mg, 1.61 mmol, 213 μL, 2.42 *eq*)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고 물(30 mL)로 세척하였다.

유기 층을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **75-8**(100 mg, 123 μmol, 18.5% 수율, 71.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3246] LCMS: RT = 0.918 min, m/z = 583.3 $(M+1)^+$.

[3247] 합성 68-8

[3248] (**FRPPO-159**)



[3249]

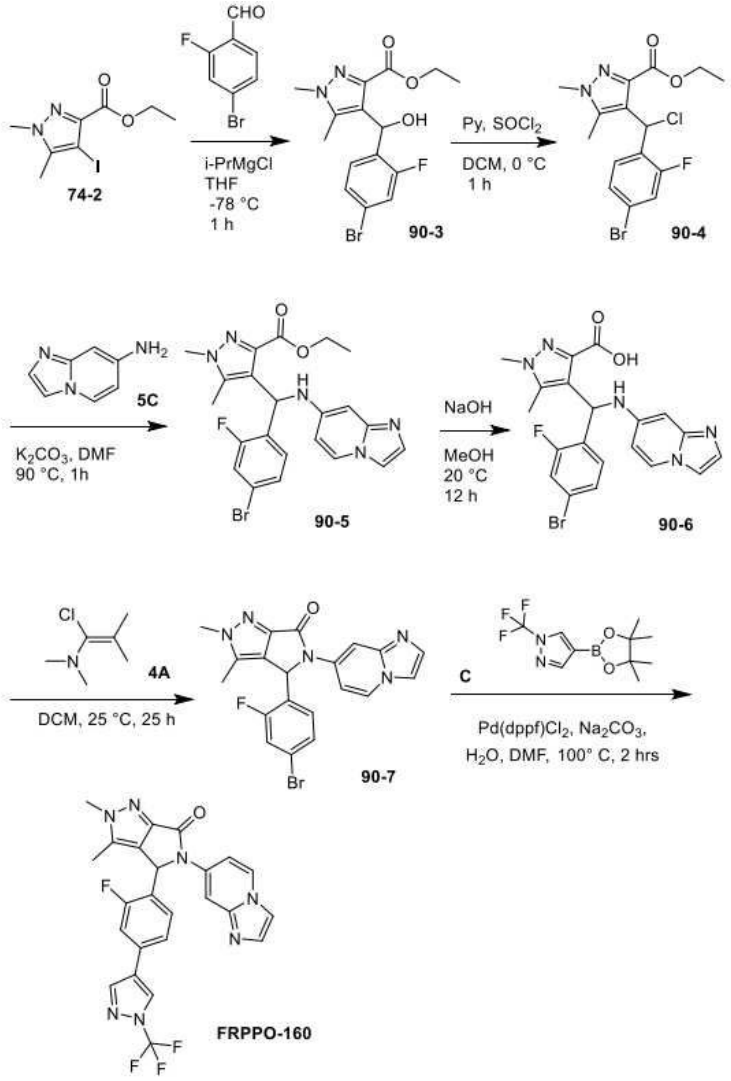
[3250] THF(5 mL) 중 화합물 **75-8**(80.0 mg, 98.3 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TBAF(1 M, 197 μL, 2.00 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 잔사(DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.4 & 0.5)를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **FRPPO-159**(7.43 mg, 15.3 μmol, 15.6% 수율, 93.1% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[3251] LCMS: RT = 0.897 min, m/z = 453.2 $(M+1)^+$.

[3252] HPLC: RT = 2.264 min.

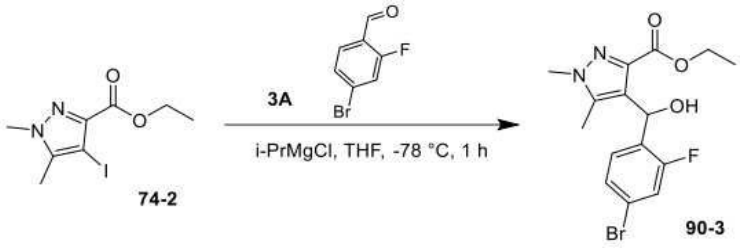
[3253] ^1H NMR: 400 MHz MeOD δ 8.34-8.33 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 6.32-.6.29 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.45-3.31 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.19 (m, 3H).

[3254] 반응식 59



[3255]

[3256] 합성 69-1

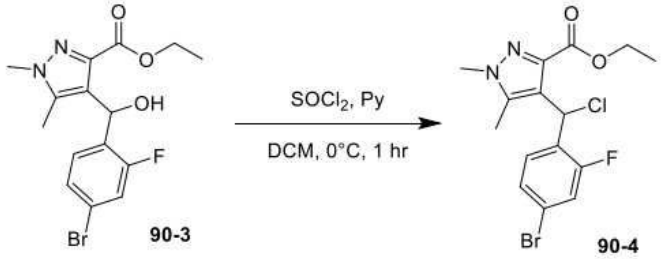


[3257]

[3258] THF(40 mL) 중 화합물 **74-2**(반응식 57 및 합성 67-1)(4.80 g, 16.3 mmol, 1.00 eq)의 용액에 i-PrMgCl(2 M, 12.2 mL, 1.50 eq)을 가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, THF(12 mL) 중 화합물 **3A**(3.98 g, 19.6 mmol, 1.20 eq)를 가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 200 mL와 에틸 아세테이트 200 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 에틸 아세테이트 400 mL(200 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% FA)로 정제하여 화합물 **90-3**(2.50 g, 6.73 mmol, 41.2% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3259] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.52-7.48 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.41-1.37 (m, 3H).

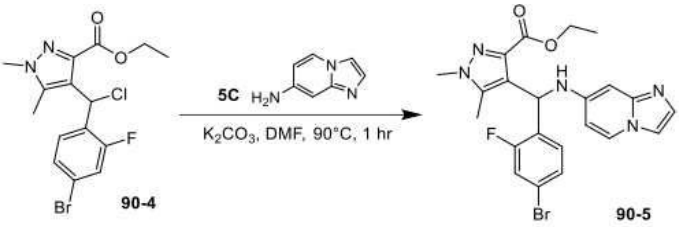
[3260] 합성 69-2



[3261]

[3262] DCM(20 mL) 중 화합물 **90-3**(1.00 g, 2.69 mmol, 1.00 eq)의 용액에 Py(1.00 g, 12.6 mmol, 0.6 mL, 4.69 eq) 및 $SOCl_2$(820 mg, 6.89 mmol, 500 μL, 2.56 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)는 화합물 **90-3**(R_f = 0.5)이 소비되었음을 나타내었고, 새로운 점(R_f = 0.6)이 형성되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 화합물 **90-4**(1.05 g, 2.69 mmol, 100.00% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3263] 합성 69-3

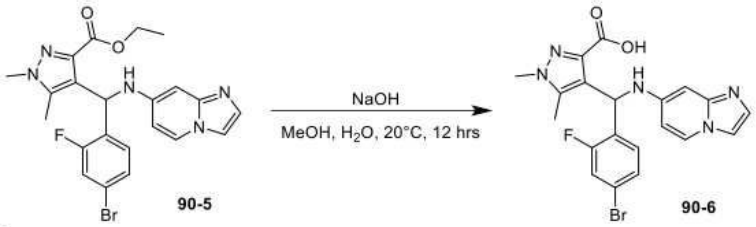


[3264]

[3265] DMF(10 mL) 중 화합물 **90-4**(1.05 g, 2.69 mmol, 1.00 eq)의 용액에 K_2CO_3(1.11 g, 8.04 mmol, 2.98 eq) 및 화합물 **5C**(305 mg, 2.29 mmol, 0.85 eq)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL와 에틸 아세테이트 150 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 150 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **90-5**(700 mg, 1.44 mmol, 53.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3266] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.84-7.82 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.43-6.42 (m, 1H), 6.37-6.35 (m, 1H), 5.97-5.95 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.41-1.36 (m, 3H).

[3267] 합성 69-4

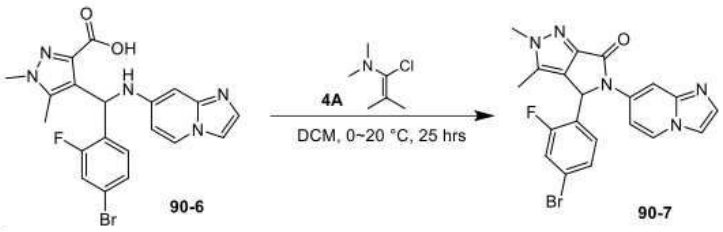


[3268]

[3269] MeOH(4 mL) 중 화합물 **90-5**(650 mg, 1.34 mmol, 1.00 eq)의 용액에 H_2O(2 mL) 중 NaOH(650 mg, 16.2 mmol, 12.1 eq)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 HCl(1 M aq)을 사용하여 pH = 3~4로 조절하고 감압하에 농축시켜 화합물 **90-6**(600 mg, 1.20 mmol, 89.6% 수율, 91.5% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3270] LCMS: RT = 0.778 min, m/z = 458.0 $(M+1)^+$.

[3271] 합성 69-5

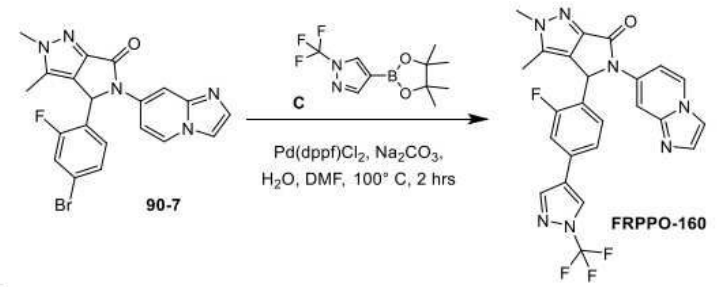
[3272] 

[3273] DCM(2 mL) 중 화합물 **90-6**(550 mg, 1.10 mmol, 91.5% 순도, 1.00 **eq**)의 용액에 화합물 **4A**(303 mg, 2.27 mmol, 300 μL, 2.07 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 및 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 150 mL와 DCM 150 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수100 ml로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 조건)로 정제하여 화합물 **90-7**(200 mg, 454.27 μmol, 41.37% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3274] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.47-8.45 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

[3275] 합성 69-6

[3276] (**FRPPO-160**)

[3277] 

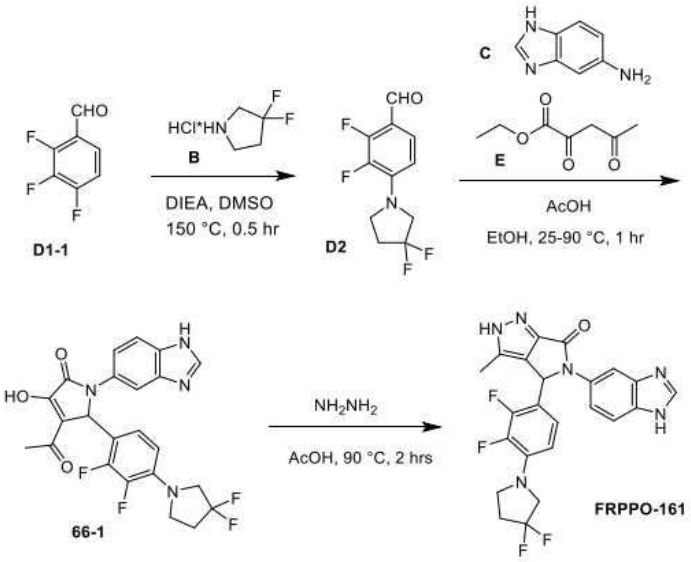
[3278] DMF(2.0 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중 화합물 **90-7**(50 mg, 113 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **C**(89 mg, 339 μmol, 2.99 eq)의 용액에 Na_2CO_3(36 mg, 340 μmol, 3.00 eq) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(41 mg, 56.0 μmol, 0.50 eq)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL와 에틸 아세테이트 150 mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물 200 mL(100 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-TLC(SiO_2, DCM:MeOH = 10:1, 생성물 R_f = 0.5)로 정제하여 **FRPPO-160**(22.11 mg, 41.1μmol, 36.1% 수율, 92% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3279] LCMS: RT = 0.936 min, m/z = 496.3 $(M+1)^+$.

[3280] HPLC: RT = 1.955 min.

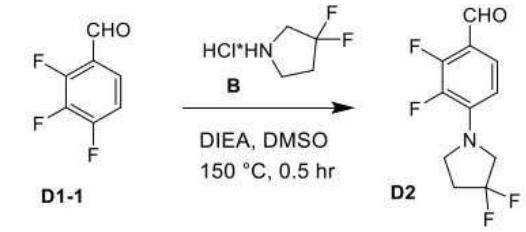
[3281] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.06-8.04 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.52-7.24 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[3282] 반응식 60



[3283]

[3284] 합성 70-1

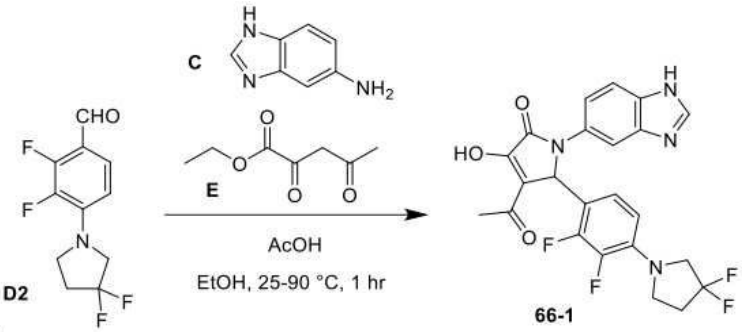


[3285]

[3286] DMSO(5 mL) 중 화합물 **D1-1**(1.00 g, 6.25 mmol, 1.00 eq)의 용액에 DIEA(1.61 g, 12.4 mmol, 2.18 mL, 2.00 eq) 및 화합물 **B**(900 mg, 6.27 mmol, 1.00 eq, HCl)를 가하였다. 혼합물을 150℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 100 mL에 가하고 에틸 아세테이트(150 mL) 로 추출하고, 합한 유기 상을 물(100 mL*2) 및 염수 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 10:1, 생성물 R_f = 0.5)로 정제하여 화합물 D2(650 mg, 2.63 mmol, 42.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3287] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 10.1 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 6.44-6.40 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H).

[3288] 합성 70-2



[3289]

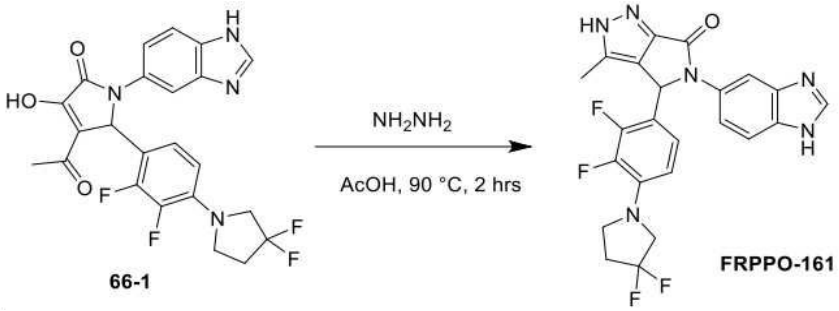
[3290] EtOH(10 mL) 중 화합물 **D2**(409 mg, 1.65 mmol, 1.02 eq)의 용액에 AcOH(97 mg, 1.62 mmol, 92.3 μL, 1.00 eq) 및 화합물 **C**(215 mg, 1.61 mmol, 1.00 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이후에, 에틸 화합물 **E**(260 mg, 1.64 mmol, 232 μL, 1.02 eq)를 가하고, 혼합물을 90℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 100 mL에 가하고 에틸 아세테이트(150mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 물(100 mL*2) 및

염수 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **66-1**(30 mg, 58.2 μmol, 3.61% 수율, 92.1% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3291] ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.39-6.35 (m, 1H), 5.97-5.92 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.35-2.13 (m, 2H), 1.62 (s, 3H).

[3292] 합성 70-3

[3293] (**FRPPO-161**)

[3294] 

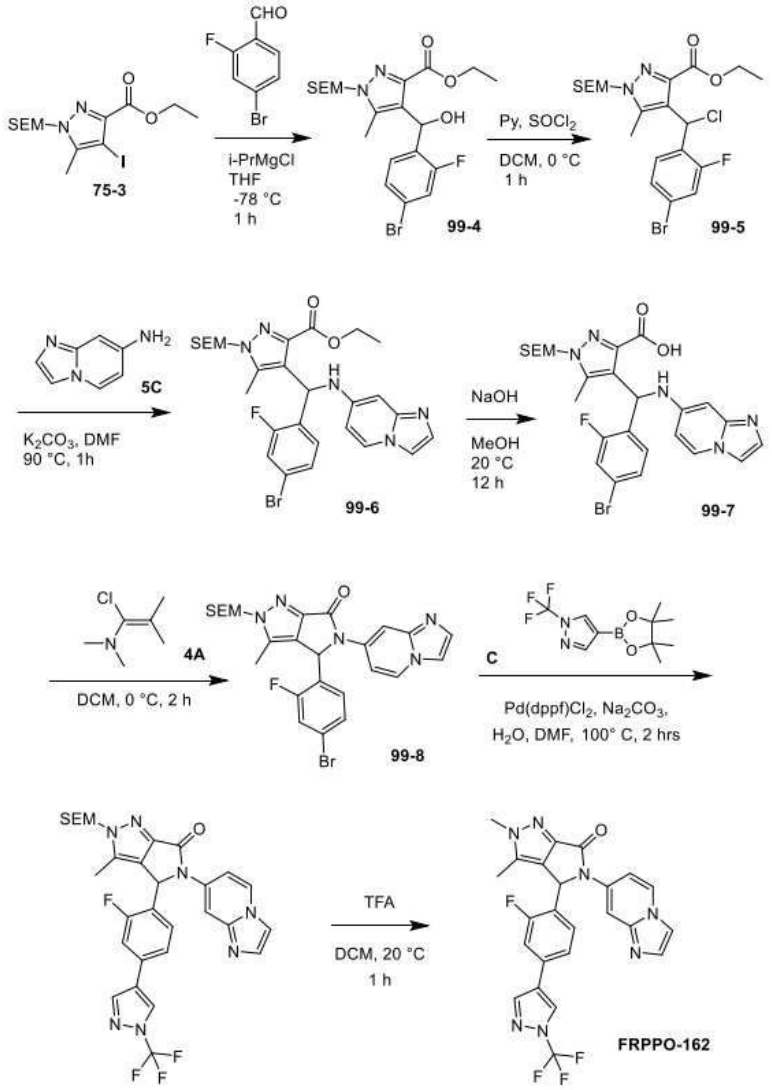
[3295] AcOH(10 mL) 중 화합물 66-1(30 mg, 58.2 μmol, 1.00 eq)의 용액에 N_2H_4-H_2O(0.14 g, 2.38 mmol, 135 μL, 40.8 eq)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 AcOH를 제거하였다. 잔사를 물 100 mL로 희석시키고 NH_4OH를 사용하여 pH = 8~9로 조절한 다음, 에틸 아세테이트 150 mL(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건 **컬럼**: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 이동 상: 0.05% 수산화암모늄, A-물, B-ACN; 구배: 23%-53% B%, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-161**(5 mg, 10.5 μmol, 18.1% 수율, 99.2% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3296] LCMS: RT = 0.906 min, m/z = 471.3 $(M+1)^+$.

[3297] HPLC: RT = 1.776 min

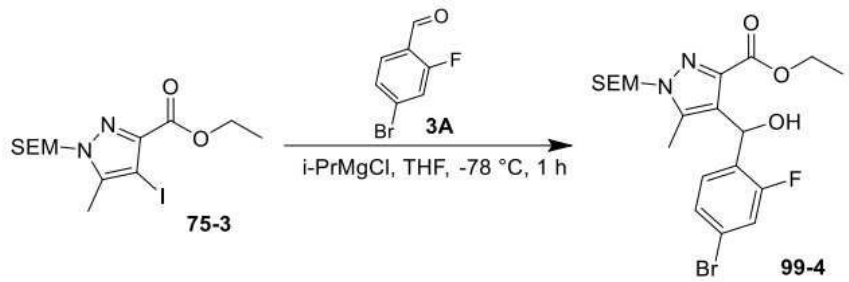
[3298] ^1H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.19 (s, 1H), 7.71-7.59 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

[3299] 반응식 61



[3300]

[3301] 합성 71-1



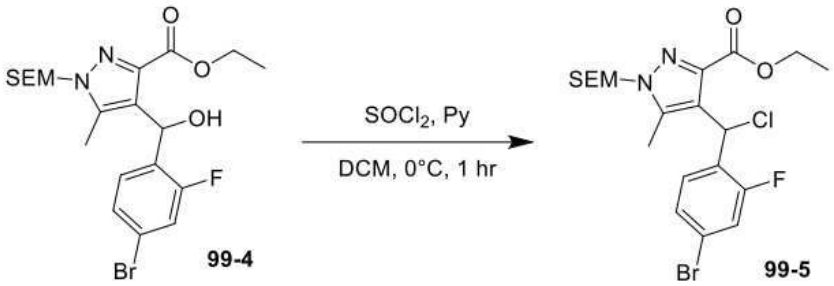
[3302]

[3303] THF(10 mL) 중 화합물 **75-3**(반응식 58 및 합성 68-2)(4.00 g, 9.75 mmol, 1.00 eq)의 용액에 i-PrMgCl(2 M, 5.5 mL, 1.13 eq)을 가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, THF(2 mL) 중 화합물 **3A**(2.40 g, 11.8 mmol, 1.21 eq)를 가하고, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)을 가하여 퀀칭시킨 다음, 물 100 mL로 희석시키고 에틸 아세테이트 300 mL(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 150 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 80 g SepaFlash® Silica Flash Column, 0~30% 에틸 아세테이트:석유 에테르 구배 @ 60 mL/min의 용출제), (TLC 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1, 생성물 R_f = 0.3)로 정제하여 화

합물 **99-4**(2.50 g, 5.13 mmol, 52.6% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[3304] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.45-7.41 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 1H), 5.73-5.71 (m, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.37-1.34 (m, 3H), 0.87-0.81 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

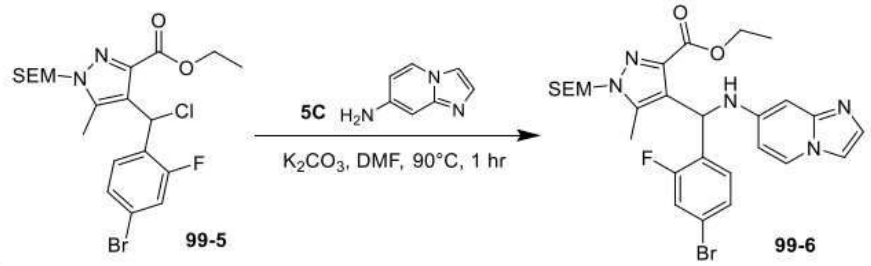
[3305] 합성 71-2



[3306]

[3307] DCM(20 mL) 중 화합물 **99-4**(1.40 g, 2.87 mmol, 1.00 eq)의 용액에 Py(686 mg, 8.67 mmol, 700 μL, 3.02 eq) 및 $SOCl_2$(459 mg, 3.86 mmol, 280 μL, 1.34 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)는 화합물 **99-4**(R_f = 0.5)가 소비되었음을 나타내었고, 새로운 점(R_f = 0.6)이 형성되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 화합물 **99-5**(1.45 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3308] 합성 71-3

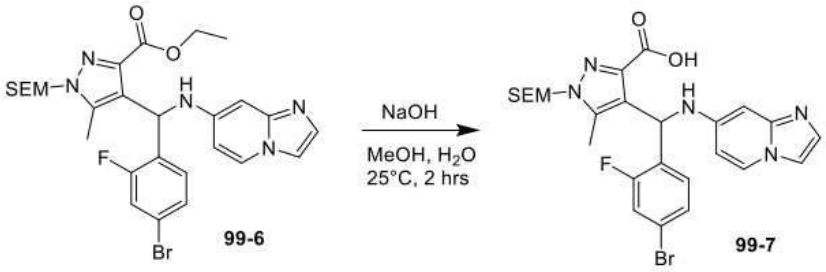


[3309]

[3310] DMF(10 mL) 중 화합물 **99-5**(1.45 g, 2.87 mmol, 1.00 eq)의 용액에 K_2CO_3(1.19 g, 8.60 mmol, 3.00 eq) 및 화합물 **5C**(580 mg, 4.36 mmol, 1.52 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)과 및 에틸 아세테이트(150 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 염수(150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% HCl 조건)로 정제하여 화합물 **99-6**(800 mg, 1.33 mmol, 46.3% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3311] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 7.86-7.83 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.39-6.37 (m, 2H), 6.01-5.99 (m, 1H), 5.48-5.46 (m, 2H), 4.44-4.35 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.38-1.34 (m, 3H), 0.88-0.84 (m, 2H), -0.05 - -0.06 (m, 9H).

