(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 471/04
C07D 473/00
C07D 487/04

(11) 공