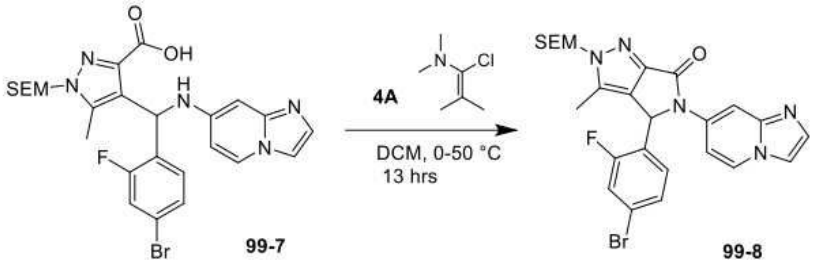
[3312] 합성 71-4

[3313] 

[3314] MeOH(6 mL) 중 화합물 **99-6**(800 mg, 1.33 mmol, 1.00 eq)의 용액에 H_2O(3 mL) 중 NaOH(800 mg, 20.0 mmol, 15.0 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔사를 HCl(1M)을 사용하여 pH = 3~4로 조절하고 에틸 아세테이트 150 mL(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **99-7**(750 mg, 1.20 mmol, 90.5% 수율, 92.1% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3315] LCMS: RT = 0.799 min, m/z = 576.1 $(M+1)^+$.

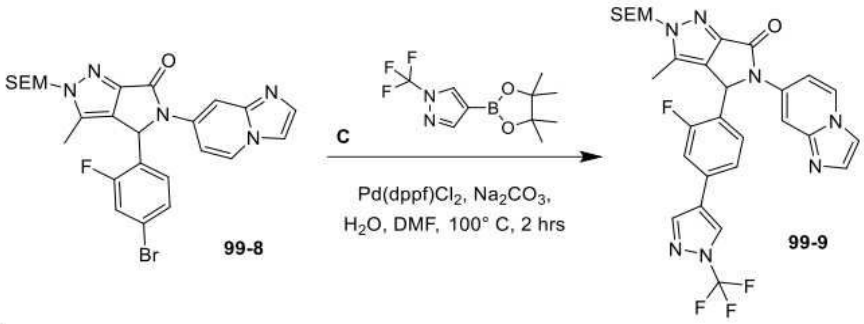
[3316] 합성 71-5

[3317] 

[3318] DCM(5 mL) 중 화합물 **99-7**(650 mg, 1.04 mmol, 92.1% 순도, 1.00 **eq**)의 용액에 화합물 **4A**(328 mg, 2.46 mmol, 325 μL, 2.36 **eq**)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 및 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 조건)로 정제하여 화합물 **99-8**(300 mg, 522 μmol, 50.1% 수율, 96.9% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3319] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 8.07-8.05 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.91-0.87 (m, 2H), -0.02 - -0.04 (m, 9H).

[3320] 합성 71-6

[3321] 

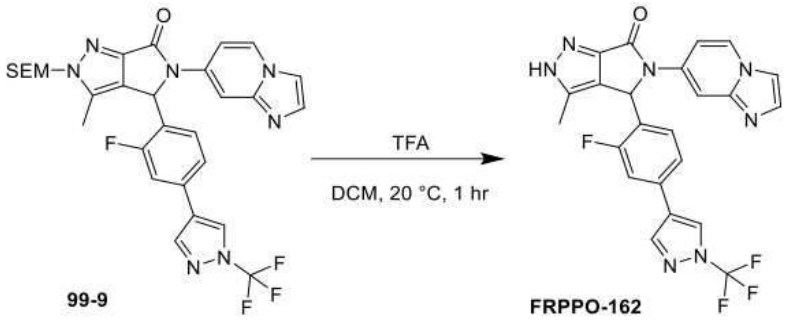
[3322] DMF(2.5 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 화합물 **99-8**(200 mg, 348 μmol, 96.9% 순도, 1.00 eq) 및 화합물 C(100 mg, 381 μmol, 1.10 eq)의 용액에 Na_2CO_3(120 mg, 1.13 mmol, 3.25 eq) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(30 mg, 41.0 μmol, 0.10 eq)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL와 에틸 아세테이트 150

mL 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물 200 mL(100 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **99-9**(100 mg, 162 μmol, 46.6% 수율, 99.3% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3323] LCMS: RT = 1.055 min, m/z = 612.2 $(M+1)^+$.

[3324] 합성 71-7

[3325] (**FRPPO-162**)

[3326] 

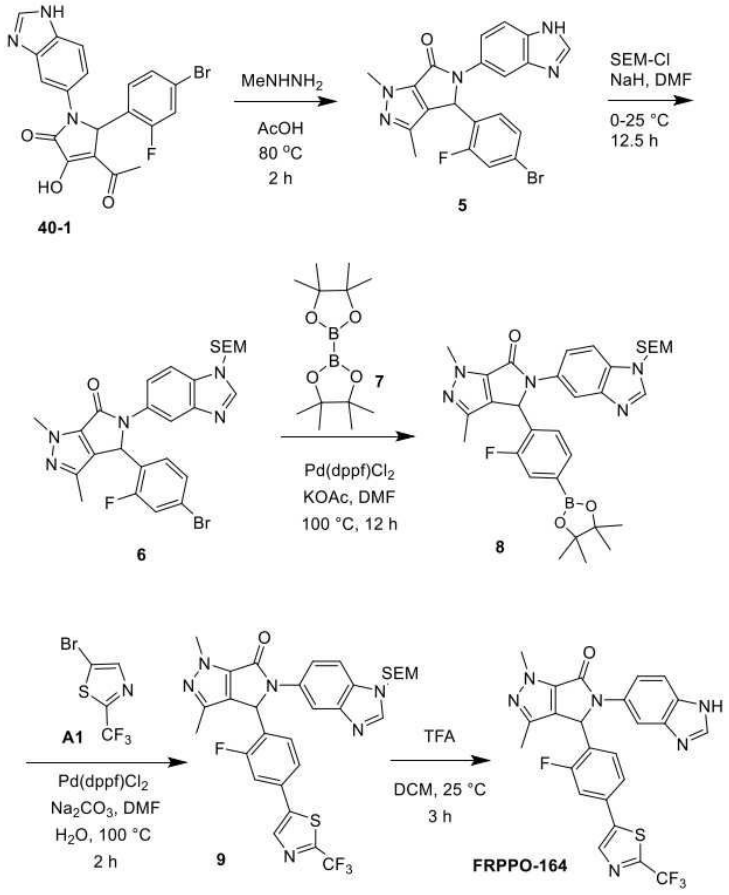
[3327] DCM(1.5 mL) 중 화합물 **99-9**(100 mg, 162 μmol, 99.3% 순도, 1.00 eq)의 용액에 TFA(770 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 41.6 eq)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔사를 물 100 mL로 희석시키고 $NH_3 \cdot H_2O$를 사용하여 pH = 8~9로 조절한 다음, DCM 150 mL(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건 **컬럼**: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm; 이동 상: [물 (0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%: 22%-52%, 11.5min) to give **FRPPO-162** (50.47 mg, 99.0 μmol, 61.0% 수율, 94.5% 순도)로 정제하여 황색 고체로서 수득하였다.

[3328] LCMS: RT = 0.875 min, m/z = 482.2 $(M+1)^+$.

[3329] HPLC: RT = 2.154 min.

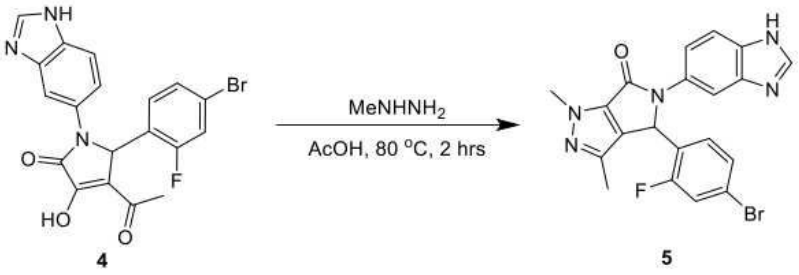
[3330] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.08-8.06 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.29 (s, 3H).

[3331] 반응식 62



[3332]

[3333] 합성 72-1

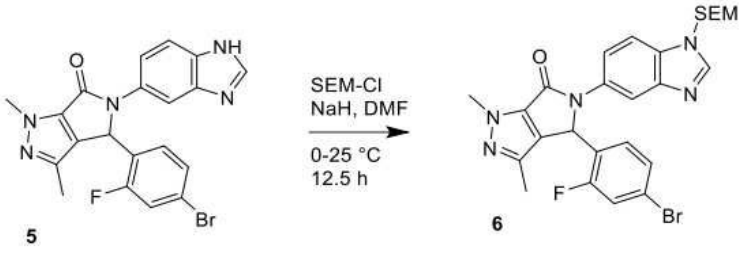


[3334]

[3335] AcOH(50 mL) 중 화합물 **40-1**(반응식 42 및 합성 46-1로부터)(9.70 g, 22.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에 메틸하이드라진(2.60 g, 22.6 mmol, 2.97 mL, 40.0 % 순도, 1.00 eq)을 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 내로 적가하고 pH = 8~9로 조절하고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건; 컬럼: Xtimate C18 10u 250mm*80mm; 이동 상: [물 (0.05% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-40%, 25 min)로 정제하여 **화합물 5**(2.40 g, 5.45 mmol, 48.4 % 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3336] ^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d6 δ 12.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 - 7.47 (m, 3H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.58 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

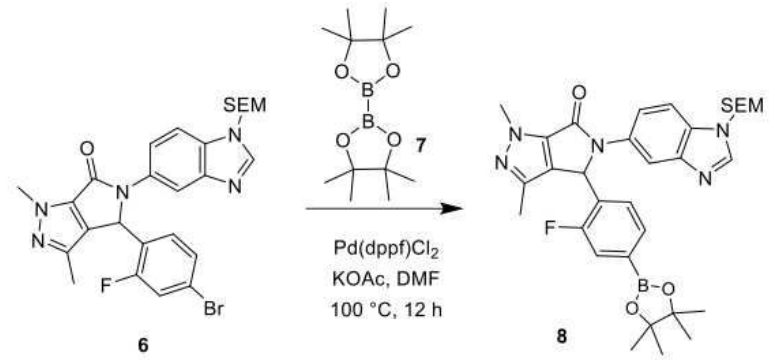
[3337] 합성 72-2

[3338] 

[3339] DMF(10 mL) 중 화합물 **5**(800 mg, 1.82 mmol, 1.00 *eq*)의 용액에 NaH(88 mg, 2.20 mmol, 60 % 순도, 1.21 *eq*)를 0℃에서 가하였다, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, SEM-Cl(303 mg, 1.82 mmol, 321 μL, 1.00 *eq*)을 혼합물에 가하고 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(30 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1 % $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 화합물 **6**(480 mg, 841 μmol, 46.3% 수율, 100 % 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3340] LCMS: RT = 1.077 min, m/z = 570.1 $(M+1)^+$.

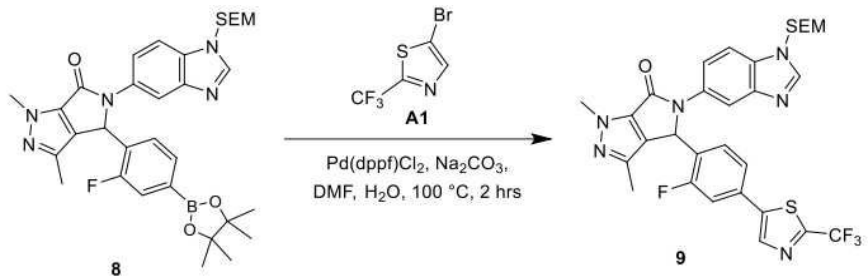
[3341] 합성 72-3

[3342] 

[3343] DMF(5 mL) 중 화합물 **6**(380 mg, 666 μmol, 100 % 순도, 1.00 *eq*) 및 화합물 **7**(300 mg, 1.18 mmol, 1.77 *eq*)의 용액에 KOAc(200 mg, 2.04 mmol, 3.06 *eq*) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(40 mg, 54.6 μmol, 0.08 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적한 질량(RT = 0.948 min, m/z = 618.1)이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고 여액을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고 물(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **8**(600 mg, 조 물질)을 흑색 오일로서 수득하고 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3344] **LCMS**: RT = 0.948 min, m/z = 618.1 $(M+1)^+$.

[3345] 합성 72-4

[3346] 

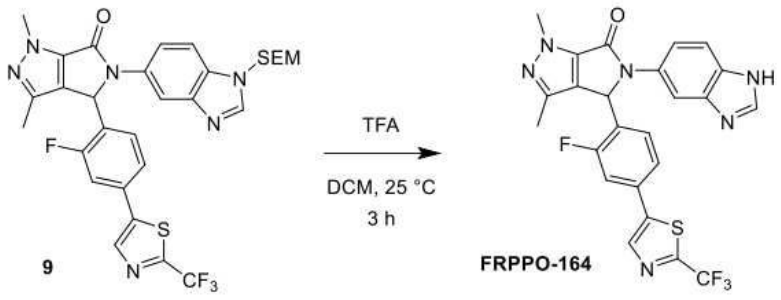
[3347] DMF(5 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 화합물 **8**(540 mg, 874 μmol, 2.25 *eq*) 및 화합물 **A1**(90 mg, 388 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 Na_2CO_3(135 mg, 1.27 mmol, 3.28 *eq*) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(90mg, 123 μmol, 0.300 *eq*)를 가하였다. 혼

합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS(EW23535-6-P1A)는 목적한 질량(RT = 1.002 min, m/z = 642.2)이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고 여액을 물(10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 화합물 **9**(100 mg, 조 물질)를 흑색 오일로서 수득하고 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3348] LCMS: RT = 1.002 min, m/z = 642.2 $(M+1)^+$.

[3349] 합성 72-5

[3350] (**FRPPO-164**)



[3351]

[3352] DCM(1 mL) 중 **화합물 9**(100 mg, 156 μmol, 1.00 *eq*)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 86.8 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH = 8로 조절하고, 혼합물을 DCM(20 mL)으로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 역-상 HPLC(아세토니트릴 중 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)로 정제하여 **FRPPO-164**(24.16 mg, 43.2 μmol, 27.8 % 수율, 91.6 % 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

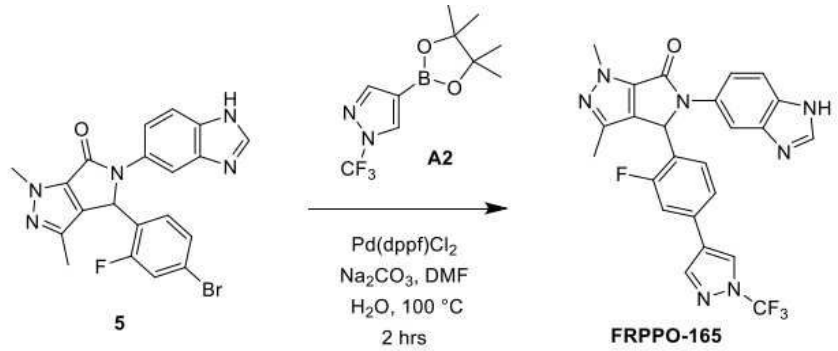
[3353] LCMS: RT = 0.913 min, m/z = 513.1 $(M+1)^+$.

[3354] HPLC: RT = 2.307 min.

[3355] ^1H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 10.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25-7.14 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[3356] 합성 73-1

[3357] (**FRPPO-165**)



[3358]

[3359] DMF(1 mL) 및 H_2O(0.1 mL) 중 화합물 **5**(반응식 62 및 합성 72-1)(20 mg, 45.43 μmol, 1.00 eq) 및 화합물 **A2**(15 mg, 57.2 μmol, 1.26 eq)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(7 mg, 9.57 μmol, 2.11e-1 eq) 및 Na_2CO_3(15 mg, 141 μmol, 3.12 eq)를 가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(염기성 조건: **컬럼**: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um; 이동 상: [물 (0.05% $NH_3.H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-60%, 8 min)로 정제하여 화합물

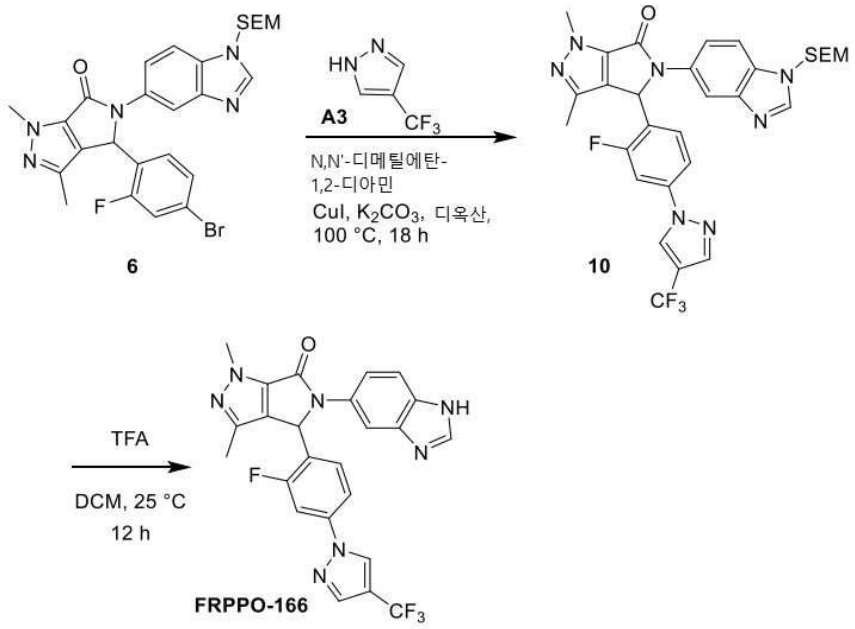
FRPPO-165(4.50 mg, 8.84 μmol, 19.5 % 수율, 97.3 % 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[3360] LCMS: RT = 0.543 min m/z = 496.4 $(M+1)^+$.

[3361] HPLC: RT = 2.234 min.

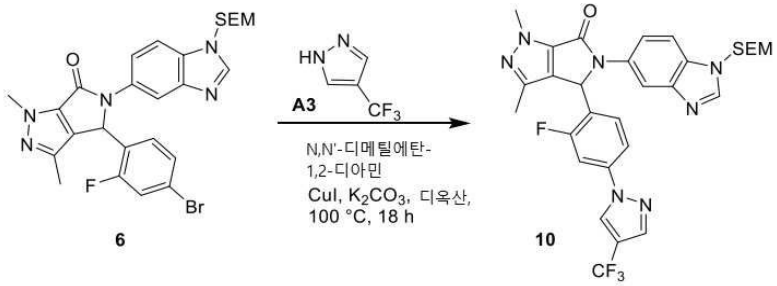
[3362] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d6 δ 12.47 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.70 (br d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[3363] 반응식 63



[3364]

[3365] 합성 74-1



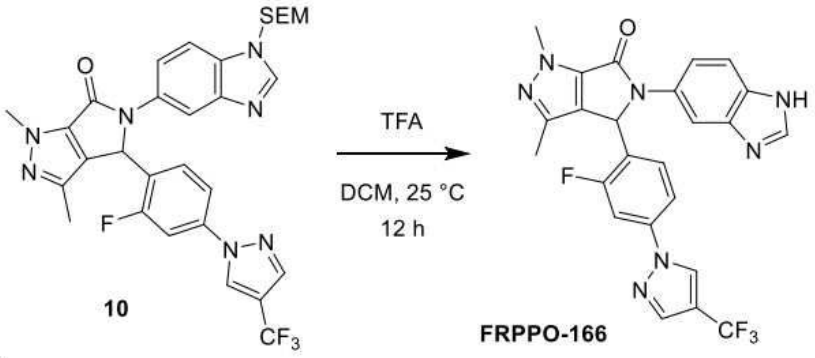
[3366]

[3367] 화합물 **6**(반응식 62 및 합성 72-2) (50 mg, 87.7 μmol, 1.00 eq), 화합물 **A3**(24 mg, 176 μmol, 2.01 eq), CuI(17 mg, 89.3 μmol, 1.02 eq) N,N'-디메틸에틸렌디아민(16 mg, 181 μmol, 19.6 μL, 2.07 eq), K_2CO_3(25 mg, 181 μmol, 2.06 eq) 및 디옥산(2 mL)의 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μm; 이동 상: [물 (0.2%FA)-ACN]; B%: 50%-80%, 9 min)로 정제하여 화합물 **10**(20 mg, 26.0 μmol, 29.7 % 수율, 81.4 % 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3368] LCMS: RT = 1.081 min m/z = 626.4 $(M+1)^+$.

[3369] 합성 74-2

[3370] (FRPPO-166)



[3371]

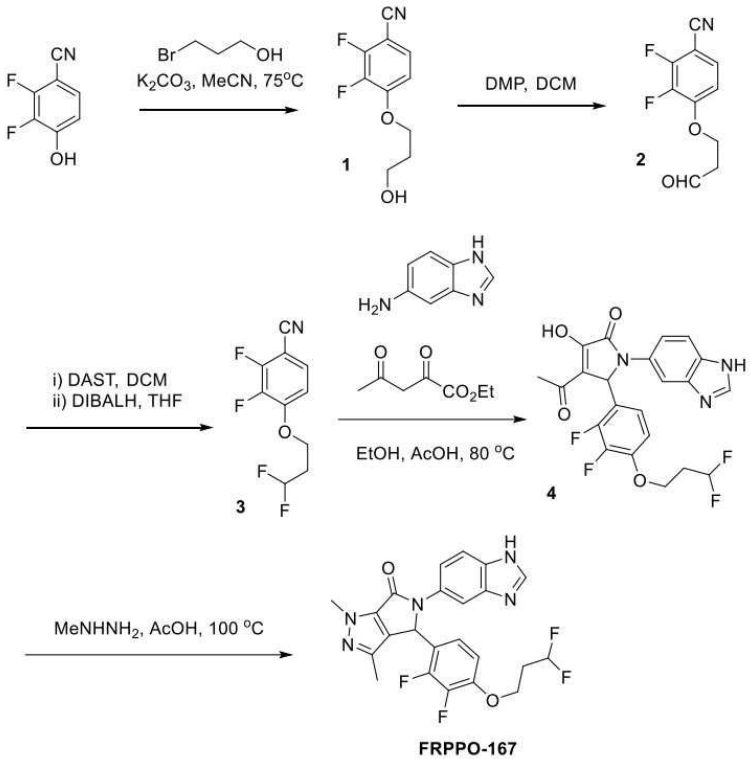
[3372] DCM(5 mL) 중 화합물 10(15 mg, 24.0 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 564 eq)를 가하고 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH = 8로 조절하고, DCM(10 mL * 2)으로 추출하고 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 백색 오일(900 mg, 조 물질)을 수득하고 이를 사용하여 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um;이동 상: [물 (0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN];B%: 35%-55%, 15min)로 정제하여 FRPPO-166(7.69 mg, 15.3 μmol, 0.85% 수율, 98.7 % 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3373] LCMS: RT = 0.909 min, m/z = 496.2 $(M+1)^+$.

[3374] HPLC: RT = 2.304 min.

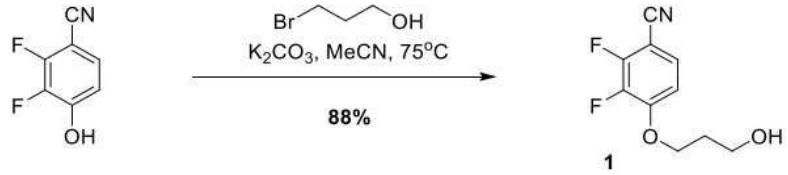
[3375] ^{1}H NMR: 400 MHz $CDCl_3$ δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[3376] 반응식 64



[3377]

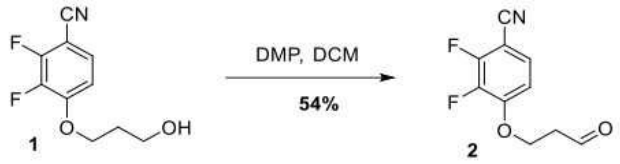
[3378] 합성 75-1



[3379]

[3380] 아세토니트릴(40 mL) 중 2,3-디플루오로-4-하이드록시벤조니트릴(5.0g, 32.8 mmol)의 용액에 3-브로모프로판-1-올(5.82g, 1.3 eq.) 및 탄산칼륨(8.91g, 2.0 eq.)을 가하고 반응물을 75℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 염수로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물 **1**을 오렌지색 오일(6.17 g, 88%)로서 수득하였다.

[3381] 합성 75-2



[3382]

[3383] DCM(20 mL) 중 2,3-디플루오로-4-(3-하이드록시프로폭시)벤조니트릴 **1**(1.96g, 9.21 mmol)의 용액에 DMP(4.1g, 1.05 eq.)를 가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 유리 신터(glass sinter)를 통해 여과하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화된 $NaHCO_3$로 세척하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 FCC(35% EA:PE)로 정제하여 생성물 **2**를 오일(1.05 g, 54%)로서 수득하였다.

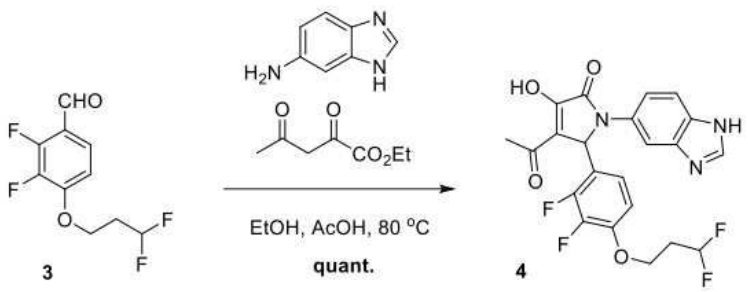
[3384] 합성 75-3



[3385]

[3386] DCM(10 mL) 중 2,3-디플루오로-4-(3-옥소프로폭시)벤조니트릴 **2**(1.05 g, 4.97 mmol)의 용액에 DAST(3.2g, 4 eq.)를 가하고 반응물을 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 조심스럽게 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시키고 THF(10 mL) 속에 재용해하였다. 반응물을 -10℃로 냉각시키고 DiBAlH(1 eq.)를 적가하였따. 반응물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반한 다음 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물 **3**을 회백색 고체(250 mg, 21%)로서 수득하였다.

[3387] 합성 75-4

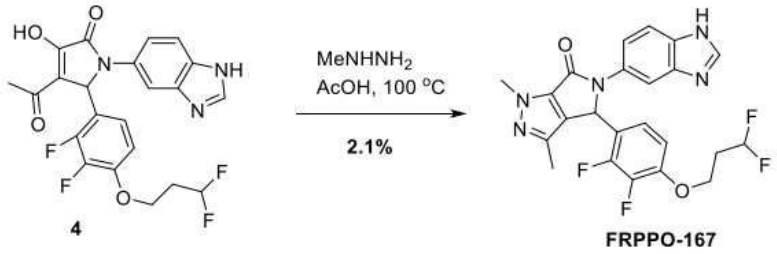


[3388]

[3389] 4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,3-디플루오로벤즈알데하이드(250 mg, 1.06 mmol) 및 1H-벤조[d]이미다졸-6-아민(141 mg, 1.0 eq.)의 용액을 에탄올(3 mL) 및 아세트산(0.3 mL) 속에서 20분 동안 가열하였다. 다음에, 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트(167 mg, 1.0 eq.)를 적가하고 반응물을 추가로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 고체를 여과하여 목적한 생성물을 담녹색 분말(507 mg)로서 수득하였다.

[3390] 합성 75-5

[3391] (**FRPPO-167**)



[3392]

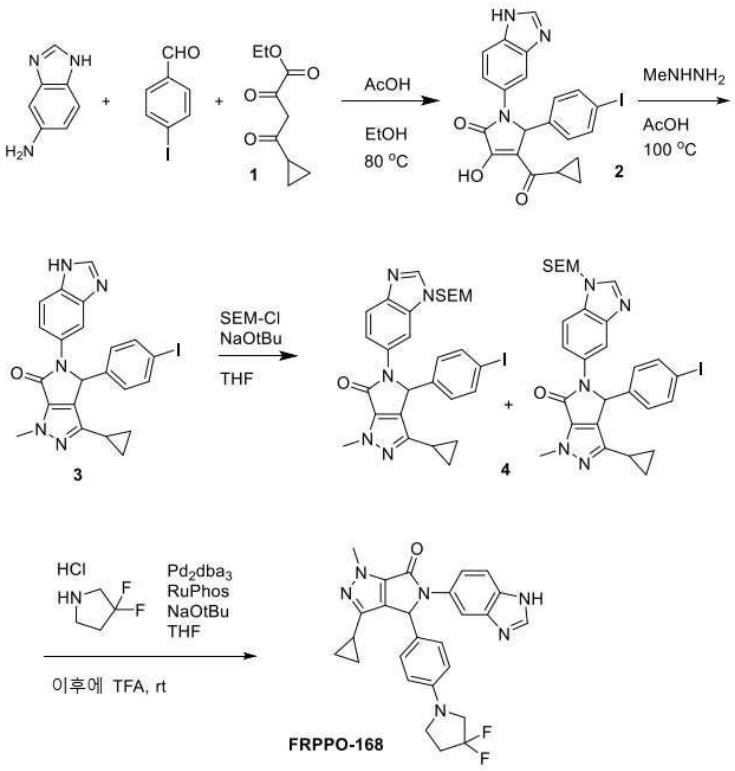
[3393] 아세트산(2 mL) 중 4-아세틸-1-(1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-5-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,3-디플루오로페닐)-3-하이드록시피롤리딘-2-온 **4**(300 mg)의 용액에 메틸 하이드라진(100 μL)을 적가하였다. 반응물을 100℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 얼음으로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화된 $NaHCO_3$로 세척하고 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 이어서 제조 역상 LC로 정제 및 최종적으로 Et_2O 속에서 재결정화하여 **FRPPO-167**을 결정성 백색 고체(6.2 mg, 2.1%, 96.35% 순도)로서 수득하였다.

[3394] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 9.2, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.97 (tt, J = 56.4, 4.6 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.20 (ttd, J = 17.0, 6.1, 4.6 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H).

[3395] LC: 구배 5% to 95% MeCN:H_2O (0.1% HCOOH), KromegaSil OSD-H, 6.03 min.

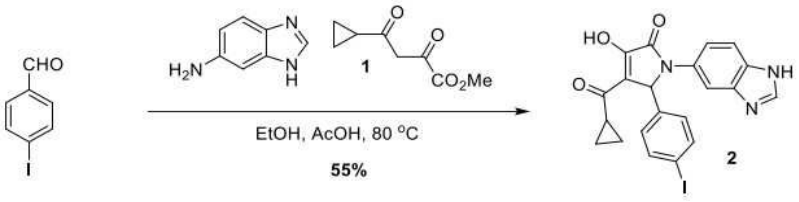
[3396] LRMS: $C_{23}H_{20}F_4N_5O_2$ 요구치: 474.150. 실측치: 474.161.

[3397] 반응식 65



[3398]

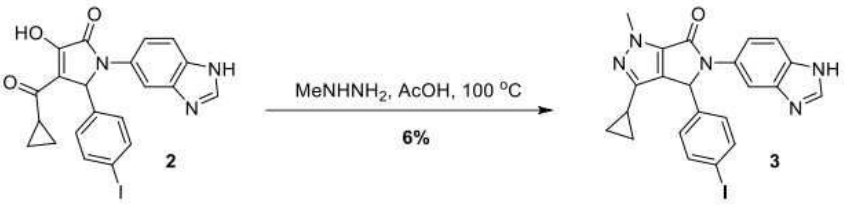
[3399] 합성 76-1



[3400]

[3401] 에탄올(10 mL) 및 아세트산(0.5 mL) 중 4-요오도벤즈알데하이드(1.36 mg, 5.88 mmol) 및 1H-벤조[d]이미다졸-6-아민(782 mg, 1.0 eq.)의 용액을 80℃에서 20분 동안 가열하였다. 메틸 4-사이클로프로필-2,4-디옥소부타노에이트 **1**(1.0 g, 1.0 eq.)을 적가하고 반응물을 밤새 가열하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 화합물 **2**를 여과로 수집하고 갈색 고체(1.57 g, 55%)로서 단리하였다.

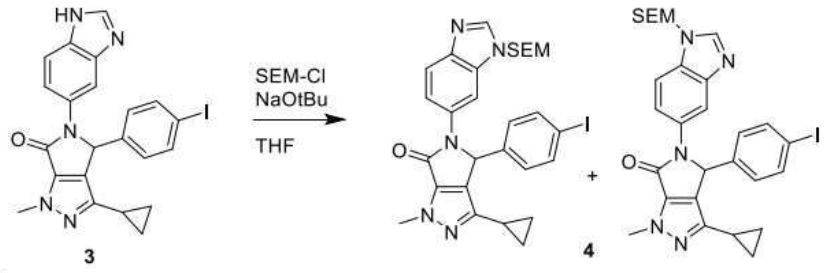
[3402] 합성 76-2



[3403]

[3404] 아세트 산(10 mL) 중 **2**의 용액에 메틸하이드라진(352 μL, 2.0 eq.)을 적가하였다. 반응물을 100℃까지 밤새 가열하였다. 반응물을 포화된 Na_2CO_3로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 FCC로 정제하여 **3**을 황갈색 고체(105 mg, 6%)로서 수득하였다. 목적한 레지오이성체 **3**을 5% MeOH/DCM 속에서 FCC로 먼저 용출시킨다.

[3405] 합성 76-3

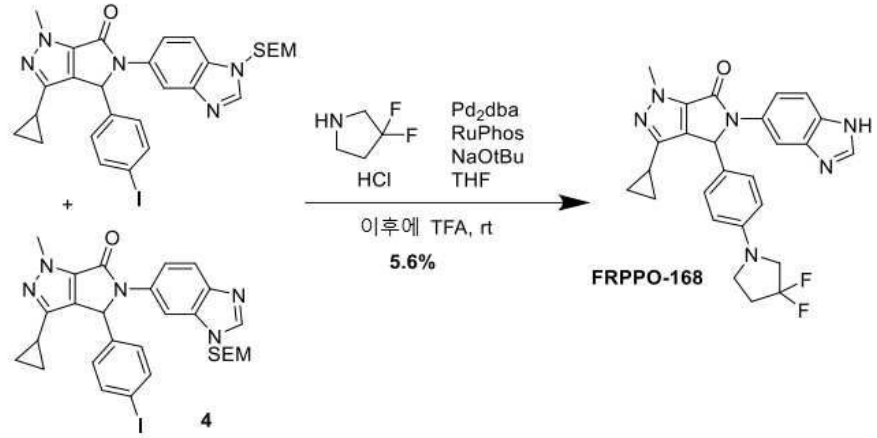


[3406]

[3407] THF(5 mL) 중 **3**(100 mg, 0.206 mmol)의 용액에 NaOtBu(24 mg, 1.2 eq.) 및 SEMCl(44 μL, 1.2 eq.)를 가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시켰다. 반응물을 DCM으로 추출하고 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 FCC로 정제하여 SEM 이성체 **4**의 혼합물을 회백색 고체(98 mg, 76%)로서 수득하였다.

[3408] 합성 76-4

[3409] (**FRPPO-168**)



[3410]

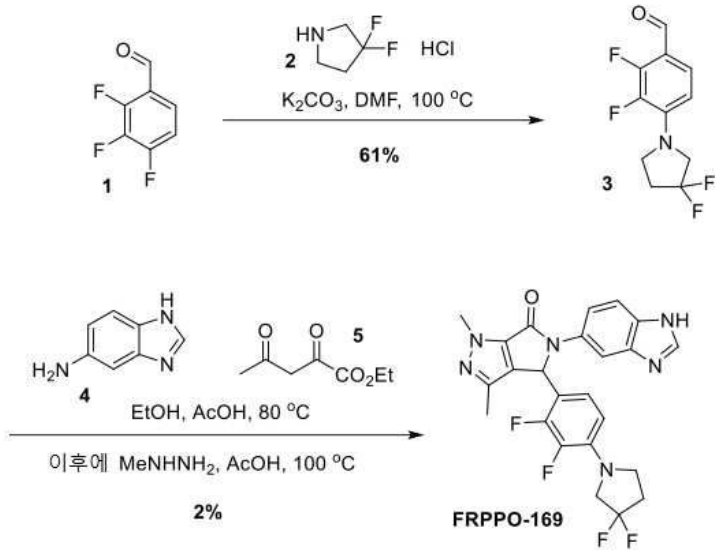
[3411] THF(2 mL) 중 **4**(40 mg, 0.064 mmol), 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드(18.2 mg, 2.0 eq.), Pd_2dba_3(17.6 mg, 0.3 eq.), RuPhos(17.9 mg, 0.6 eq.) 및 나트륨 테르부톡사이드(24.6 mg, 4 eq.)의 용액을 65℃로 2시간 동안 가열하고 LCMS로 모니터링하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 TFA(1 mL) 속에 용해하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 이어서 역상 LC로 정제하여 **FRPPO-168**을 황갈색 고체(1.7 mg, 5.6%, 96.96% 순도)로서 수득하였다.

[3412] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.48 - 6.33 (m, 2H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (tt, J = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 1.74 (ddt, J = 15.8, 10.2, 3.8 Hz, 1H), 1.01 - 0.50 (m, 4H).

[3413] LC: 구배 5% 내지 95% MeCN:H_2O(0.1% HCOOH), KromegaSil OSD-H, 6.30 min.

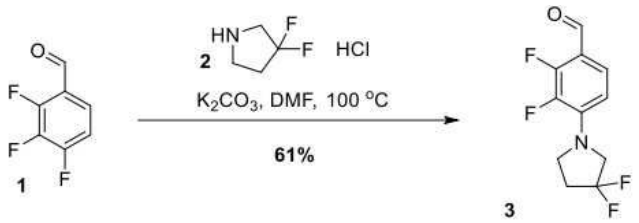
[3414] LRMS: $C_{26}H_{25}F_2N_6O$ 요구치: 475.206. 실측치: 475.241.

[3415] 반응식 66



[3416]

[3417] 합성 77-1

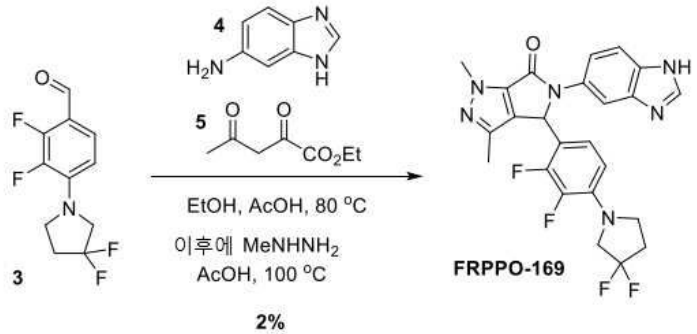


[3418]

[3419] DMF(2 mL) 중 2,3,4-트리플루오로벤즈알데하이드 **1**(228 μL, 2 mmol)의 용액에 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드 **2**(143 mg, 1.0 eq.) 및 탄산칼륨(414 mg, 3 eq.)을 가하였다. 반응물을 100℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 FCC로 정제하여 **3**을 회백색 고체(150 mg, 61%)로서 수득하였다.

[3420] 합성 77-2

[3421] (**FRPPO-169**)



[3422]

[3423] 에탄올(1 mL) 및 AcOH(0.05 mL) 중 **3**(150 mg, 0.6068 mmol) 및 1H-벤조[d]이미다졸-6-아민 **4**(81 mg, 1.0 eq.)의 용액을 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트 **5**(85 μL, 1.0 eq.)를 가하고 반응물을 추가로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 여과하여 조 녹색 고체를 수득하였다. 녹색 고체를 AcOH(2 mL) 속에 용해하고 메틸하이드라진(50 μL)을 가하였다. 반응물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공

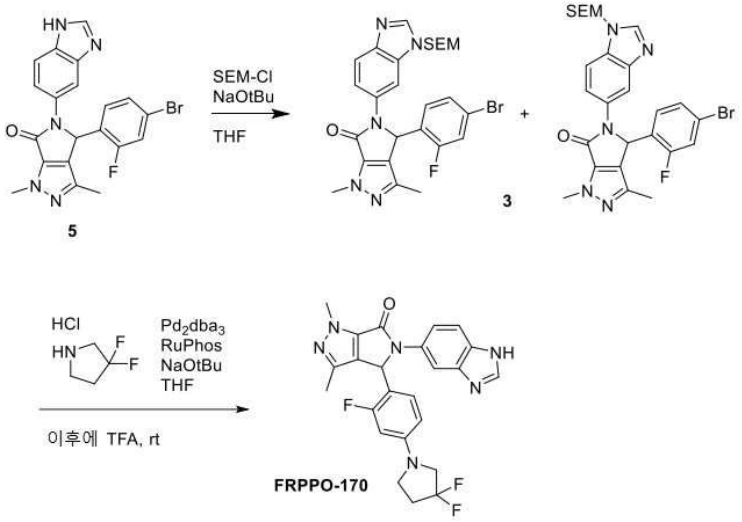
하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 이어서 역상 LC로 정제하고 Et_2O 속에서 연마하여 **FRPPO-169**를 회백색 고체(6.0 mg, 2%, 97.17% 순도)로서 수득하였다.

[3424] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 45.0, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 27.1, 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 - 6.35 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (dq, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H).

[3425] LC: 구배 5% 내지 95% MeCN:H_2O (0.1% HCOOH), KromegaSil OSD-H, 7.88 min.

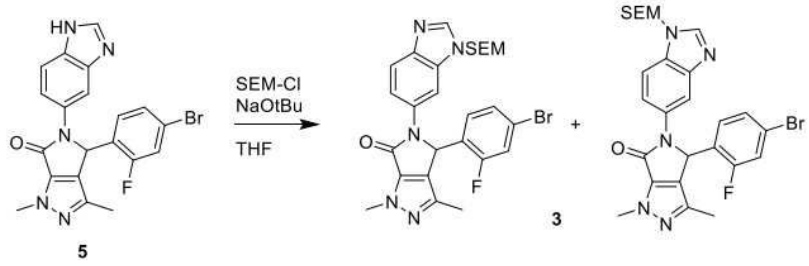
[3426] LRMS: $C_{24}H_{21}F_4N_6O$ 요구치: 485.171. 실측치: 485.009.

[3427] 반응식 67



[3428]

[3429] 합성 78-1

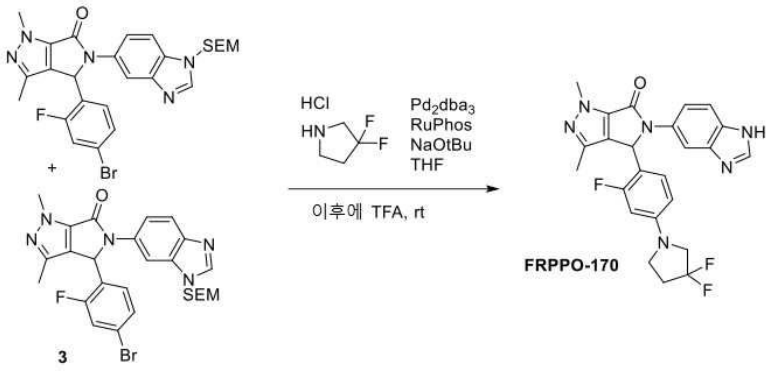


[3430]

[3431] THF(10 mL) 중 화합물 **5**(반응식 62 및 합성 72-1로부터)(550 mg, 1.25 mmol)의 용액에 NaOtBu(156 mg, 1.3 eq.)에 이어서 SEMCl(287 μL, 1.3 eq.)을 가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 FCC로 정제하여 **3**을 황갈색 고체(472 mg, 66%)로서 수득하였다. 생성물을 N-SEM 레지오이성체의 혼합물로서 수득하였다.

[3432] 합성 78-2

[3433] (**FRPPO-170**)

[3434] 

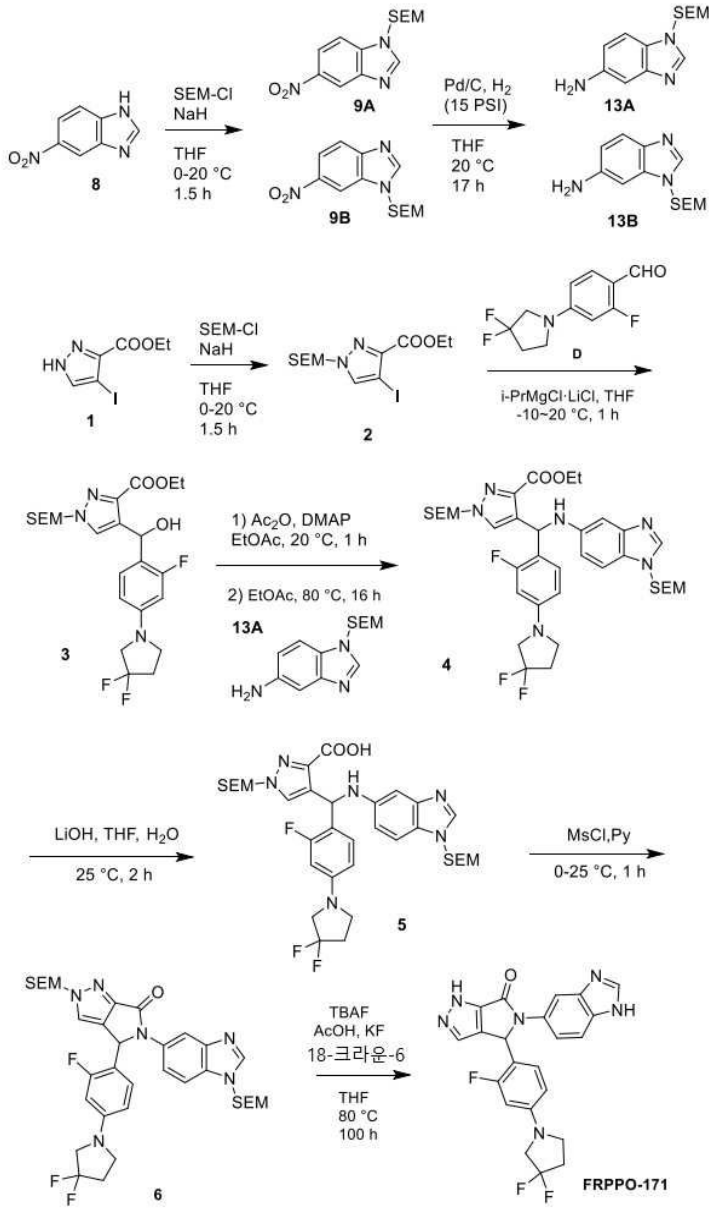
[3435] THF(5 mL) 중 **3**(100 mg, 0.176 mmol), 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드(50 mg, 2.0 eq.), Pd_2dba_3(40.3 mg, 0.25 eq.), RuPhos(41 mg, 0.5 eq. 및 나트륨 3급-부톡사이드(50.8 mg, 3.0 eq.)의 용액을 60℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 TFA(1 mL) 속에 용해하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 세척하고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 이어서 역상 LC(중성 조건)로 정제한 다음 Et_2O/헥산 속에서 연마하여 **FRPPO-170**을 회백색 고체(4.1 mg, 5%, 98.45% 순도)로서 수득하였다.

[3436] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.33 - 6.23 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.42 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H).

[3437] LC: 구배 5% 내지 95% MeCN:H_2O (0.1% HCOOH), KromegaSil OSD-H, 7.59 min.

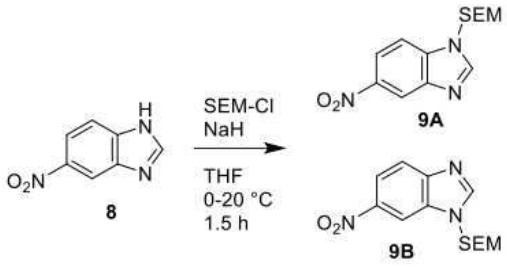
[3438] LRMS: $C_{24}H_{22}F_3N_6O$ 요구치: 467.181. 실측치: 467.003.

[3439] 반응식 68



[3440]

[3441] 합성 79-1



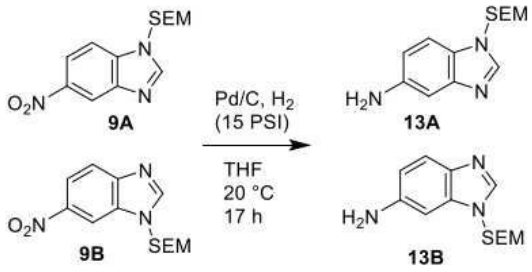
[3442]

[3443] THF(50 mL) 중 5-니트로-1*H*-벤즈이미다졸(4 g, 24.52 mmol, 1 *eq*)의 혼합물에 NaH(1.47 g, 36.78 mmol, 60% 순도, 1.5 *eq*)를 0℃에서 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, SEM-Cl(4.91 g, 29.42 mmol, 5.21 mL, 1.2 *eq*)을 0℃에서 가하고 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NH_4Cl(50 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(100 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(컬럼 높이: 250 mm,

직경: 100 mm, 100-200 메쉬실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, 0:1)로 정제하였다. 화합물 **9A** 및 **9B**(5.1 g, 17.38 mmol, 70.89% 수율)의 혼합물을 황색 오일로서 수득하였다.

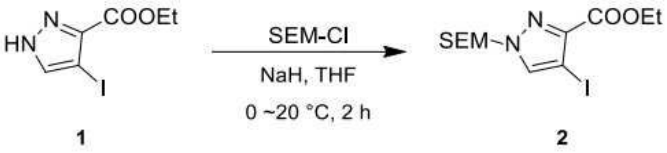
[3444] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.53 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), -0.02 - -0.05 (m, 9H).

[3445] 합성 79-2

[3446] 

[3447] THF(50 mL) 중 화합물 **9**(5.1 g, 17.38 mmol, 1 *eq*)의 용액에 Pd/C(0.5 g, 10% 순도)를 N_2 하에 가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2로 수회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 20℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 화합물 **13A** 및 **13B**(비 5:4)(4.1 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

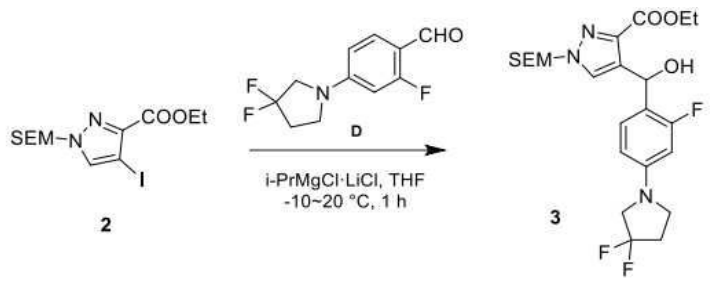
[3448] 합성 79-3

[3449] 

[3450] THF(50 mL) 중 에틸 4-요오도-1*H*-피라졸-3-카복실레이트 **1**(5 g, 18.79 mmol, 1 *eq*)의 혼합물에 NaH(902.05 mg, 22.55 mmol, 60% 순도, 1.2 *eq*)를 0℃에서 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, SEM-Cl(4.70 g, 28.19 mmol, 4.99 mL, 1.5 *eq*)을 0℃에서 가하고 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)는 에틸 4-요오도-1*H*-피라졸-3-카복실레이트가 소비되었음을 나타내었고 새로운 점이 검출되었다. 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl(50 mL)내로 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(80 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1, 2:1)로 정제하였다. 화합물 **2**(5.1 g, 12.87 mmol, 68.47% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[3451] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.74 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.49 (d, *J*=0.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 3.58 (dt, *J*=0.8, 8.3 Hz, 2H), 1.44 (dt, *J*=0.9, 7.1 Hz, 3H), 1.00 - 0.86 (m, 2H), -0.01 (d, *J*=1.0 Hz, 9H).

[3452] 합성 79-4

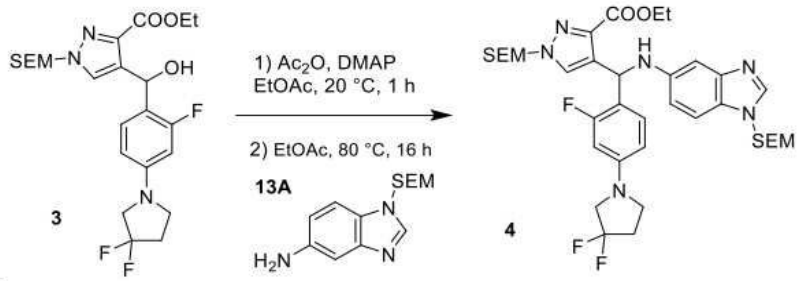
[3453] 

[3454] THF(20 mL) 중 화합물 **2**(2 g, 5.05 mmol, 1 *eq*)의 혼합물에 *i*-PrMgCl-LiCl(1.3 M, 4.66 mL, 1.2 *eq*)을 -10℃에

서 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 -10℃에서 10분 동안 교반하고, 화합물 **D**(반응식 40 및 합성 44-1로부터)(1.36 g, 5.05 mmol, 85% 순도, 1 *eq*)를 -10℃에서 가하고 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)는 에틸 화합물 **2**가 소비되었음을 나타내었고 새로운 점이 검출되었다. 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl(50 mL)에 붓고 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(50 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 2:1)로 정제하였다. 화합물 **3**(1.5 g, 3.00 mmol, 59.49% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3455] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.43 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.36 (dd, *J*=2.2, 8.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.19 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.77 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.48 (ttd, *J*=3.5, 7.1, 10.6 Hz, 2H), 3.67 (t, *J*=13.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 4H), 2.51 (tt, *J*=7.1, 13.9 Hz, 2H), 1.43 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 3H), -0.02 (s, 9H).

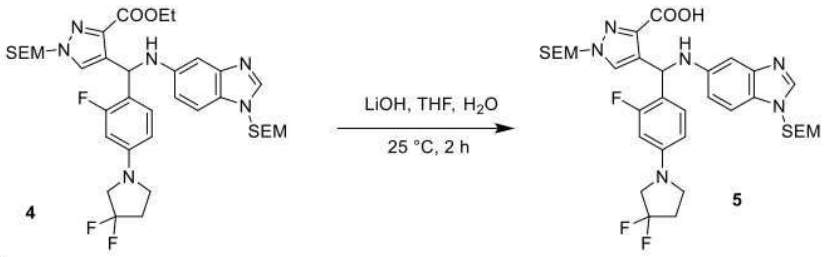
[3456] 합성 79-5

[3457] 

[3458] EtOAc(5 mL) 중 화합물 **3**(320 mg, 640.52 μmol, 1 eq) 및 DMAP(234.76 mg, 1.92 mmol, 3 eq)의 혼합물에 Ac_2O(85.01 mg, 832.67 μmol, 77.99 μL, 1.3 **eq**)를 20℃에서 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **13A**를 가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TLC(에틸 아세테이트:에탄올 = 30:1)로 정제하고, 화합물 **13A**가 남았으며, 하나의 주요 점이 관찰되었다. 반응 혼합물을 진공 속에서 농축시켜 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1, 0:1)로 정제하였다. 화합물 **4**(260 mg, 335.04 μmol, 52.31% 수율, 96% 순도)를 노랑색을 띄는 오일을 수득하였다.

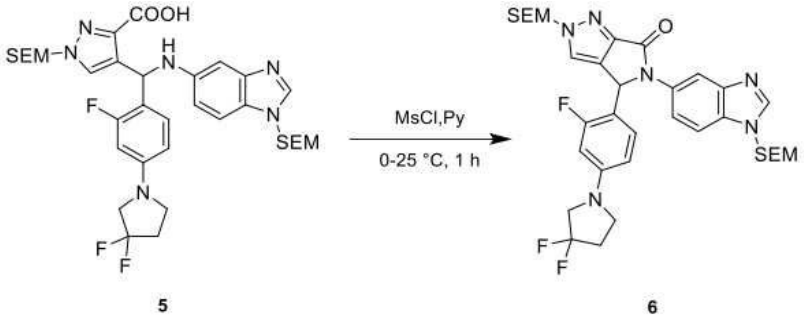
[3459] LCMS: RT = 1.615 min, m/z = 745.4 $(M+1)^+$.

[3460] 합성 79-6

[3461] 

[3462] THF(4 mL), MeOH(2 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 화합물 **4**(260 mg, 349.00 μmol, 1 eq)의 용액에 LiOH(41.8 mg, 1.745 mmol, 5 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(디클로로메탄:메탄올=10:1; R_f = 0.31)는 화합물 **4**가 남아있지 않음을 나타내었고, 하나의 주요한 신규 점이 검출되었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH를 약 7로 조절하였다. 수득되는 혼합물을 EtOAc(5 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **5**(220 mg, 306.86 μmol, 87.93% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3463] 합성 79-7

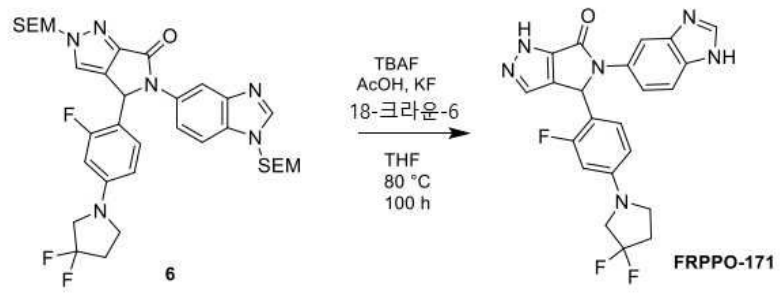


[3464]

[3465] DCM(5 mL) 중 화합물 **5**(220 mg, 306.86 μmol, 1 eq)의 용액에 Py(48.55 mg, 613.72 μmol, 49.54 μL, 2 **eq**) 및 MsCl(52.73 mg, 460.29 μmol, 35.63 μL, 1.5 eq)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(디클로로메탄:메탄올 = 10:1; RF = 0.72)는 화합물 **5**가 남아있지 않음을 나타내었고 하나의 주요한 신규 점이 검출되었다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 퀀칭시키고 DCM(5 mL*3)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1, 0:1)로 정제하여 화합물 **6**(100 mg, 143.08 μmol, 46.63% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3466] 합성 79-8

[3467] (**FRPPO-171**)



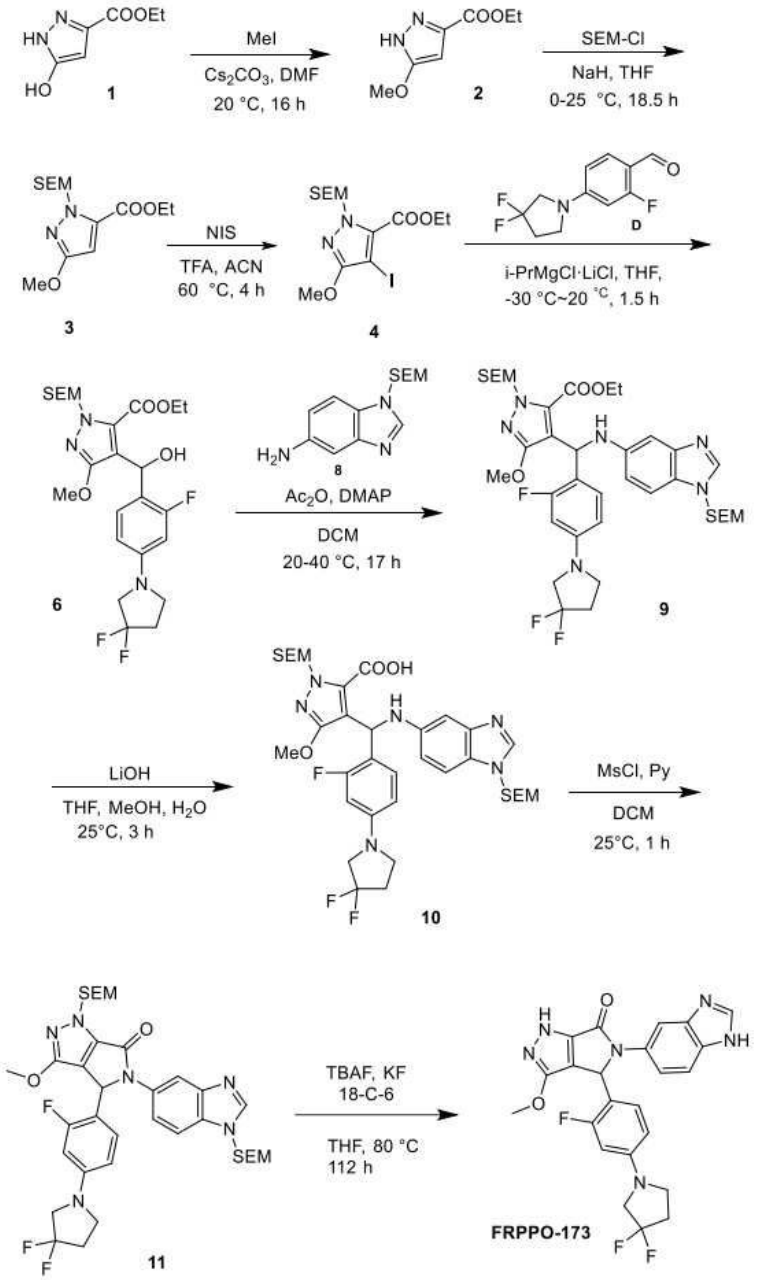
[3468]

[3469] THF(1 mL) 중 화합물 **6**(30 mg, 42.92 μmol, 1 eq)의 혼합물에 18-C-6(56.73 mg, 214.62 μmol, 5 eq), TBAF(THF 중 1 M, 85.85 μL, 2 eq, 이는 사용 전에 AcOH로 pH를 7로 조절하였다) 및 KF(12.47 mg, 214.62 μmol, 5.03 μL, 5 **eq**)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 100시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고 수득되는 혼합물을 물(10 mL*5), 염수(10 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm; 이동 상: [물 (0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%: 14%-44%, 11.5 min)로 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 고체를 제조-HPLC(컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm; 이동 상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 15%-35%, 10 min)로 정제하여 **FRPPO-171**(1 mg, 2.28 μmol, 5.31% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3470] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 8.02 (s, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 6.26 - 6.16 (m, 2H), 3.58 (t, **J** = 13.2 Hz, 2H), 3.42 (t, **J** = 7.3 Hz, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 2H).

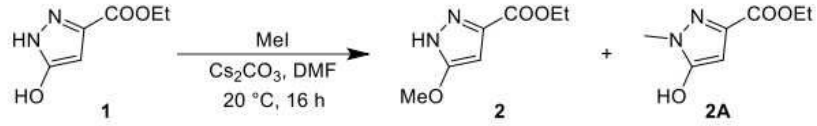
[3471] LCMS: RT = 0.682 min, m/z = 439.1 $(M+1)^+$.

[3472] 반응식 69



[3473]

[3474] 합성 80-1



[3475]

[3476] DMF(70 mL) 중 화합물 **1**(7 g, 44.83 mmol, 1 eq) 및 Cs_2CO_3(16.07 g, 49.32 mmol, 1.1 eq)의 혼합물에 MeI(6.36 g, 44.83 mmol, 2.79 mL, 1 eq)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(200 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 진공 속에서 농축시켰다. 조 생성물을 역-상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하여 화합물 **2A**(2.5 g, 14.69 mmol, 32.77% 수율) 및 화합물 **2** 및 **2A**의 2.4 g 혼합물을 수득하였다. **혼합물**(2.4 g)을 제조-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um; 이동 상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 5%-

35%, 20 min)으로 정제하여 화합물 **2**(1.7 g, 9.99 mmol, 22.28% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

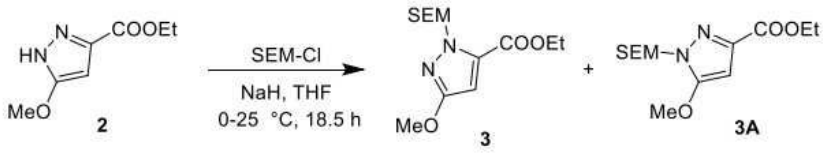
[3477] 화합물 **2**:

[3478] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.21 (s, 1H), 4.27 (q, **J** = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, **3**H), 1.28 (t, **J** = 7.2 Hz, 3H).

[3479] 화합물 **2A**:

[3480] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (brs, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.26 (q, **J** = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, **3**H), 1.28 (t, **J** = 7.2 Hz, 3H).

[3481] 합성 80-2

[3482] 

[3483] THF(20 mL) 중 화합물 **2**(1.7 g, 9.99 mmol, 1 *eq*)의 용액에 NaH(479.49 mg, 11.99 mmol, 60% 순도, 1.2 *eq*)를 0℃에서 가하고, 혼합물을 0℃에서 0.25시간 동안 교반하였다. 이후에, SEM-Cl(2.00 g, 11.99 mmol, 2.12 mL, 1.2 *eq*)을 가하고, 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl 용액(50 mL)으로 퀀칭시킨 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 유기 층을 염수(10 mL *2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 3:1)로 용출시킨 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **3A**(1.1 g, 3.66 mmol, 36.64% 수율)를 황색 오일로서 수득하고 화합물 **3**(650 mg, 2.16 mmol, 21.66% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3484] 화합물 **3A**:

[3485] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.09 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 2H),1.39 (t, *J*=7.2 Hz), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

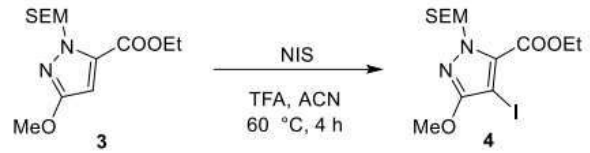
[3486] LCMS: RT = 0.860 min, m/z = 301.1 $(M+1)^+$.

[3487] 화합물 **3**:

[3488] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.30 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 7.6, 8.7 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.025 (m, 9H).

[3489] LCMS: RT = 0.911 min, m/z = 301.1 $(M+1)^+$.

[3490] 합성 80-3

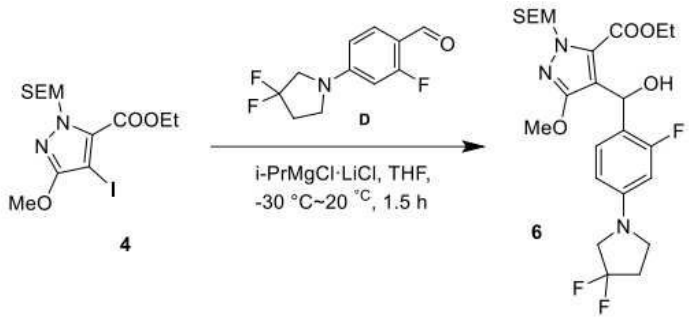
[3491] 

[3492] CH_3CN(10 mL) 중 화합물 **3**(0.6 g, 2.00 mmol, 1 *eq*)의 용액에 NIS(539.20 mg, 2.40 mmol, 1.2 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)는 화합물 **3**이 남아있음을 확인하였고 새로운 점이 검출되었다. 이후에, TFA(308.00 mg, 2.70 mmol, 0.2 mL, 1.35 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)는 화합물 **3**이 소비되었음을 나타내었고 새로운 점이 검출되었다. 혼합물을 포화된 수성 Na_2SO_3 용액(20 mL)으로 퀀칭시켰다. 수득되는 용액

을 EtOAc(50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카 겔(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 5:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **4**(750 mg, 1.76 mmol, 88.09% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[3493] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.70 (s, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 7.7, 8.8 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

[3494] 합성 80-4

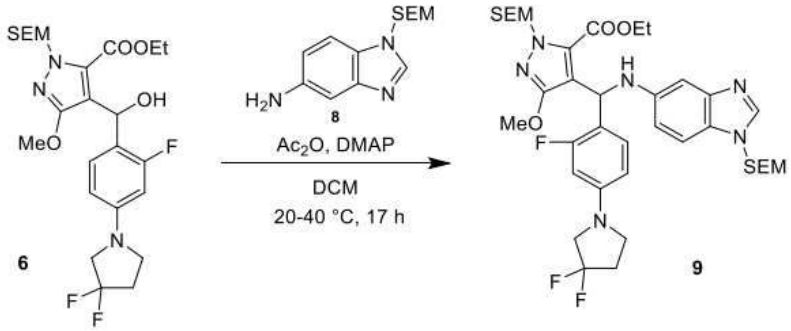


[3495]

[3496] THF(10 mL) 중 화합물 **4**(750.00 mg, 1.76 mmol, 1 *eq*)의 혼합물에 i-PrMgCl-LiCl(1.3 M, 1.62 mL, 1.2 *eq*)를 -30℃에서 N_2 하에 서서히 가하였다. 혼합물을 -30℃에서 15분 동안 교반한 다음, 화합물 **D**(반응식 40 및 합성 44-1)(403.21 mg, 1.76 mmol, 1 *eq*)을 가하고 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NH_4Cl 수용액(20 mL)으로 퀀칭시키고, 수득되는 용액을 EtOAc(50 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 5:1)로 용출시킨 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **6**(480 mg, 906.30 μmol, 51.52% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3497] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.26 - 6.19 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 3.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (tt, *J* = 7.0, 13.9 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (dd, *J* = 7.8, 8.6 Hz, 2H), 0.024 (m, 9H).

[3498] 합성 80-5

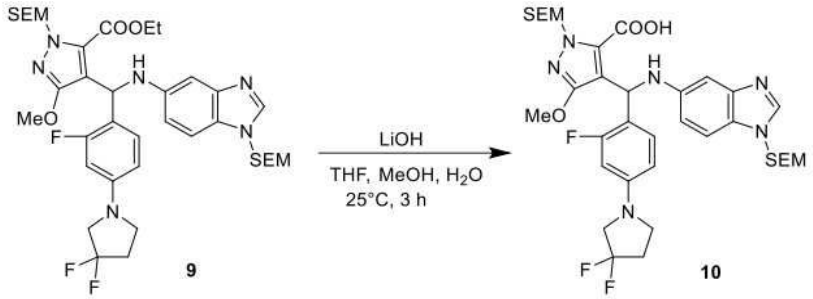


[3499]

[3500] DCM(1 mL) 중 화합물 **6**(450.00 mg, 849.66 μmol, 1 *eq*) 및 DMAP(311.41 mg, 2.55 mmol, 3 *eq*)의 혼합물에 Ac_2O(130.11 mg, 1.27 mmol, 119.37 μL, 1.5 *eq*)를 20℃에서 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **13A**(447.62 mg, 1.70 mmol, 2 *eq*)를 가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트= 10:1 내지 0:1)로 정제하여 화합물 **9**(430 mg, 543.73 μmol, 63.99% 수율, 98% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[3501] LCMS: RT = 1.675 min, m/z = 766.1 $(M+1)^+$.

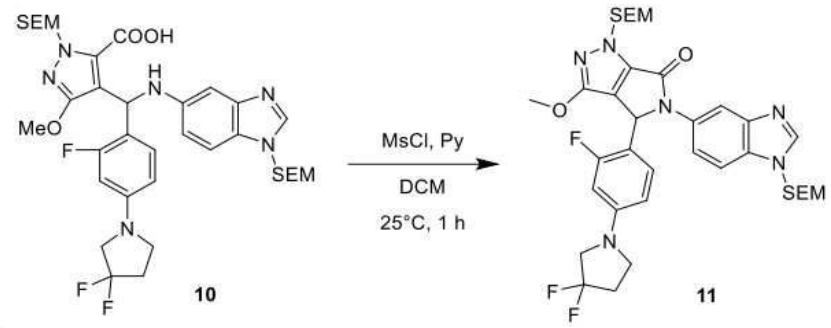
[3502] 합성 80-6



[3503]

[3504] THF(4 mL), MeOH(2 mL) 및 H_2O(2 mL) 중 화합물 **9**(430.00 mg, 543.73 μmol, 98% 순도, 1 *eq*)의 용액에 LiOH(39.07 mg, 1.63 mmol, 3 *eq*)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10:1; R_f = 0.31)는 화합물 **9**가 남아있지 않음을 나타내었고 하나의 주요한 새로운 점이 검출되었다. 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH를 7로 조절하였다. 수득되는 혼합물을 EtOAc(5 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 화합물 **10**(0.39 g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3505] 합성 80-7



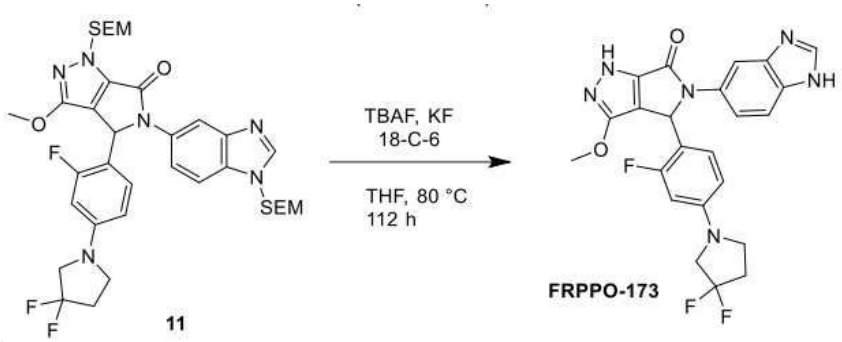
[3506]

[3507] DCM(5 mL) 중 화합물 **10**(390.00 mg, 522.11 μmol, 1 *eq*)의 용액에 Py(82.60 mg, 1.04 mmol, 84.28 μL, 2 *eq*) 및 MsCl(89.71 mg, 783.17 μmol, 60.62 μL, 1.5 *eq*)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(5 mL)로 퀀칭시키고 DCM(5 mL*3)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 0:1)로 정제하여 화합물 **11**(0.16 g, 219.49 μmol, 42.04% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3508] LCMS: RT = 1.219 min, m/z = 729.3 $(M+1)^+$.

[3509] 합성 80-8

[3510] (**FRPPO-173**)



[3511]

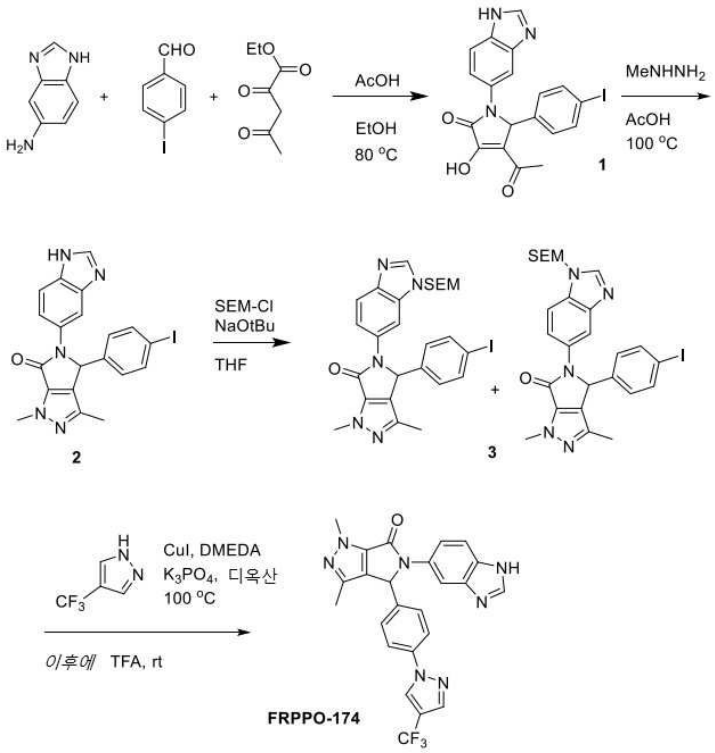
[3512] THF(1 mL) 중 화합물 **11**(50 mg, 68.59 μmol, 1 eq), 18-C-6(90.65 mg, 342.96 μmol, 5 eq) 및 TBAF(1 M,

137.18 μL, 2 eq)의 혼합물에 KF(19.92 mg, 342.96 μmol, 8.03 μL, 5 eq)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 112시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석시키고 수득되는 혼합물을 물(10 mL*5), 염수(10 mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 이동 상: [물 (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 18%-48%, 9 min)로 정제하여 **FRPPO-173**(1.15 mg, 2.38 μmol, 2.17% 수율, 97% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3513] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 2.2, 13.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H).

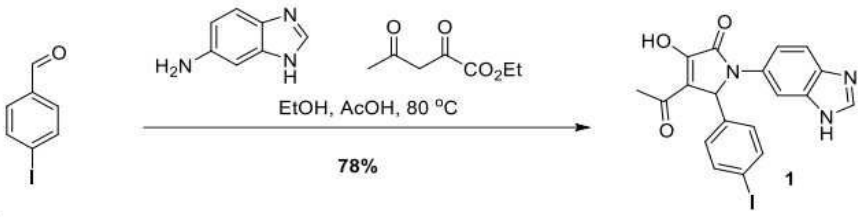
[3514] LCMS: RT = 0.699 min, m/z = 469.1 $(M+1)^+$.

[3515] 반응식 70



[3516]

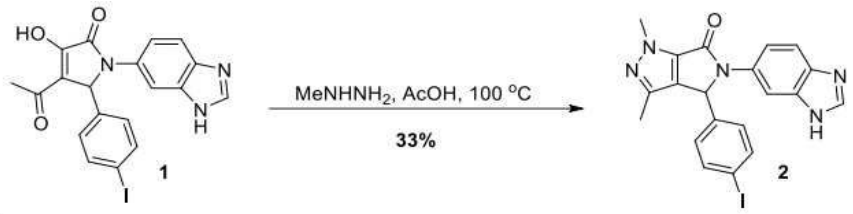
[3517] 합성 81-1



[3518]

[3519] 에탄올(10 mL) 및 아세트산(0.5 mL) 중 4-요오도벤즈알데하이드(1.74g, 7.52 mmol) 및 1H-벤조[d]이미다졸-6-아민(1.0 g, 1 eq.)의 용액을 80℃에서 20분 동안 가열하였다. 다음에, 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트(1.05 mL, 1 eq.)를 적가하고, 반응물을 추가로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 생성물 **1**을 여과하고 암녹색 고체(2.7g, 78%)로서 수집하였다.

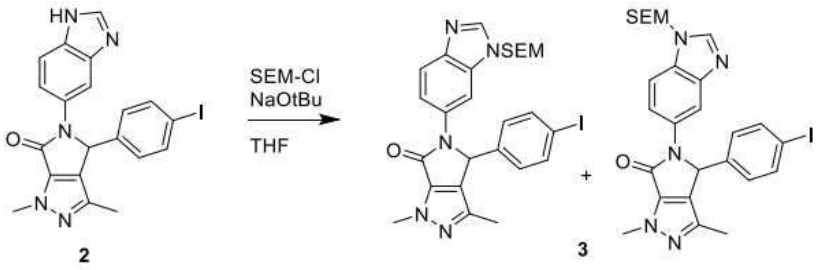
[3520] 합성 81-2



[3521]

[3522] 아세트산(10 mL) 중 **1**(2.7g, 5.88 mmol)의 용액에 메틸하이드라진(619 μL, 2 eq.)을 적가하였다. 반응물을 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 얼음 및 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 FCC로 정제하여 목적한 생성물을 황갈색 고체(900 mg, 33%)로서 수득하였다. 목적한 레지오이성체 **2**가 실리카 겔 크로마토그래피 상에서 5% MeOH/DCM 속에서 먼저 용출되었다.

[3523] 합성 81-3

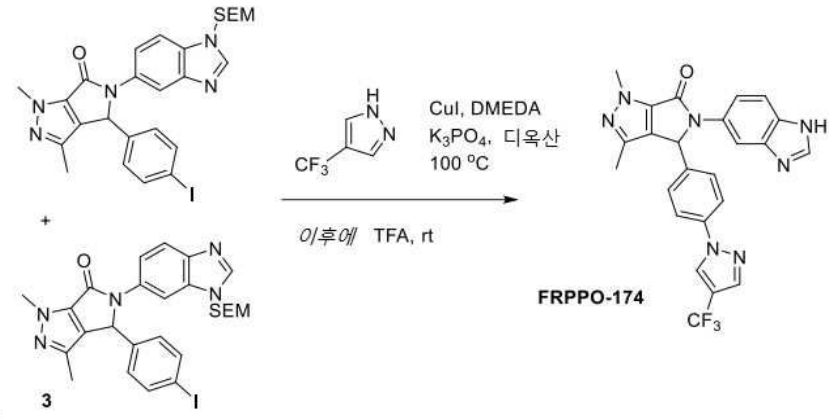


[3524]

[3525] THF(10 mL) 중 **2**(850 mg, 1.81 mmol)의 용액에 NaOtBu(209 mg, 1.2 eq.)에 이어서 SEMCl(385 μL, 1.2 eq.)을 가하였다. 반응물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 FCC로 정제하여 **3**을 황갈색 고체(900 mg, 83%)로서 수득하였다. 생성물을 N-SEM 레지오이성체의 혼합물로서 단리하였다.

[3526] 합성 81-4

[3527] (**FRPPO-174**)



[3528]

[3529] 디옥산 중 **3**(30 mg, 0.05 mmol), CuI(4.8 mg, 0.5 eq.), DMEDA(5.4 μL, 1 eq.), 4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(13.6 mg, 2.0 eq.) 및 K_3PO_4(32 mg, 3eq.)의 용액을 100℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 반응물을 TFA(1 mL) 속에 용해하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 Na_2CO_3로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 이어서 역상 LC로 정제하여 **FRPPO-174**를 회백식 고체(4.3 mg, 18%, 96.01% 순도)로서 수득하였다.

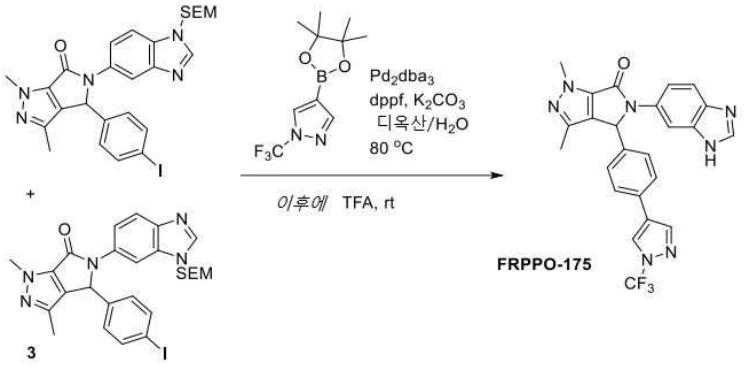
[3530] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 9.31 - 8.96 (m, 1H), 8.16 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.17 (m, 3H), 6.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

[3531] LC: **구배** 5% 내지 95% MeCN:H_2O (0.1% HCOOH), KromegaSil OSD-H, 7.21 min.

[3532] LRMS: $C_{24}H_{19}F_3N_7O$ 요구치: 478.160. 실측치: 478.174.

[3533] 합성 82-1

[3534] (**FRPPO-175**)

[3535] 

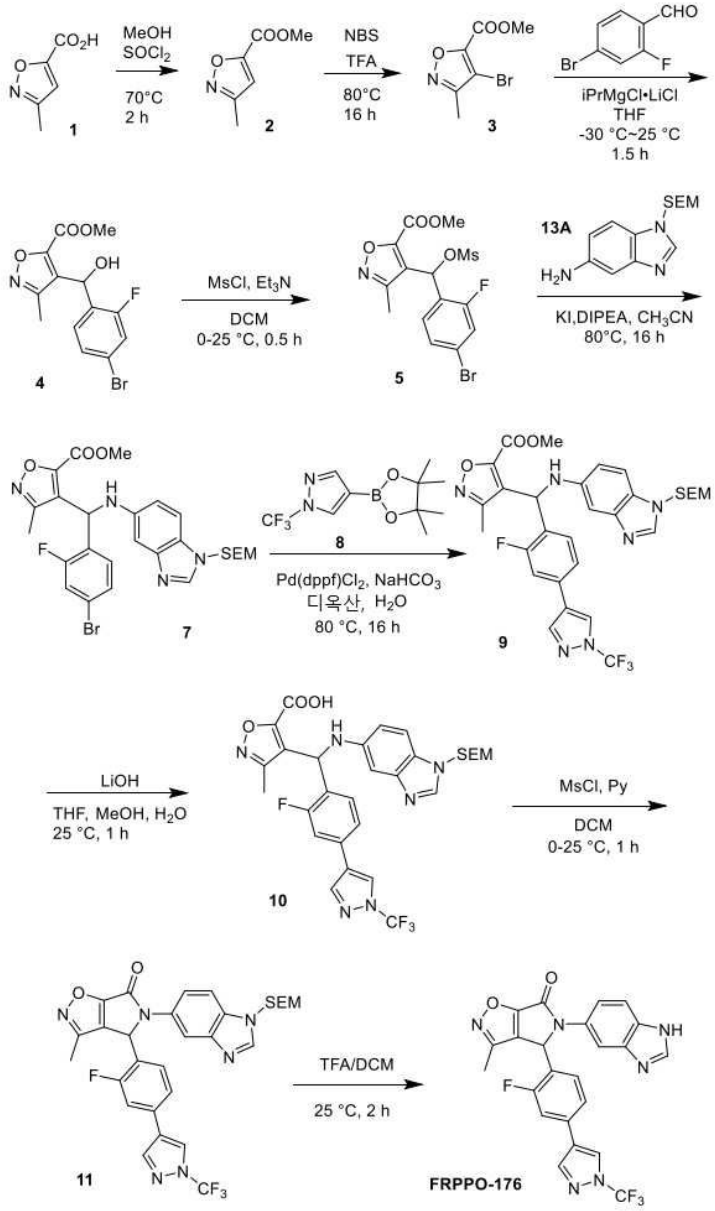
[3536] 신틸레이션 바이알(scintillation vial)에 **3**(30 mg, 0.05 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(26.2 mg, 2.0 eq.), Pd_2dba_3(11.4 mg, 0.25 eq.), dppf(13.9 mg, 0.5 eq.), 탄산칼륨(21 mg, 3.0 eq.), 디옥산(0.8 mL) 및 물(0.2 mL)을 충전시켰다. 반응물을 85℃로 5시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 TFA(1 mL) 속에 용해하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 이어서 역상 LC로 정제하여 **FRPPO-175**를 회백색 고체(4.9 mg, 21%, 95.29% 순도)로서 수득하였다.

[3537] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 10.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.44 (m, 4H), 7.41 - 7.04 (m, 3H), 6.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

[3538] LC: 구배 5% 내지 95% MeCN:H_2O (0.1% HCOOH), KromegaSil OSD-H, 7.70 min.

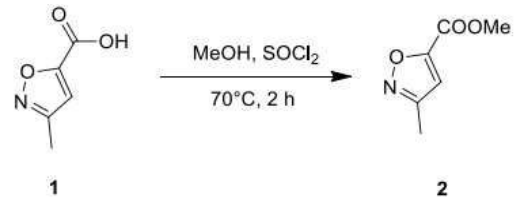
[3539] LRMS: $C_{24}H_{19}F_3N_7O$ 요구치: 478.160. 실측치: 478.009.

[3540] 반응식 71



[3541]

[3542] 합성 83-1

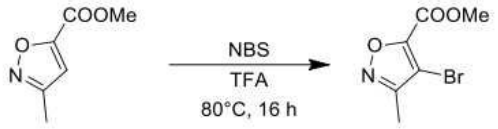


[3543]

[3544] MeOH(30 mL) 중 화합물 **1**(5 g, 39.34 mmol, 1 eq)의 혼합물에 $SOCl_2$(5.62 g, 47.21 mmol, 3.42 mL, 1.2 eq)를 서서히 가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(디클로로메탄:메탄올=10:1)은 3-메틸이속사졸-5-카복실산이 소비되었음을 나타내었고 하나의 점이 검출되었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 화합물 **2**(5.45 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3545] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.16 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

[3546] 합성 83-2

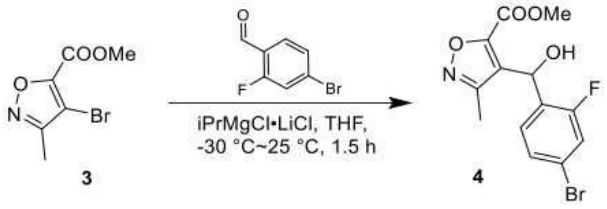


2 3

[3547]

[3548] TFA(100 mL) 중 화합물 **2**(10 g, 70.86 mmol, 1 eq)의 혼합물에 NBS(15.13 g, 85.03 mmol, 1.2 eq)를 25℃에서 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)는 메틸 3-메틸이속사졸-5-카복실레이트가 소비되었음을 나타내었고 하나의 새로운 점이 검출되었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 EtOAc(300 mL)로 희석시키고, 포화된 $NaHCO_3$ 수용액(100 mL) 및 염수(50 ml*2)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 여액을 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1, 5:1)로 정제하여 화합물 **3**(13.3 g, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3549] 합성 83-3



3 4

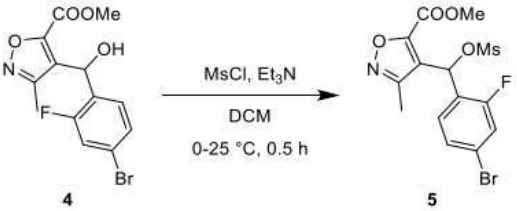
[3550]

[3551] THF(100 mL) 중 화합물 **3**(12.3 g, 55.90 mmol, 1 eq)의 혼합물에 i-PrMgCl-LiCl(1.3 M, 51.60 mL, 1.2 eq)을 -30℃에서 N_2 하에 서서히 가하였다. 혼합물을 -30℃에서 15분 동안 교반한 다음, 4-브로모-2-플루오로-벤즈알데하이드(11.35 g, 55.90 mmol, 1 eq)를 가하고 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)는 메틸 4-요오도-3-메틸-이속사졸-5-카복실레이트가 소비되었음을 나타내었고 하나의 새로운 점이 검출되었다. 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl(200 mL)로 퀀칭시켰다. 수득되는 용액을 EtOAc(200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(100 ml*2)로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 10:1)로 용출시킨 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로로 정제하여 화합물 **4**(6.8 g, 34.4% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3552] ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.8, 9.9 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[3553] LCMS: RT = 0.917 min, m/z = 344.0 $(M+1)^+$.

[3554] 합성 83-4

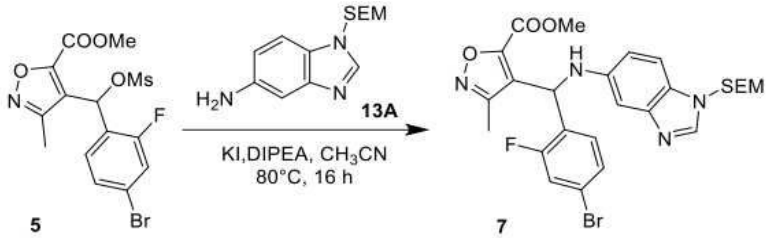


4 5

[3555]

[3556] DCM(10 mL) 중 화합물 **4**(1 g, 2.91 mmol, 1 eq)의 용액에 TEA(882.12 mg, 8.72 mmol, 1.21 mL, 3 eq) 및 MsCl(399.44 mg, 3.49 mmol, 269.89 μL, 1.2 eq)을 0℃에서 가하고, 혼합물을 25℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(20 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(50 ml*2)로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 잔사를 진공 하에 농축시켜 화합물 **5**(1.3 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3557] 합성 83-5

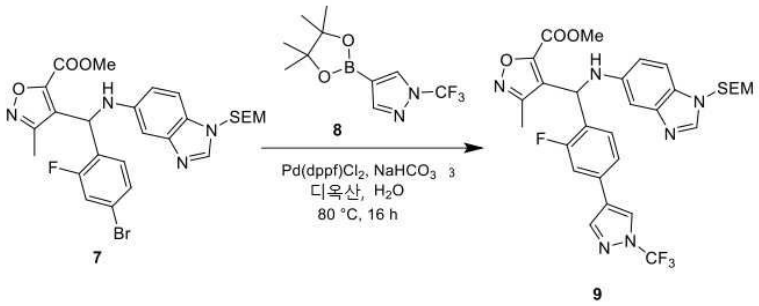


[3558]

[3559] CH3CN(5 mL) 중 화합물 **5**(1.3 g, 3.08 mmol, 1 eq) 및 화합물 **13A**(반응식 68 및 합성 79-2)(892.13 mg, 3.39 mmol, 1.1 eq)의 혼합물에 KI(51.11 mg, 307.89 μmol, 0.1 eq) 및 DIEA(795.84 mg, 6.16 mmol, 1.07 mL, 2 eq)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1 내지 1:1)로 용출시킨 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **7**(530 mg, 29% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3560] LCMS: RT = 0.928 min, m/z = 589.1 $(M+1)^+$.

[3561] 합성 83-6

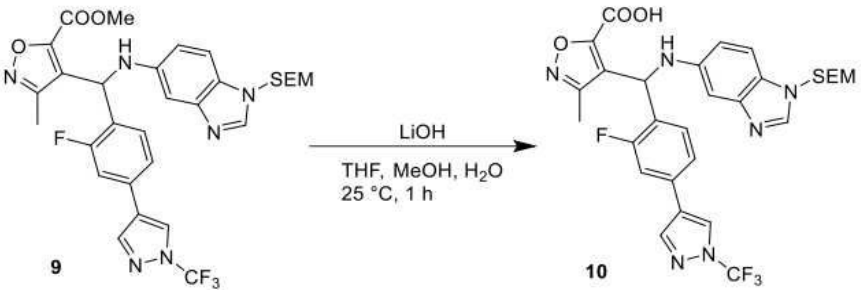


[3562]

[3563] 디옥산(5 mL) 및 물(1 mL) 중 화합물 **7**(530 mg, 899.03 μmol, 1 eq) 및 화합물 **8**(235.58 mg, 899.03 μmol, 1 eq)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(65.78 mg, 89.90 μmol, 0.1 eq) 및 $NaHCO_3$(151.05 mg, 1.80 mmol, 69.93 μL, 2 eq)를 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석시키고, 염수(10 mL*2)로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(300-400 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1 내지 1:1)로 정제하여 화합물 **9**(250 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다. (생성물 속에 화합물 7이 함유되었고, 화합물 7 및 화합물 9는 LCMS 내 동일한 피크 내에 존재하였다).

[3564] LCMS: RT = 0.849 min, m/z = 645.3 $(M+1)^+$.

[3565] 합성 83-7



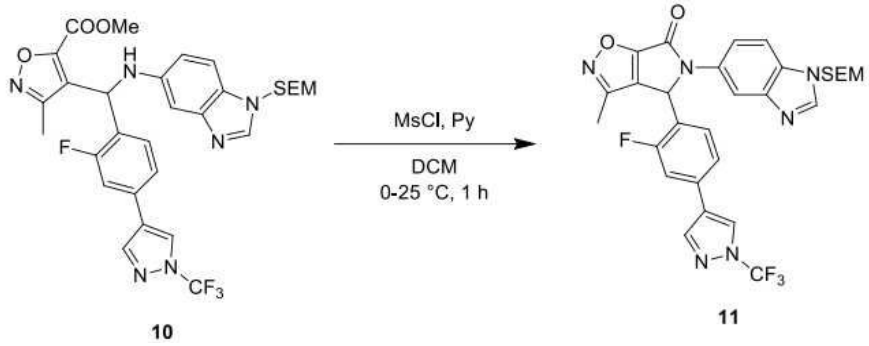
[3566]

[3567] THF(4 mL), H_2O(1 mL) 및 MeOH(2 mL) 중 화합물 **9**(230 mg, 356.76 μmol, 1 eq)의 용액에 LiOH(42.72 mg, 1.78 mmol, 5 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 pH=5로 조절하고 EtOAc(30 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에

농축시켜 잔사를 수득하고 화합물 **10**(190 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3568] LCMS: RT = 0.816 min, m/z = 631.1 $(M+1)^+$.

[3569] 합성 83-8

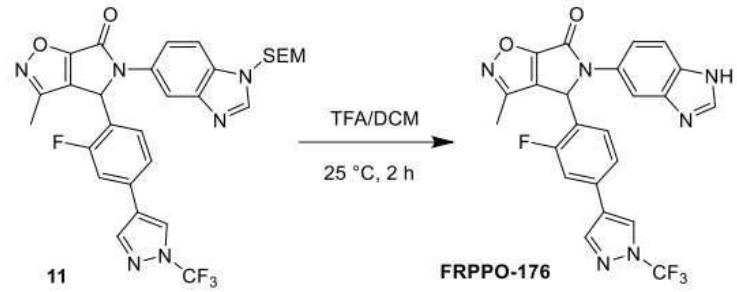
[3570] 

[3571] DCM(5 mL) 중 화합물 **10**(190 mg, 301.27 μmol, 1 **eq**)의 용액에 Py(47.66 mg, 602.54 μmol, 48.63 μL, 2 eq) 및 MsCl(51.77 mg, 451.90 μmol, 34.98 μL, 1.5 eq)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O로 퀀칭시키고 DCM(20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1, R_f = 0.14)로 정제하여 화합물 **11**(30 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3572] LCMS: RT = 0.963 min, m/z = 613.4 $(M+1)^+$.

[3573] 합성 83-9

[3574] (**FRPPO-176**)

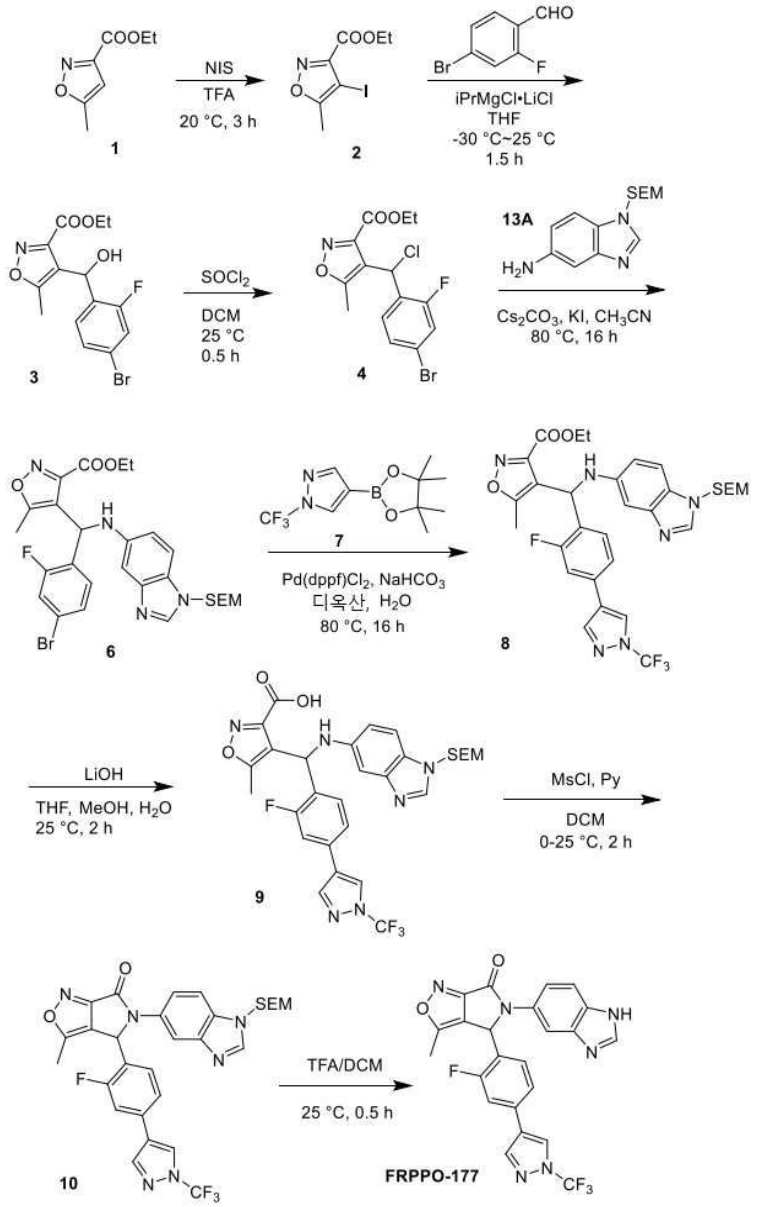
[3575] 

[3576] DCM(0.5 mL) 중 화합물 **11**(20 mg, 32.65 μmol, 1 **eq**)의 용액에 TFA(770.00 mg, 0.5 mL)를 가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **11**이 소비되었음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 피크가 검출되었다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm;이동 상: [물 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 24%-54%, 8 min)로 정제하였다. 합한 분획을 동결건조시켜 **FRPPO-176**(2.8 mg, 100% 순도)을 수득하였다.

[3577] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ = 10.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 6.46 (br s, 1H), 2.18 (s, 3H).

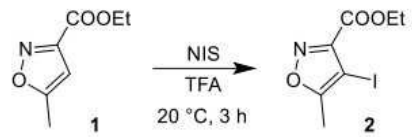
[3578] LCMS: RT = 0.734 min, m/z = 483.0 $(M+1)^+$.

[3579] 반응식 72



[3580]

[3581] 합성 84-1

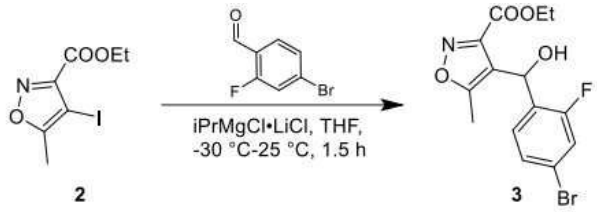


[3582]

[3583] TFA(30 mL) 중 에틸 5-메틸이속사졸-3-카복실레이트 **1**(3 g, 19.34 mmol, 1 eq)의 혼합물에 NIS(4.79 g, 21.27 mmol, 1.1 eq)를 20℃에서 N_2 하에 한번에 가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)는 에틸 5-메틸이속사졸-3-카복실레이트가 남아있지 않음을 나타내었고 하나의 주요한 점이 검출되었다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 잔사를 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석시키고, 유기 층을 포화된 $NaHCO_3$ 수용ㅇㄱ(50 mL*2), 포화된 $NaHCO_3$ 수용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 여액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 50:1, 30:1)로 정제하여 화합물 **2**(4.6 g, 16.37 mmol, 84.65% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

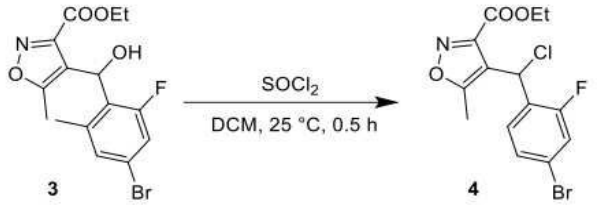
[3584] ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.47 (q, **J** = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.44 (t, **J** = 7.2 Hz, 3H).

[3585] 합성 84-2

[3586] 

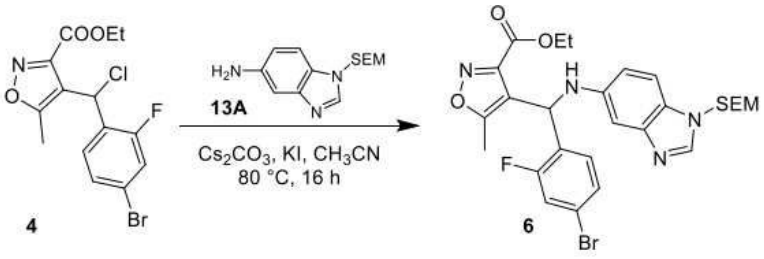
[3587] THF(30 mL) 중 화합물 **2**(2.1 g, 7.47 mmol, 1 eq)의 혼합물에 i-PrMgCl-LiCl(1.3 M, 6.90 mL, 1.2 eq)을 -30℃에서 N_2 하에 서서히 가하였다. 혼합물을 -30℃에서 15분 동안 교반한 다음, 4-브로모-2-플루오로-벤즈알데하이드(1.52 g, 7.47 mmol, 1 eq)를 가하고 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)는 에틸 4-요오도-3-메톡시-2-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)-3,4-디하이드로피라졸-5-카복실레이트가 소비되었음을 나타내었고 2개의 새로운 점이 검출되었다. 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl(20 mL)로 퀀칭시켰다. 수득되는 용액을 EtOAc(50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카 겔(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 5:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **화합물 3**(1.25 g, 3.49 mmol, 46.71% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3588] 합성 84-3

[3589] 

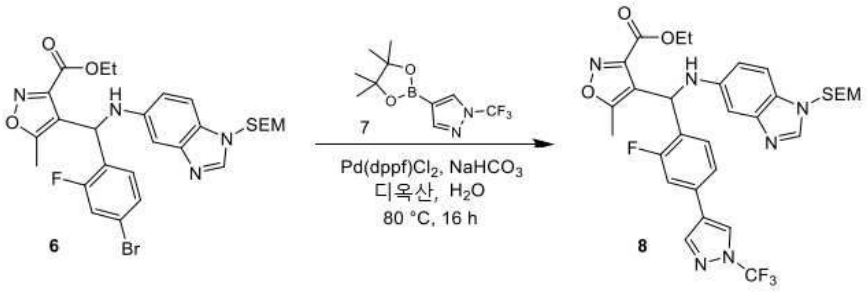
[3590] DCM(10 mL) 중 화합물 **3**(500 mg, 1.40 mmol, 1 eq)의 혼합물에 Py(331.28 mg, 4.19 mmol, 338.04 μL, 3 eq)에 이어서, $SOCl_2$(498.26 mg, 4.19 mmol, 303.81 μL, 3 eq)를 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 모니터링하였고, 화합물 3이 소비되었고, 주요한 새로운 점이 관찰되었다. 반응 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고, 유기 층을 물(20 mL)로 세척한 다음, 포화된 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL * 2)으로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 여액을 진공 하에 농축시켜 화합물 **4**(520 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[3591] 합성 84-4

[3592] 

[3593] 아세토니트릴(10 mL) 중 화합물 **4**(0.52 g, 1.38 mmol, 1 eq)(조 물질) 및 화합물 **13A**(반응식 68 및 합성 79-2)(363.71 mg, 1.38 mmol, 1 eq)의 혼합물에 KI(22.92 mg, 138.08 μmol, 0.1 eq), DIPEA(356.91 mg, 2.76 mmol, 481.01 μL, 2 eq)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(에틸 아세테이트:메탄올 = 30:1)는 화합물 **4**가 소비되었음을 나타내었고 하나의 새로운 점이 검출되었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1 내지 1:1)로 정제하여 화합물 **6**(620 mg, 1.03 mmol, 74.40% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3594] 합성 84-5

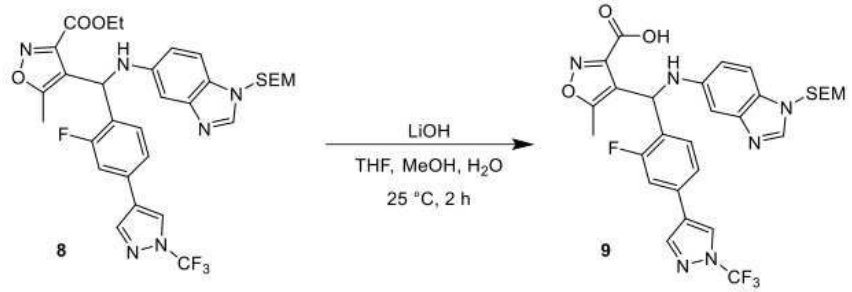


[3595]

[3596] 디옥산(6 mL) 및 H_2O(1.5 mL) 중 화합물 **6**(300 mg, 497.06 μmol, 1 eq) 및 화합물 **7**(130.25 mg, 497.06 μmol, 1 eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(36.37 mg, 49.71 μmol, 0.1 eq) 및 $NaHCO_3$(83.52 mg, 994.11 μmol, 38.66 μL, 2 eq)를 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(15 mL*2)로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 1:1)로 용출시킨 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **8**(220 mg, 333.98 μmol, 67.19% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3597] LCMS: RT = 0.881 min, m/z = 659.1 $(M+1)^+$.

[3598] 합성 84-6

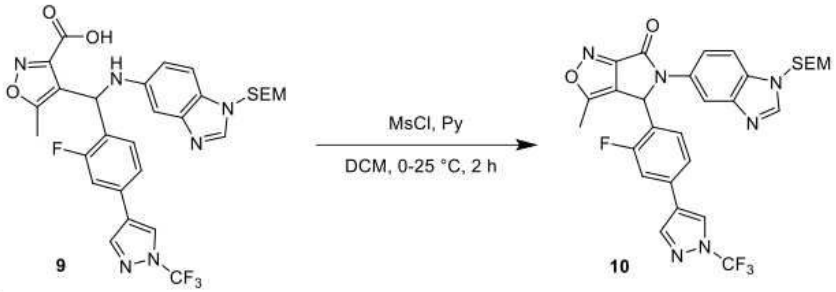


[3599]

[3600] THF(4 mL), MeOH(2 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 화합물 **8**(210 mg, 318.80 μmol, 1 eq)의 용액에 LiOH(38.17 mg, 1.59 mmol, 5 eq)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl 수용액을 사용하여 pH=5로 조절하고 EtOAc(30 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 화합물 **9**(190 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3601] LCMS: RT = 0.883 min, m/z = 631.1 $(M+1)^+$.

[3602] 합성 84-7



[3603]

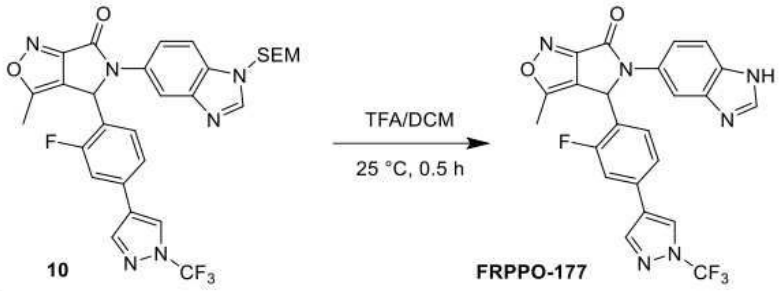
[3604] DCM(5 mL) 중 화합물 **9**(190 mg, 301.27 μmol, 1 eq)의 용액에 MsCl(51.77 mg, 451.90 μmol, 34.98 μL, 1.5 eq) 및 Py(47.66 mg, 602.54 μmol, 48.63 μL, 2 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 **9**가 남아있음을 나타내었고 목적한 질량을 지닌 하나의 피크가 검출되었다.

MsCl(51.77 mg, 451.90 μmol, 34.98 μL, 1.5 eq) 및 Py(47.66 mg, 602.54 μmol, 48.63 μL, 2 eq)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O로 퀀칭시키고 DCM(20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 잔사를 제조-TLC(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)로 정제하여 화합물 **10**(30 mg, 48.97 μmol, 16.25% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3605] LCMS: RT = 0.883 min, m/z = 613.2 $(M+1)^+$.

[3606] 합성 84-8

[3607] (**FRPPO-177**)

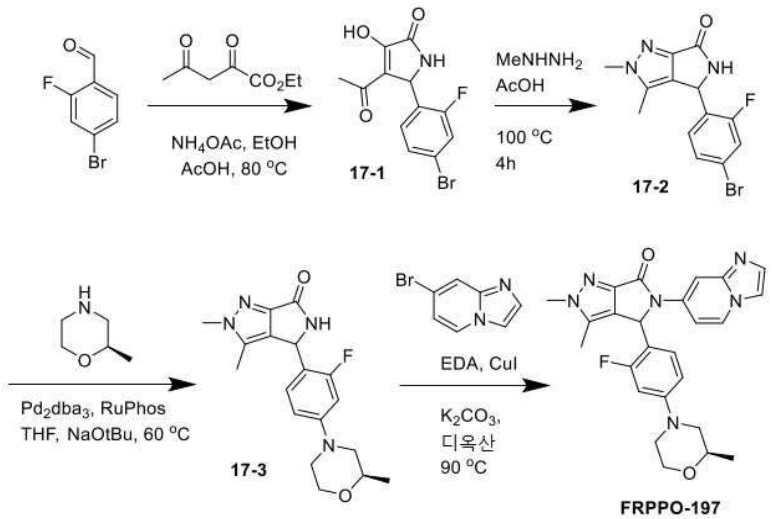
[3608] 

[3609] DCM(1 mL) 중 화합물 **10**(30 mg, 48.97 μmol, 1 eq)의 용액에 TFA(1 mL)를 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 제조-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm*5 μm; 이동 상: [물 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 25%-55%, 9min)로 정제한 후 동결건조시켰다. **FRPPO-177**(9.89 mg, 19.07 μmol, 38.94% 수율, 93% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

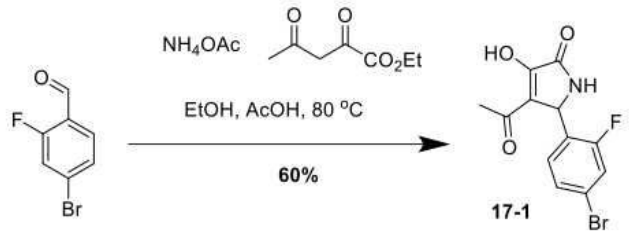
[3610] ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 14.47 - 14.28 (brs, 1H), 9.72 - 9.41 (brs, 1H), 8.18 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H).

[3611] LCMS: RT = 0.739 min, m/z = 483.0 $(M+1)^+$.

[3612] 반응식 73

[3613] 

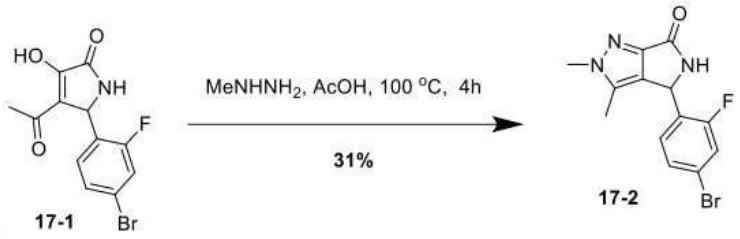
[3614] 합성 85-1



[3615]

[3616] 에탄올(20 mL) 및 아세트산(0.5 mL) 중 2-플루오로-4-브로모벤즈알데하이드(2.03 g, 10 mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트(1.0 eq.)를 가하고 반응물을 80℃로 30분 동안 가열하였다. 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트(1.40 mL, 1.0 eq.)를 적가하고 반응물을 추가로 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 여과하여 **17-1**을 갈색 고체(1.88g, 60%)로서 수득하였다.

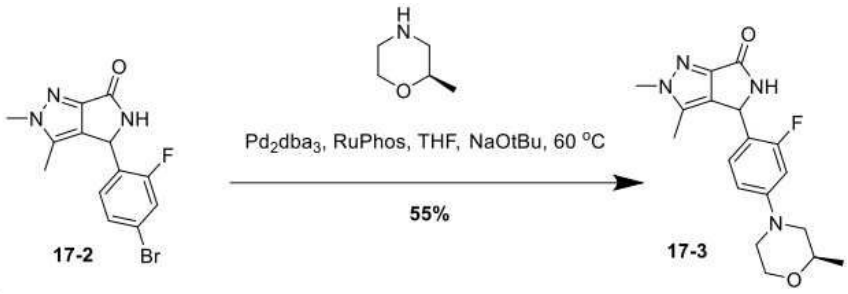
[3617] 합성 85-2



[3618]

[3619] 아세트산(15 mL) 중 **17-1**(1.095g, 3.5 mmol)의 용액에 메틸하이드라진(2.0 eq.)을 가하였다. 반응물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 FCC로 정제하여 **17-2**를 갈색 고체(350 mg, 26%)로서 수득하였다. 목적한 레지오이성체를 5% MeOH/DCM이 들어있는 FCC 속에서 먼저 용출하였다.

[3620] 합성 85-3

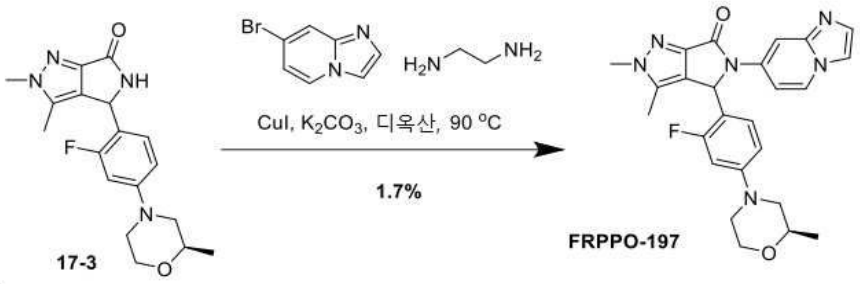


[3621]

[3622] THF(1 mL) 중 **17-2**(32 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 RuPhos(0.5 eq), Pd_2dba_3(0.25 eq), 나트륨 3급-부톡사이드(2 eq) 및 (*R*)-2-메틸모르폴린(3 eq)을 가하였다. 반응물을 65℃에서 6시간 동안 유지시켰다. 반응물을 포화된 NH_4Cl로 퀀칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물 FCC로 정제하여 **17-3**을 백색 고체(19 mg, 55%)로서 수득하였다.

[3623] 합성 85-4

[3624] (FRPPO-197)



[3625]

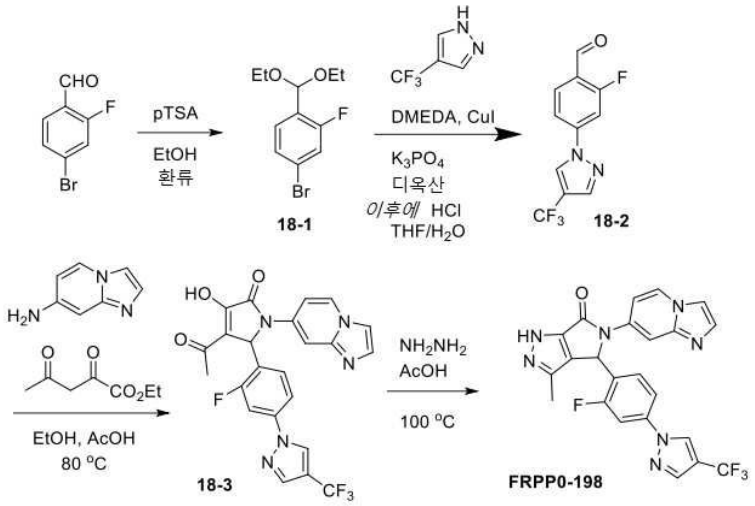
[3626] 1,4-디옥산(2.5 mL) 중 **17-3**(112 mg, 0.326 mmol),7-브로모인다조[1,2-a]피리딘(128 mg, 2.0 eq.), CuI(310 mg, 5.0 eq.), 에틸렌디아민(0.2 mL, 10.0 eq.) 및 탄산칼륨(135 mg, 3.0 eq.)의 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 제조 박층 크로마토그래피로 정제한 다음, Et_2O/헥산 속에서 연마하여 **FRPPO-197**을 백색 고체(3.0 mg, 1.7%, 97.72% 순도)로서 수득하였다.

[3627] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.60 (td, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 36.4, 12.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[3628] LC: 구배 5% to 95% MeCN:H_2O (0.1% HCOOH), KromegaSil OSD-H, 5.772 min.

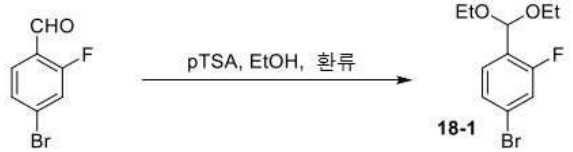
[3629] LRMS: $C_{25}H_{27}F_1N_6O_2$ 요구치: 461.210. 실측치: 460.985.

[3630] 반응식 74



[3631]

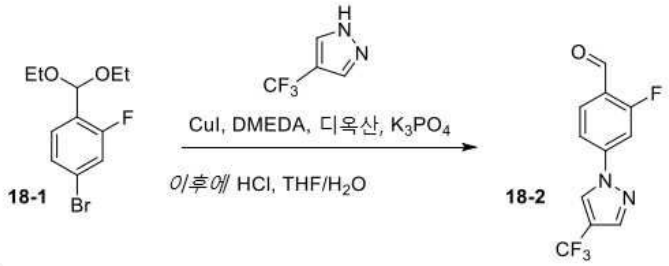
[3632] 합성 86-1



[3633]

[3634] EtOH(10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤즈알데하이드(2.03g, 10 mmol)의 용액에 pTSA(190 mg, 0.1 eq.)를 가하고 반응물을 밤새 환류시켰다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 **18-1**을 황색 오일(1.98 g, 7.15 mmol, 72%)로서 수득하였다.

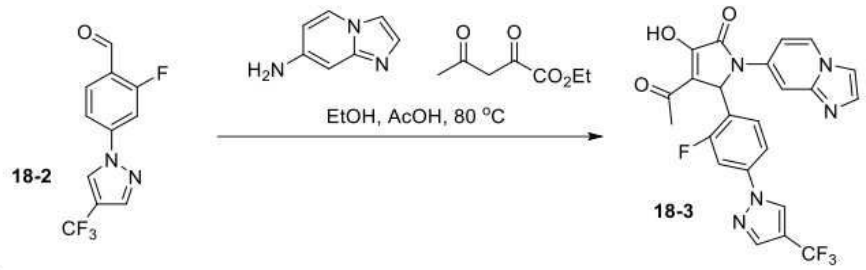
[3635] 합성 86-2



[3636]

[3637] 바이알을 **18-1**(554 mg, 2 mmol), CuI(380 mg, 1eq.), DMEDA(353 mg, 2 eq.), K_3PO_4(1.70g, 4 eq.) 및 디옥산(5 mL)으로 충전시켰다. 반응물을 N_2로 환류시키고 100℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 반응물을 THF(5 mL) 및 1M HCl(5 mL) 속에 현탁시키고 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 FCC로 정제하여 **18-2**를 황색 고체, 317 mg, 1.23 mmol, 61%로서 수득하였다.

[3638] 합성 86-3

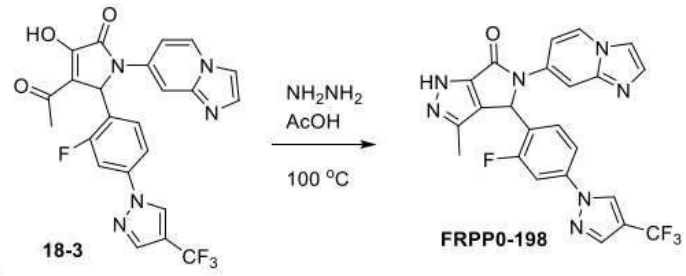


[3639]

[3640] EtOH/AcOH(10:1, 5 mL) 중 **18-2**(300mg, 1.16 mmol)의 용액에 이미다조[1,2-a]피리딘-7-아민(155 mg, 1 eq.)을 가하고 반응물을 80℃로 1시간 동안 가열하였다. 다음에, 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트(184 mg, 1 eq.)를 가하고 반응물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 조 생성물을 여과로 수집하여 **18-3**을 적색 고체, 142 mg, 0.29 mmol, 25%로서 수득하였다.

[3641] 합성 86-4

[3642] (**FRPP0-198**)



[3643]

[3644] AcOH(2 mL) 중 **18-3**(60 mg, 0.124 mmol)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(2 eq.)를 가하고 반응물을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화된 $NaHCO_3$ 내로 서서히 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 FCC에 이어서 제조 역상 HPLC로 정제하여 **FRPP0-198**을 황갈색 고체, 1.6 mg, 0.0033 mmol, 2.7%, 97.53% 순도로서 수득하였다.

[3645] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.54 - 8.42 (m, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).

[3646] LC: 구배 5% 내지 95% MeCN:H_2O (0.1% HCOOH), KromegaSil OSD-H, 6.405 min.

[3647] LRMS: $C_{23}H_{16}F_4N_7O_1$ 요구치: 482.135. 실측치: 481.982.

[3648] 생물학적 방법 및 데이타

[3649] 초기에, isoQC 억제 활성을 형광성-기반 검정(하기 검정 1)에서 단일 농도로 측정하였다. 억제 활성을 보다 정량적으로 확립하기 위하여, IC_{50} 값을 질량-분광법-기반 검정을 사용하여 수득하였으며 여기서 isoQC 또는 QC 중 어느 하나에 의한 피로글루타밀화를 측정하였다(각각 하기 검정 2 및 4). 대안적으로 isoQC 또는 QC에 대한 IC_{50} 값을 형광성-기반 검정(각각 하기 검정 3 및 5)를 사용하여 수득하였다. 최종적으로, 세포-기반 검정을 배치하여 isoQC 의존적인 피로글루타밀화된 CD47에 특이적으로 결합하는 항체 뿐만 아니라 피로글루타밀화 상태와는 독립적으로 CD47에 결합하는 항체의 조합을 사용하여 화합물의 잠재능을 측정함으로써, CD47 자체의 의도하지 않은 하향조절(downregulation)을 제어하였다(하기 검정 6).

[3650] 벡터 생성

[3651] LentiCRISPRv2 벡터(Genscript)를 PacI 및 EcoRI 제한 효소(NEB)로 1시간 동안 37℃(New England Biolabs)에서 CutSmart 완충액(NEB) 속에서 절단하고 골격을 겔로부터 Qiaquick 겔 추출 키트(Gel Extraction Kit)(Qiagen)를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 단리하였다.

[3652] 합성 DNA 단편(서열 번호: 1)을 NEBuilder HiFi DNA Assembly Master Mix(New England Biolabs)를 사용하여 GIBSON 조립을 30분 동안 50℃에서 보증하여 삽입하고 엔듀라(Endura) 세균(Lucigen) 내로 삽입하여 pSCNC-LentiCRISPR을 수득하였다.

[3653] 서열 번호: 1

```
CAGGGACAGC  AGAGATCCAG  TTTGGTTAAT  TAAGGTACCG  AGGGCCTATT
TCCCATGATT  CCTTCATATT  TGCATATACG  ATACAAGGCT  GTTAGAGAGA
TAATTAGAAT  TAATTTGACT  GTAAACACAA  AGATATTAGT  ACAAAATACG
TGACGTAGAA  AGTAATAATT  TCTTGGGTAG  TTTGCAGTTT  TAAAATTATG
TTTTAAAATG  GACTATCATA  TGCTTACCGT  AACTTGAAAG  TATTTCGATT
TCTTGGCTTT  ATATATCTTG  TGGAAAGGAC  GAAACACCGG  AGACGGATTA
ATTAAACCGT  CTCAGTTTAA  GAGCTAGAAA  TAGCAAGTTT  AAATAAGGCT
AGTCCGTTAT  CAACTTGAAA  AAGTGGCACC  GAGTCGGTGC  TTTTTTGAAT
TCGCTAGCTA  GGTCTTGAAA  GGAGTGG  (IDTDNA)
```

[3654]

[3655] 후속적으로, BsmBI(New England Biolabs) 분해된 pSCNC-LentiCRISPR(완충액 3.1(NEB) 중 55℃에서 1시간)을 겔로부터 Qiaquick Gel Extraction Kit(Qiagen)를 사용하여 단리하고 QPCTL(서열 번호: 2) 또는 CD47(서열 번호: 3)을 표적화하는 gRNA를 30분 GIBSON 조립을 50℃에서 NEBuilder HiFi DNA Assembly Master Mix(New England Biolabs)를 사용하여 클로닝(cloning)한 다음 엔두라(Endura) 세포 내로 후속적으로 형질전환하여 pSCNC-LentiCRISPR-QPCTL 및 pSCNC-LentiCRISPR-CD47을 각각 수득하였다.

[3656] 서열 번호: 2

```
TATCTTGTGG  AAAGGACGAA  ACACCGCGGG  GAGGCTTCCG  ATCAATGTTT
AAGAGCTAGA  AATAGCAAGT  TTAAA
```

[3657]

[3658] 서열 번호: 3

```
TATCTTGTGG  AAAGGACGAA  ACACCGCTAC  TGAAGTATAC  GTAAAGGTTT
AAGAGCTAGA  AATAGCAAGT  TTAAA
```

[3659]

[3660] 총 CD47/pE-CD47 이중 염색(dual staining)

[3661] 세포를 4분 동안 1500 rpm에서 회전시키고 PBS/0.5% BSA로 1회 세척하였다. 세포를 다시 회전시키고 상층액을 제거하고 100 uL의 항체 염색 용액(PBS/0.5% BSA/0.1 μg/mL DAPI(4',6-디아미디노-2-페닐인돌, ThermoFisher Scientific) 및 이의 피로글루타밀화 상태와 상관없이 전체 CD47을 인식하는, 1:500 FITC-접합된 항-사람 CD47

클론 2D3, 및 피로글루타밀화된 CD47을 특이적으로 검출하는 1:500 Alexa647-접합된 항-사람 CD47 클론 CC2C6의 혼합물을 2시간 동안 4℃에서 항온처리하였다. 다음에, 세포를 회전시키고 2 x 150 μL의 PBS/0.5% BSA로 2회 세척하여 결합하지 않은 항체를 제거하였다. 세포를 다시 회전시키고 300 μL의 FACS 완충액에 넣은 후 Celesta FACS 머신(machine)(BD Biosciences)에서 분석하였다.

[3662] QPCTL 및 CD47 녹아웃(knockout) 세포의 생성

[3663] KBM7 세포(Kotecki *et al.*, 1999)를, pSCNC-LentiCRISPR-QPCTL 또는 pSCNC-LentiCRISPR-CD47을 HEK-293T 세포내로 표준 프로토콜에 따라서 형질감염시켜 생산한 렌티바이러스로 감염시켰다. 24시간 항온처리한 후, 세포를 푸로마이신(Invivogen, 1 μg/mL)을 사용하여 48시간 동안 선택하였다. 세포를 총 CD47 및 pE-CD47에 대해 염색하고 FACSAria III 및 FACS Diva 소프트웨어(BD Biosciences)를 사용하여 QPCTL 녹아웃(k.o.) 세포를 pE-CD47에 대해 음성인 것으로 분류하고, CD47 녹 아웃 세포를 총 CD47에 대해 음성으로 분류하였다.

[3664] 재조합 isoQC 생산

[3665] 사람 isoQC의 효소적으로 활성인 영역(Golgi luminal)(S53-L382; 참고: 예컨대, Huang *et al.*, 2011)인 골지 발광체(Golgi luminal)를 이. 콜라이(E. coli) 내에서 pET41(+) 벡터 내 N-말단적으로 GST-엔테로키나제 및 C-말단적으로 6xHis 태그된 작제물(tagged construct)을 발현시키고 후속적으로 탈론 비드(talon bead) 및 GST 비드를 사용하여 정제하고 추가로 25 mM 트리스 pH 8.0/150 mM NaCl/1 mM TCEP 속에서 최종의 제형으로 추가로 정제하였다. 동시에 클로닝, 발현, 및 정제된 효소적 사멸 변이체(enzymatic dead variant)내 피로글루타밀화 활성의 부재는 피로글루타밀화 활성을 임의의 내인적으로 나타내는 정제 전략 단리체(purification strategy isolate)를 배제하였다.

[3666] 검정 1 - isoQC 억제 - 형광성 효소 검정

[3667] 피로글루타밀화는 글루타민-4-아미노-7-메틸코우마린(H-Gln-AMC, Bachem)의, 형광성으로 검출될 수 있는 유리된 AMC를 방출하는, 후속적으로 피로글루타밀아미노펩티다제(pGAPase, Qiagen)에 대한 특이적인 기질인, 피로글루타밀-AMC로의 전환에 의해 측정되었다. 전형적인 억제 검정을 위해, 15 μL의 20μM h-Gln-AMC(25 mM HEPES 속에 50 mM 트리스-HCl pH 8.0을 사용하여 용해시킨 40 mM 스톡(stock)으로부터 희석시킴)를 빙상에서 96-웰 플레이트(well plate) 내로 피펫팅(pipetting)하였다. 다음에, 7.5 μL의 1μM 시험 화합물(DMSO 속에 50 mM 트리스-HCl을 사용하여 10 mM 스톡으로부터 희석시킴)을 가하였다. 최종적으로, 7.5 μL, 3 ng/μL의 재조합 isoQC 효소를 가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 37℃에서 항온처리하였다. 이후에, 98℃에서 5분 항온처리를 수행하여 isoQC 효소를 변성시키고 반응을 중지하였다.

[3668] 형성된 피로글루타밀-AMC의 양을 검출하기 위하여, 96-웰 플레이트를 10 mM 디티오트레이톨(DTT)을 함유하는 50 mM 트리스-HCl pH 8.0 속에 희석시킨 25 μL 0.125 U/mL pGAPase 효소를 사용하여 제조하였다. 25 μL의 피로글루타밀화 반응 혼합물을 빙상에 있는 동안 pGAPase 용액을 함유하는 플레이트로 이전시켰다. 이전되면, 플레이트를 Spectramax ID3 형광성 플레이트-판독기로 이동하여 모니터링하고 온도를 37℃에서 유지시키면서 20분의 기간에 걸쳐 380 nm 여기/450 nm 방출에서 최대 형광성을 기록하였다.

[3669] 검정 동안 1%를 초과하지 않는 DMSO 농도 및 활성을 동일한 양의 DMSO 만을 함유하고 시험 화합물을 함유하지 않는 대조군과 비교하였다. 대조군은 H-Gln-AMC 대신에 피로글루타밀화된-AMC(Bachem, DMSO 중 10 mM에서 용해시킴)를 함유함에 따라 pGAPase 억제에 대하여 제어하였지만 시험한 시험 화합물은 이러한 활성을 나타내지 않았다. 시험 화합물을 배경 교정된 신호(background corrected signal)의 <40%가 DMSO 대조군과 비교하여 측정되었을 때 활성인 것으로 기록하였다.

[3670] 검정 2 - isoQC 잠재능 - 질량 분광법-기반한 효소 잠재능 검정

[3671] 시험 화합물의 EC_{50}을, 시험 화합물의 11-점 2배 희석물을 20 μL의 용적으로 7.5 nM isoQC 및 10 μM H-Gln-AMC의 존재하에서 검정 완충액으로서 50 mM 트리스-HCl pH 8.0을 사용하여 실온에서 2시간 동안 항온처리함으로써 측정한 후 2 용적의 메탄올을 가하여 반응을 중지시켰다. 당해 반응의 기질 및 생성물 둘 다를 AB Sciex API 4000 삼중 4극자 질량 분광기(triple quadrupole mass spectrometer)에 커플링된 Agilent RapidFire 미세유동성 고체상 샘플 추출 시스템(microfluidic solid phase sample extraction system)을 음성 이온 방식으로 각각 301.9 및 284.9의 m/z에서 사용하여 판독하였다. 실제 판독물을 P/(S + P)로 정의하였고, 여기서 P는 생성물 신호 면적(area)이고 S는 기질 신호 면적이다. EC_{50}을 4개의 매개변수 S자형 모델 핏팅(four parameter sigmoidal model fitting)으로 계산하였다.

[3672] 검정 3 - isoQC 잠재능 - 형광성 효소 검정

[3673] 구체적으로 당해 검정을 위해, isoQC 생산을 일반적인 방법에 기술된 바와 약간 상이하게 수행하였다: 사람 isoQC(S53-L382; 참고: 예컨대, Huang et al., 2011)의 효소적으로 활성인 영역인, 골지 발광체를 이. 콜라이 내에서 pET41(+) 벡터내 N-말단적으로 GST 엔테로키나제 및 C-말단적으로 6xHis 태그된 작제물을 발현시키고, Ni-NTA IMAC를 사용하여 후속적으로 정제함으로써 수득하였다. 엔테로키나제 분해에 이어서, 다른 Ni-NTA IMAC 정제, Superdex75 기반 크기 배제 및 최종적으로 10 kDa 분자량 컷오프(molecular weight cutoff)를 사용한 회전 농축을 수행하였다. 최종적인 단백질을 50 mM 트리스-HCl, 150 mM NaCl, 50% 글리세롤, pH 7.8 속에서 제형화하였다.

[3674] 피로글루타밀화를, 글루타민-4-아미노-7-메틸코우마린(H-Gln-AMC, Bachem)을 형광성으로 검출될 수 있는 유리된 AMC를 방출하는, 후속적으로 피로글루타밀아미노펩티아제(pGAPase, Qiagen)에 대해 특이적인 기질인, 글루타밀-AMC로 전환시켜 측정하였다. 대표적인 억제 검정을 위해, 50mM 트리스 pH 8 완충액 중 시험 화합물의 3배 희석물의 7.5 μL의 분취량(aliquot)을 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 15 μL의 20μM h-Gln-AMC(25 mM HEPES 속에 50 mM 트리스-HCl pH 8.0을 사용하여 용해시킨 40 mM 스톡으로부터 희석시킴)를 각각의 웰에 가하였다. 최종적으로, 7.5 μL, 3 ng/μL의 재조합 isoQC 효소를 가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 37℃에서 항온처리하였다. 이후에, 98℃에서 5분 항온처리를 수행하여 isoQC 효소를 변성시키고 반응을 중지시켰다.

[3675] 형성된 피로글루타밀-AMC의 양을 검출하기 위하여, 10 mM 디티오트레이톨(DTT) 용액을 함유하는 50 mM 트리스-HCl pH 8.0 속에 희석시킨 0.125 U/mL pGAPase 효소를 제조하였다. 25 μL의 피로글루타밀화 반응 혼합물을 빈(empty) 플레이트로 이동시키고, 여기에, 25 μL의 pGAPase 효소 용액을 가하였다. 이후에, 플레이트를 25분 동안 실온에서 항온처리한 후 형광성 판독을 380 nm에서의 여기 및 450 nm에서의 방출로 설정한 Envision2 플레이트 판독기 상에서 취하였다.

[3676] 검정 동안 1%를 초과하지 않은 DMSO 농도 및 활성을 동일한 양의 DMSO 만을 함유하고 시험 화합물을 함유하지 않는 대조군과 비교하였다. 대조군은 H-Gln-AMC 대신에 피로글루타닐화된-AMC(Bachem, DMSO 속에 10 mM에서 용해됨)을 함유함에 따라서 pGAPase 억제에 대해 제어하였다.

[3677] IC_{50} 값을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용한 비-선형 회귀 분석(non-linear regression analysis)을 사용하여 계산하였다.

[3678] 검정 4 - QC 잠재능 - 질량 분석법-기반의 효소 잠재능 검정

[3679] 시험 화합물의 EC_{50}을, N-말단적으로 His6-태그된 재조합 사람 QC(R&D Systems)를 isoQC 대신 사용한 것을 제외하고는, 상기 검정 2에 기술된 바와 동일한 방식으로 측정하였다.

[3680] 검정 5 - QC 잠재능 - 형광성 효소 검정

[3681] 재조합 QC 효소를, His tag에 융합시키고, 코돈 최적화(codon optimizing)하고, pET32a 플라스미드 골격 내로 클로닝한, uniprot ID Q16769의 잔기 33 내지 361의 세균 발현으로 생산하였다. 규모 확장(scale-up), 발현 및 분해 후, 단백질을 Ni-NTA IMAC로 정제하고, 인자 Xa의 존재하에 투석하고, Ni-NTA 역 IMAC로 추가로 정제하고 최종적으로 Superdex 200 16/60 컬럼 상에서 크기에 대해 여과하였다. 최종의 단백질을 회전 농축기를 사용하여 10 kDa 분자량 컷오프에서 농축시키고 150 mM NaCl, 50 mM 트리스-HCl, 50% 글리세롤, pH 8.0 속에서 제형화하였다.

[3682] 피로글루타밀화를, 글루타민-4-아미노-7-메틸코우마린(H-Gln-AMC, Bachem)을 형광성 검출될 수 있는 유리된 AMC를 방출하는, 후속적으로 피로글루타밀아미노펩티아제(pGAPase, Qiagen)에 대해 특이적인 기질인, 피로글루타밀-AMC로 전환시켜 측정하였다. 대표적인 억제 검정을 위해, 50mM 트리스 pH 8 완충액 중 시험 화합물의 3배 희석물의 7.5 μL의 분취량을 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 15 μL의 20μM h-Gln-AMC(25 mM HEPES 속에 50 mM 트리스-HCl pH 8.0을 사용하여 용해시킨 40 mM 스톡으로부터 희석시킴)를 각각의 웰에 가하였다. 최종적으로, 7.5 μL, 3 ng/μL의 재조합 QC 효소를 가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 37℃에서 항온처리하였다. 이후에, 98℃에서 5분 항온처리를 수행하여 isoQC 효소를 변성시키고 반응을 중지시켰다.

[3683] 형성된 피로글루타밀-AMC의 양을 검출하기 위하여, 10 mM 디티오트레이톨(DTT) 용액을 함유하는 50 mM 트리스-HCl pH 8.0 속에 희석시킨 0.125 U/mL pGAPase 효소를 제조하였다. 25 μL의 피로글루타밀화 반응 혼합물을 빈 플레이트 내로 이동시키고, 여기에, 25 μL의 pGAPase 효소 용액을 가하였다. 이후에, 플레이트를 25분 동안 실

온에서 항온처리한 후 형광성 판독을 380 nm에서의 여기 및 450 nm에서의 방출로 설정한 Envision2 플레이트 판독기 상에서 취하였다.

[3684] 검정 동안 1%를 초과하지 않은 DMSO 농도 및 활성을 동일한 양의 DMSO 만을 함유하고 시험 화합물을 함유하지 않는 대조군과 비교하였다. 대조군은 H-Gln-AMC 대신에 피로글루타닐화된-AMC(Bachem, DMSO 속에 10 mM에서 용해됨)을 함유함에 따라 취하여 pGAPase 억제에 대해 제어하였다.

[3685] IC_{50} 값을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용한 비-선형 회귀 분석을 사용하여 계산하였다.

[3686] 검정 6 - 세포-기반한 잠내능 검정

[3687] 살아있는 세포에서 이의 효과에 대해 화합물을 시험하기 위하여, 웰(well) 당 25000개의 KBM7 세포를 96-웰 U-바닥 플레이트 속에 150 μl의 IMDM/10% FCS/1% Pen/Strep 배지 및 10-점 2-배 희석 범위의 시험 화합물 속에서 씨딩(seeding)하였다. 37℃, 5% CO_2에서 72시간 항온처리한 후, 세포를 총 CD47 및 pE-CD47에 대해 염색(staining)하고 BD Celesta 상에서 FACS Diva 소프트웨어(BD Biosciences)를 사용하여 분석하였다. DAPI 음성에 대해 게이팅(gating)된 세포를 기록하고 각각의 샘플의 메디안 형광성 강도(MFI)를 야생형과 CD47 녹아웃 세포(2D3 항체의 경우) 및 야생형과 QPCTL 녹아웃 세포(CC2C6 항체의 경우에)의 MFI 사이의 선형 규모로 변환시켰다. IC_{50}의 것을 CC2C6 신호 대 화합물 농도의 3 매개변수 로지스틱 회귀분석법(3 parameter logistic regression)으로 계산하였고, 여기서 S자 곡선의 상부를 R 및 drc 패키지를 사용하여 1로 고정시켰다(http://www.r-project.org, https://cran.r-project.org/web/packages/drc/index.html).

[3688] 검정 1 내지 6에 대한 생물학적 데이타를 다음의 표에 요약한다.

[3689] [표 1]

생물학적 데이타 – 검정 1 내지 6

	기본	isoQc	isoQc	isoQc	QC	QC	세포
	유형	Inh.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.
	검정 번호	1	2	3	4	5	6
코드	주석						
FRPPO-001	라세메이트						+++
FRPPO-001A	피크 1	-					(§)
FRPPO-001B	피크 2	+	+++		++		+++
FRPPO-002	라세메이트						++
FRPPO-002A	피크 1	-					++
FRPPO-002B	피크 2	-					(§§)
FRPPO-003	라세메이트	+	++		+		+++
FRPPO-004	라세메이트	+	+++		++		+++
FRPPO-005A	라세메이트	+	+++		++		+++
FRPPO-005B	피크 2						+++
FRPPO-006	라세메이트	+	++		+		+++
FRPPO-007	라세메이트	+	++		++		+++
FRPPO-008A	라세메이트	+	++		++		+++
FRPPO-008B	피크 1						+++
FRPPO-009	라세메이트	+	++		+		++
FRPPO-010	라세메이트	+	++		++		++
FRPPO-011	라세메이트	+	++		+		-
FRPPO-012	라세메이트	+	+++		++		+++
FRPPO-013	라세메이트	+	++		++		++
FRPPO-014	라세메이트	+	+++		++		++
FRPPO-015A	라세메이트	+	+++		++		+++
FRPPO-015B	피크 2						+++
FRPPO-016	라세메이트	+	+++		++		+
FRPPO-017	라세메이트	+	++		++		-
FRPPO-018	라세메이트	+	+++		+++		+
FRPPO-019	라세메이트	+	++		+++		+++
FRPPO-020	라세메이트	+	+++		++		++

[3690]

생물학적 데이타 – 검정 1 내지 6							
	기본	isoQc	isoQc	isoQc	QC	QC	세포
	유형	Inh.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.
	검정 번호	1	2	3	4	5	6
코드	주석						
FRPPO-021	라세메이트	-					+
FRPPO-022	라세메이트	-					++
FRPPO-023	라세메이트	-					+
FRPPO-025	라세메이트	+	+++		++		+
FRPPO-026A	라세메이트	+	+++		+++		+++
FRPPO-026B	피크 2						+++
FRPPO-027	라세메이트	+	+++		+++		++
FRPPO-028A	라세메이트	+	+++		++		+++
FRPPO-028B	피크 1	-					++
FRPPO-028C	피크 2	+					+++
FRPPO-029	라세메이트	+	++		+		+++
FRPPO-030	라세메이트	+	+		+		++
FRPPO-031	라세메이트	+	++		+		++
FRPPO-032	라세메이트	-	+		+		++
FRPPO-033	라세메이트	+	+		+		++
FRPPO-034	라세메이트	+	+		+		++
FRPPO-035	라세메이트	+	+		+		++
FRPPO-036	라세메이트	+					+++
FRPPO-037	라세메이트	+					++
FRPPO-038	라세메이트	+					++
FRPPO-039A	라세메이트						+++
FRPPO-039B	피크 1						++
FRPPO-039C	피크 2						+++
FRPPO-040	라세메이트						+++
FRPPO-046	라세메이트						+
FRPPO-047	라세메이트						+
FRPPO-048A	라세메이트						+++
FRPPO-048B	피크 2						+++
FRPPO-049	라세메이트						+++

[3691]

생물학적 데이타 – 검정 1 내지 6							
	기본	isoQc	isoQc	isoQc	QC	QC	세포
	유형	Inh.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.
	검정 번호	1	2	3	4	5	6
코드	주석						
FRPPO-050	라세메이트						++
FRPPO-051	라세메이트						++
FRPPO-052	라세메이트						+
FRPPO-053	라세메이트						+
FRPPO-054	라세메이트						++
FRPPO-057	라세메이트						+
FRPPO-058	라세메이트						+
FRPPO-061	라세메이트						++
FRPPO-063	라세메이트						++
FRPPO-064	라세메이트						+
FRPPO-066	라세메이트						++
FRPPO-067A	라세메이트						+++
FRPPO-067B	피크 2						+++
FRPPO-068A	라세메이트						+++
FRPPO-068B	피크 2						+++
FRPPO-069	라세메이트						++
FRPPO-070	라세메이트						++
FRPPO-072	라세메이트						+++
FRPPO-073	라세메이트						++
FRPPO-074A	라세메이트						+++
FRPPO-074B	피크 2						+++
FRPPO-077	라세메이트						++
FRPPO-078	라세메이트						+++
FRPPO-079	라세메이트						++
FRPPO-081	라세메이트						++
FRPPO-082	라세메이트						+
FRPPO-083	라세메이트						++
FRPPO-084A	라세메이트						+++
FRPPO-084B	피크 1						++

[3692]

[3693]

생물학적 데이타 – 검정 1 내지 6							
	기본	isoQc	isoQc	isoQc	QC	QC	세포
	유형	Inh.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.
	검정 번호	1	2	3	4	5	6
코드	주석						
FRPPO-084C	피크 2						+++
FRPPO-084D	피크 3						+++
FRPPO-084E	피크 4						+++
FRPPO-085	라세메이트						+
FRPPO-086	라세메이트						++
FRPPO-087A	라세메이트						+++
FRPPO-087B	피크 2						+++
FRPPO-088A	라세메이트						+++
FRPPO-088B	피크 2						+++
FRPPO-089	라세메이트						++
FRPPO-090A	라세메이트						+++
FRPPO-090B	피크 1						++
FRPPO-090C	피크 2						+++
FRPPO-091A	라세메이트						+++
FRPPO-091B	피크 2						+++
FRPPO-092	라세메이트						+++
FRPPO-093	라세메이트						++
FRPPO-094A	라세메이트						+++
FRPPO-094B	피크 2						+++
FRPPO-095	라세메이트						++
FRPPO-096	라세메이트						+++
FRPPO-097	라세메이트						+++
FRPPO-098A	라세메이트						+++
FRPPO-098B	피크 2						++
FRPPO-100	라세메이트						+
FRPPO-101A	라세메이트						+++
FRPPO-101B	피크 1						++
FRPPO-101C	피크 2						+++
FRPPO-102A	라세메이트						+++

생물학적 데이타 – 검정 1 내지 6							
	기본	isoQc	isoQc	isoQc	QC	QC	세포
	유형	Inh.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.
	검정 번호	1	2	3	4	5	6
코드	주석						
FRPPO-102B	피크 2						+++
FRPPO-103A	라세메이트						+++
FRPPO-103B	피크 2						+++
FRPPO-104	라세메이트						+++
FRPPO-105	라세메이트						+
FRPPO-106A	라세메이트						+++
FRPPO-106B	피크 2						+++
FRPPO-107	라세메이트						++
FRPPO-108A	라세메이트						+++
FRPPO-108B	피크 1						+++
FRPPO-108C	피크 2						+++
FRPPO-109	라세메이트						+++
FRPPO-110A	라세메이트						+++
FRPPO-110B	피크 2						+++
FRPPO-111	라세메이트						++
FRPPO-112A	라세메이트						+++
FRPPO-112B	피크 2						+++
FRPPO-113A	혼합물						+++
FRPPO-113B	혼합물						+++
FRPPO-114A	혼합물						+++
FRPPO-114B-A	혼합물						+++
FRPPO-114B-B	피크 2						+++
FRPPO-115A	혼합물						+++
FRPPO-115B	혼합물						++
FRPPO-126B	피크 1						++
FRPPO-126C	피크 2						+++
FRPPO-127B	피크 2						+++
FRPPO-134A	라세메이트						+++

[3694]

[3695]

생물학적 데이타 – 검정 1 내지 6							
	기본	isoQc	isoQc	isoQc	QC	QC	세포
	유형	Inh.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.
	검정 번호	1	2	3	4	5	6
코드	주석						
FRPPO-134B	피크 2						+++
FRPPO-135A	라세메이트						+++
FRPPO-135B	피크 2						+++
FRPPO-136	라세메이트						+++
FRPPO-137	라세메이트						+++
FRPPO-142A	라세메이트						+++
FRPPO-142B	피크 2						+++
FRPPO-143A	라세메이트						+++
FRPPO-143B	피크 1						+++
FRPPO-144	라세메이트						+++
FRPPO-145	라세메이트						+++
FRPPO-146	라세메이트						+++
FRPPO-147	라세메이트						+++
FRPPO-148A	라세메이트						+++
FRPPO-148B	피크 2						+++
FRPPO-149A	라세메이트						+++
FRPPO-149B	피크 1						+++
FRPPO-150A	라세메이트						+++
FRPPO-150B	피크 2						+++
FRPPO-151A	라세메이트						+++
FRPPO-151B	피크 1						+++
FRPPO-152A	라세메이트						+++
FRPPO-152B	피크 1						+++
FRPPO-153	라세메이트						+++
FRPPO-154	라세메이트						+++
FRPPO-155	라세메이트						+
FRPPO-156	혼합물						+++
FRPPO-157	라세메이트						+++
FRPPO-158A	라세메이트						+++

생물학적 데이타 – 검정 1 내지 6							
	기본	isoQc	isoQc	isoQc	QC	QC	세포
	유형	Inh.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.	Pot.
	검정 번호	1	2	3	4	5	6
코드	주석						
FRPPO-158B	피크 1			+		+	
FRPPO-158C	피크 2			++		++	
FRPPO-159A	라세메이트						+++
FRPPO-159B	피크 1			+		+	
FRPPO-159C	피크 2			+++		+	
FRPPO-160B	피크 1			+		-	+
FRPPO-160C	피크 2			+++		+++	+++
FRPPO-161	라세메이트			++		++	+++
FRPPO-162B	피크 1			+		+	
FRPPO-162C	피크 2			+++		++	+++
FRPPO-164	라세메이트			+		+	+++
FRPPO-165	라세메이트			++		+	+++
FRPPO-166	라세메이트			+		+	++
FRPPO-167	라세메이트						++
FRPPO-168	라세메이트						++
FRPPO-169	라세메이트						++
FRPPO-170	라세메이트						++
FRPPO-171	라세메이트			+		+	
FRPPO-173	라세메이트			++		++	
FRPPO-174	라세메이트						++
FRPPO-175	라세메이트						+++
FRPPO-176	라세메이트			++		+	
FRPPO-177	라세메이트			+++		++	
FRPPO-197	라세메이트						+++
FRPPO-198	라세메이트						+++

[3696]

[3697] 기호풀이:

[3698] 검정 1(isoQC 억제)의 경우:

[3699] (-) 250 nM에서 ≤ 40% isoQC 억제; (+) 250 nM에서 > 40% isoQC 억제.

[3700] 검정 2, 검정 3, 검정 4, 및 검정 5(isoQC/QC 잠재능)의 경우:

[3701] (-) IC_{50} ≥ 5 μM; (+) 100 nM < IC_{50} < 5 μM; (++) 25 nM < IC_{50} < 100 nM; (+++) IC_{50} < 25 nM.

[3702] 검정 6(세포-기반 잠재능)의 경우:

[3703] (-) IC_{50} ≥ 50 μM; (+) 5 μM < IC_{50} < 50 μM; (++) 1 μM < IC_{50} < 5 μM; (+++) IC_{50} < 1 μM.

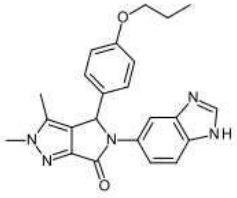
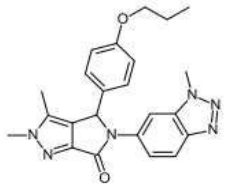
[3704] (§) 15 μM까지 시험됨, IC_{50}은 도달하지 않음.

[3705] (§§) 3 μM까지 시험함, IC_{50}은 도달하지 않음.

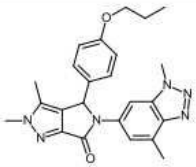
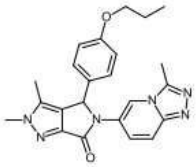
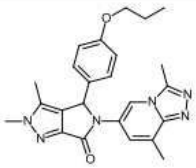
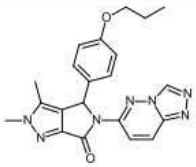
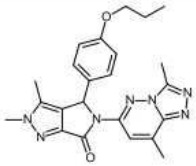
[3706] 비교 데이타

[3707] 또한, 다음의 참고 화합물을 참고 화합물의 세포 잠재능을 본원에 기술된 FRPPO 화합물과 비교할 목적으로 제조하였다. 각각의 참고 화합물은 그룹 -Q의 경우에만 FRPPO-001과 상이하다.

[3708] [표 2]

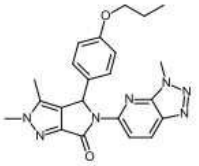
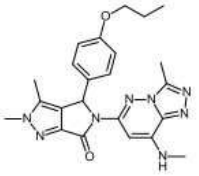
생물학적 데이터 – 비교 데이터			
코드	화학 구조	주석	세포 잠재능 검정 6
FRPPO-001		라세메이트	+++
REF-001		라세메이트	(§§)

[3709]

생물학적 데이터 – 비교 데이터			
코드	화학 구조	주석	세포 잠재능 검정 6
REF-002		라세메이트	(§§)
REF-003		라세메이트	-
REF-004		라세메이트	-
REF-005		라세메이트	-
REF-006		라세메이트	(§§)

[3710]

[3711]

생물학적 데이터 – 비교 데이터			
코드	화학 구조	주석	세포 참재능 검정 6
REF-007		라세메이트	(§§)
REF-008		라세메이트	-

[3712] 기호풀이:

[3713] (-) $IC_{50} \geq 50$ μM; (+) 5 μM < IC_{50} < 50 μM; (++) 1 μM < IC_{50} < 5 μM; (+++) IC_{50} < 1 μM.

[3714] (§) 15 μM까지 시험됨, IC_{50}에 도달하지 않음.

[3715] (§§) 6.25 μM까지 시험됨, IC_{50}에 도달하지 않음.

[3716] 추가의 생물학적 방법 및 데이타

[3717] 검정 7 - CACO-2-기반 세포-침투 및 유출 - 프로토콜 W

[3718] 96-웰 삽입 플레이트 내 폴리에틸렌 막 상에서 CACO-2(ATCC, 미국 버지니아주 마나사스(Manassas) 소재) 단층을 2시간 동안 5% CO_2 속에서, 37℃로 수송 완충액(transport buffer)으로서 pH 7.40 ± 0.05에서 10 mM HEPES가 들어있는 HBSS를 사용하여 이-방향으로 2회 시험한 2 μM 화합물과 함께 항온처리하였다. 최종 DMSO 농도를 1% 미만으로 조절하였다. 모든 샘플을 내부 표준물을 함유하는 아세토니트릴과 혼합하고 3220 xg에서 10분 동안 원심분리하였다. 후속적으로, 100 μL의 상층액 용액을 100 μL의 증류수로 LC/MS/MS 분석을 위해 희석시켰다. 루시퍼 옐로우 거부 검정(Lucifer yellow rejection assay)을 수송 검정 후 적용시켜 CACO-2 세포 단층 온전성(integrity)을 보증하였다.

[3719] 겉보기 투과능 계수(apparent permeability coefficient) Papp(cm/s)를 다음 수학식을 사용하여 계산하였다:

[3720] Papp = (dCr/dt) x Vr / (A x C0)

[3721] 여기서 dCr/dt는 시간의 함수(μM/s)로서 수용기 챔버(receiver chamber) 내 화합물의 누적적인 농도이고; Vr은 수용기 챔버 속의 용액 용적이고(정점 측면(apical side)에서 0.075 mL, 기저 측면에서 0.25 mL); A는 수송을 위한 표면적, 즉, 단층의 면적에 대해 0.0804 cm^2이고; C0는 공여자 챔버 속의 초기 농도(μM)이다.

[3722] 28개의 화합물을 시험하고 수개가 기본 투과율에 대해 매우 적합하게 겉보기 정점을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[3723] 검정 8 - CACO-2-기반한 세포-투과 및 유출 - 프로토콜 C

[3724] 96-웰 삽입 플레이트 내 CACO-2 단층을 2시간 동안 5% CO_2 속에서 37℃에서 수송 완충액으로서 pH 7.40 ± 0.05에서 10 mM HEPES가 들어있는 HBSS를 사용하여 2-방향으로 2회 시험한 10 μM 화합물과 함께 항온처리하였다. 최종 DMSO 농도를 1%로 조정하였다. 모든 샘플을 내부 표준물과 혼합하고 LC/MS/MS 분석을 위해 보냈다. 루시퍼 옐로우(Lucifer yellow)를 검정에 포함시켜 CACO-2 세포 단층 온전성을 보증하였다.

[3725] 겉보기 투과능 계수 Papp(cm/s)를 다음 수학식을 사용하여 계산하였다:

[3726] Papp = (dCr/dt) x Vr / (A x C0)

[3727] 여기서 dCr/dt는 시간의 함수(μM/s)로서 수용기 챔버 내 화합물의 누적적인 농도이고; Vr은 수용기 챔버 속의 용액 용적이고(정점 측면에서 0.09 mL, 기저 측면에서 0.21 mL); A는 수송을 위한 표면적, 즉, 단층의 영역에

대해 0.11 cm^2이고; CO는 공여자 챔버 속의 초기 농도(μM)이다.

[3728] 13개의 화합물을 시험하고 수개가 기본 투과율에 대해 매우 적합한 겉보기 정점을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[3729] 검정 9 - 마우스 미세소체 안전성(Microsomal Stability)

[3730] 시험 화합물의 대사 안전성을 평가하기 위하여, 시판되는 후천성 CD-1 마우스 간 미세소체 제제를 100 μL 속에서 0.5 mg 단백질/mL, 1 μM 시험 화합물, 0.99% 메탄올 및 0.01% DMSO의 최종 농도에서 항온처리하고, 10분 후 37℃에서 예비-항온처리 및 10 mM $MgCl_2$ 중 0.1 용적의 10 U/mL NADPH를 첨가하였다. 반응을 300 μL의 내부 표준을 함유하는 냉 아세토니트릴을 0, 5, 10, 20, 30, 및 60분에서 첨가하여 중지시켰다. 샘플을 LC-MS/MS 분석에 후속적으로 제출하고 시간 대 ln(남아있는 농도 %)의 선형 회귀의 기울기를 유도하여 $t_{1/2}$를 $t_{1/2}$ = ln(2) / (-기울기)로서 계산하였다. 이후에, $Cl_{초기(미세소체)}$ 및 $Cl_{초기(간)}$을 다음과 같이 계산하였다:

$$CL_{초기(미세소체)} = \frac{0.693}{시험관내\ T_{1/2}} \bullet \frac{1}{mg/mL\ 의\ 반응\ 시스템\ 내\ 미세소체\ 단백질}$$

$$CL_{초기(간)} = CL_{초기(미세소체)} \bullet \frac{mg의\ 미세소체}{g의\ 간} \bullet \frac{g의\ 간}{kg\ 의\ 체중}$$

[3731]

[3732] 여기서 45 mg의 미세소체 단백질/g의 간 및 88 g의 간/kg의 마우스 체중을 표준화된 매개변수로서 사용하였다.

[3733] 49개의 화합물을 시험하고 수개가 매우 적합한 $Cl_{초기(간)}$ 값을 가진 것으로 밝혀졌다.

[3734] 검정 10 - 저 용량 약동학

[3735] 혈장 속에서 시험 화합물의 안전성을 측정하기 위하여, 저-용량 약동학 실험을 C57Bl/6 마우스에서 수행하였다. 시험 화합물을 0.1 mg/mL에서 적절한 비히클 속에서 용해하고 화합물 당 3마리의 동물에서 체중 kg당 1 mg에서 복강내 투여하였다. 주사 후 다양한(5 내지 9) 시점에서, 24 시간까지, 혈액 샘플을 채취하고, 혈장을 단리하고 시험 화합물 농도를 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다. $t_{1/2}$ 값을 Phoenix WinNonlin 6.3 소프트웨어를 사용하여 후속적으로 계산하고 시험 화합물 당 3마리의 마우스에 걸쳐 평균을 내었다.

[3736] 체중 kg당 1 mg의 저 용량으로 주사한 29개의 대표적인 화합물의 혈장 반감기는 0.53 내지 2.01 시간의 범위이었다.

[3737] 검정 11 - 약력학

[3738] 생체내 효과를 동물에서 시험 화합물 또는 이의 비히클을 50 mg/kg에서 12시간마다 7일 동안 복강내 투여하여 측정하였다. 마지막 투여 후 12시간째에, 동물을 희생시키고 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 단리하고 분취량으로 동결보존시켰다. 이후에, 세포를 5 μg/mL의 바이오티닐화된 재조합 SIRPa 단백질(Acro Biosystems)과 함께 2시간 동안 4℃에서 항온처리하고, 세척하고, 4 μg/mL의 스트렙타비딘-알렉사 플루오르(Streptavidin-Alexa Fluor) 647 및 1:200 좀비아 아쿠아 삶/사멸 염색(Zombie Aqua life/dead stain)으로 1시간 동안 4℃에서 염색하였다. 세포를 다시 세척하고 BD Celesta 유동 세포분석기를 사용하여 분석하였다. 살아있는 림프구를 전방 및 측방 스캐터(scatter) 뿐만 아니라 좀비 염색(Zombie staining)을 기반으로 게이팅(gating)하고 중간(median) 수준의 SIRPa 결합을 측정하였다.

[3739] 2개의 대표적인 화합물의 경우, 중간 SIRPa 결합 신호에서, 각각 51% 및 22%의 감소가 관찰되었다.

[3740] 앞에서 본 발명의 원리, 바람직한 구현예, 및 작동 방식을 기술하였다. 그러나, 본 발명이 논의된 특수한 구현예로 한정되는 것으로 해석되지 않아야 한다. 대신에, 상술한 구현예는 제한하기보다는 나열하는 것으로 고려되어야 한다. 변형이 본 발명의 영역으로부터 벗어나지 않고 당해 분야의 기술자에 의해 당해 구현예에서 이루어질 수 있음이 인식되어야만 있다.

[3741] 참고문헌

[3742] 본 발명이 속한 기술 분야의 상태를 보다 충분히 설명하기 위해 공보가 본원에 인용되어 있다. 이러한 참고문헌의 전체 인용이 하기 제공된다.

[3743] 이러한 참고문헌 각각은, 각각의 개개 참고문헌이 구체적으로 및 개별적으로 참고에 의해 포함되는 것으로 나타낸 바와 동일한 정도로, 본 개시내용 내로 이의 전문이 참고로 본원에 포함된다.

Batista *et al.*, 1996, "The two membrane isoforms of human IgE assemble into functionally distinct B cell antigen receptors", J. Exp. Med., Vol. 184, No. 6, pp. 2197-2205.

Blank *et al.*, 2014a, "Imidazopyrrolidinone derivatives and their use in the treatment of disease", international (PCT) patent publication number WO 2014/191894 A1, published 04 December 2014.

Blank *et al.*, 2014b, "Pyrazolopyrrolidine derivatives and their use in the treatment of disease", international (PCT) patent publication number WO 2014/191896 A1, published 04 December 2014.

Blank *et al.*, 2014c, "Pyrzolo-pyrrolidin-4-one derivatives as BET inhibitors and their use in the treatment of disease", international (PCT) patent publication number WO 2014/191906 A1, published 04 December 2014.

Blank *et al.*, 2014d, "Pyrazolo-pyrrolidin-4-one derivatives and their use in the treatment of disease", international (PCT) patent publication number WO 2014/191911 A1, published 04 December 2014.

Blank *et al.*, 2015, "Pyrrolopyrrolone derivatives and their use as BET inhibitors", international (PCT) patent publication number WO 2015/075665 A1, published 28 May 2015.

Chao *et al.*, 2012, "The CD47-SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications", Current Opinions in Immunology, Vol. 24, No. 2, pp. 225-232.

Cynis *et al.*, 2013, "Inhibition of Glutaminyl Cyclases alleviates CCL2-mediated inflammation of non-alcoholic fatty liver disease in mice", International Journal of Experimental Pathology, Vol. 94, No. 3, pp. 217-225.

Dubois *et al.*, 2011, "SIRPA is a specific cell-surface marker for isolating cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells", Nature Biotechnology, Vol. 29, No. 11, pp. 1011-1018.

Hellvard *et al.*, 2012, "Glutaminyl Cyclases as Novel Targets for the Treatment of Septic Arthritis" The Journal of Infectious Diseases, Vol. 207, No. 5, pp. 768-777.

Huang *et al.*, 2011, "Structures of Human Golgi-resident Glutaminyl Cyclase and Its Complexes with Inhibitors Reveal a Large Loop Movement", *J. Biol. Chem.*, Vol. 286, pp. 12439-12449.

[3744]

Holliger *et al.*, 2005, "Engineered antibody fragments and the rise of single domains", Nature Biotechnology, Vol. 23, No. 9, pp. 1126-1136.

Isenberg *et al.*, 2007, "Increasing Survival of Ischemic Tissue by Targeting CD47", Circulation Research, Vol. 100, pp. 712-720.

Isenberg *et al.*, 2018, "The role of CD47 in pathogenesis and treatment of renal ischemia reperfusion injury", Pediatric Nephrology, pp. 1-16.

Jimenez-Sanchez *et al.*, 2015, "siRNA screen identifies QPCT as a druggable target for Huntington's disease", Nature Chemical Biology, Vol. 11, pp. 347-354.

Jin *et al.*, 2009, "CD47 gene knockout protects against transient focal cerebral ischemia in mice", Experimental Neurology, Vol. 217, No. 1, pp. 165-170.

Kojima *et al.*, 2016, "CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis", Nature, Vol. 536, pp. 86-90.

Kotecki *et al.*, 1999, "Isolation and characterization of a near-haploid human cell line", Exp. Cell Res., Vol. 252, No. 2, pp. 273-280.

Li *et al.*, 1997, "Mammalian cell expression of dimeric small immune proteins (SIP)", Protein Engineering, Design and Selection, Vol. 10, No. 6, pp. 731-736.

Li *et al.*, April 2019, "CD47 deficiency protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by rescuing autophagic clearance", Molecular Medicine Reports, Vol. 19, No. 6, pp. 5453-5463.

Lin *et al.*, 2014, "CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury and improves survival in a rat liver transplantation model", Transplantation, Vol. 98, No. 4, pp. 394-401.

Lindberg *et al.*, 1993, "Molecular cloning of integrin-associated protein: an immunoglobulin family member with multiple membrane-spanning domains implicated in αvβ3-dependent ligand binding", Journal of Cell Biology, Vol. 123, No. 2, pp. 485-496.

Logtenberg *et al.*, 2019, "Glutaminyl cyclase is an enzymatic modifier of the CD47- SIRPα axis and a target for cancer immunotherapy", Nature Medicine, Vol. 25, No. 4, pp. 612-619.

Lu *et al.*, 2020, "Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases", J. Biomedical Science, Vol. 27, Article No. 1.

Majeti *et al.*, 2009, "CD47 Is an Adverse Prognostic Factor and Therapeutic Antibody Target on Human Acute Myeloid Leukemia Stem Cells", Cell, Vol. 138, No. 2, pp. 286-299.

Matozaki *et al.*, 2009, "Functions and molecular mechanisms of the CD47–SIRPα signalling pathway", Trends in Cell Biology, Vol. 19, No. 2, pp. 72-80.

Nagaoka *et al.*, 2019, "PfMSA180 is a novel *Plasmodium falciparum* vaccine antigen that interacts with human erythrocyte integrin associated protein (CD47)", Scientific Reports, Vol. 9, Article No. 5923.

[3745]

Novelli *et al.*, June 2019, "Vascular TSP1-CD47 signaling promotes sickle cell-associated arterial vasculopathy and pulmonary hypertension in mice", Amer. J. Physiology, Lung Cellular and Molecular Physiology, Vol. 316, No. 6, pp. L1150-L1164.

Raymond *et al.*, 2009, "Selective control of SIRP-α–positive airway dendritic cell trafficking through CD47 is critical for the development of T_H2-mediated allergic inflammation", The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 124, No. 6, pp. 1333-1342.

Rogers *et al.*, 2012, "Activation of Parenchymal CD47 Promotes Renal Ischemia-Reperfusion Injury", Journal of the American Society of Nephrology, Vol. 23, No. 9, pp. 1538-1550.

Rogers *et al.*, 2016, "CD47 regulates renal tubular epithelial cell self-renewal and proliferation following renal ischemia reperfusion", Kidney International, Vol., 90, No. 2, pp. 334-347.

Rosenbloom *et al.*, 2010, "Narrative review: fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies", Ann. Intern. Med., Vol. 152, pp. 159-166.

Schilling *et al.*, 2008, "Glutaminyl cyclase inhibition attenuates pyroglutamate Aβ and Alzheimer's disease–like pathology", Nature Medicine, Vol. 14, pp. 1106-1111.

Uger *et al.*, 2020, "Blockade of the CD47-SIRPα axis: a promising approach for cancer immunotherapy", Expert Opinion on Biological Therapy, Vol. 20, No. 1, pp. 5-8.

van den Berg *et al.*, 2008, "Innate immune 'self' recognition: a role for CD47–SIRPα interactions in hematopoietic stem cell transplantation", Trends in Immunology, Vol. 29, No 5, pp. 203-206.

Wang *et al.*, 2016, "RNAi-Mediated Down-Regulation of CD47 Protects against Ischemia/Reperfusion-Induced Myocardial Damage *via* Activation of eNOS in a Rat Model", Cellular Physiology and Biochemistry, Vol. 40, No. 5, pp. 1163-1174.

Wang *et al.*, 2017, "CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury in donation after cardiac death rat kidney transplantation", American Journal of Transplantation, Vol. 18, No. 4, pp. 843-854.

Wernig *et al.*, 2017, "Unifying mechanism for different fibrotic diseases", PNAS, Vol. 114, No. 18, pp. 4757-4762.

Wiersma *et al.*, 2015, "CD47, a multi-facetted target for cancer immunotherapy", Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, Vol. 19, No. 6, pp. 417-431.

Wynn *et al.*, 2004, "Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm", Nat. Rev. Immunol., Vol. 4, No. 8, pp. 585-594.

Xiao *et al.*, 2014, "CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury and improves survival in a rat liver transplantation model", Liver Transplanation, Vol. 21, pp. 468-477.

Xiao *et al.*, 2016, "Attenuation of Ischemia-Reperfusion Injury and Improvement of Survival in Recipients of Steatotic Rat Livers Using CD47 Monoclonal Antibody", Transplantation, Vol. 100, No. 7, pp. 1480-1489.

[3746]

Xu *et al.*, 2017, "Anti-CD47 monoclonal antibody therapy reduces ischemia-reperfusion injury of renal allografts in a porcine model of donation after cardiac death", American Journal of Transplantation, Vol. 18, No. 4, pp. 855-867.

Zhang *et al.*, 2017, "Acute CD47 Blockade During Ischemic Myocardial Reperfusion Enhances Phagocytosis-Associated Cardiac Repair", JACC: Basic to Translational Science, Vol. 2, No. 4, pp. 386-397.

Zhou *et al.*, 2014, "Brain CD47 expression in a swine model of intracerebral hemorrhage", Brain Reseach, Vol. 1574, pp. 70-76.

[3747]

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Scenic Immunology B.V.

<120> N-SUBSTITUTED-3,4-(FUSED 5-RING)-5-PHENYL-PYRROLIDINE-2-ONE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF ISOQC AND/OR QC ENZYME

<130> 007661705

<140> PCT

<141>

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 427

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic DNA fragment

<400> 1

cagggacagc agagatccag tttggttaat taaggtaccg agggcctatt tcccatgatt 60

ccttcatatt tgcatatacg atacaaggct gttagagaga taattagaat taatttgact 120

gtaaacacaa agatattagt acaaaatacg tgacgtagaa agtaataatt tcttgggtag 180

tttgcagttt taaaattatg ttttaaaatg gactatcata tgcttaccgt aacttgaaag 240

tatttcgatt tcttggcttt atatatcttg tggaaaggac gaaacaccgg agacggatta 300

attaaaccgt ctcagtttaa gagctagaaa tagcaagttt aaataaggct agtccgttat 360

caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc ttttttgaat tcgctagcta ggtcttgaaa 420

ggagtgg 427

<210> 2

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide encoding gRNAs targeting QPCTL

<400> 2

tatcttgtgg aaaggacgaa acaccgcggg gaggcttccg atcaatgttt aagagctaga 60

aatagcaagt ttaaa 75

<210> 3

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide encoding gRNAs targeting CD47

<400> 3

tatcttgtgg aaaggacgaa acaccgctac tgaagtatac gtaaaggttt aagagctaga 60

aatagcaagt ttaaa 75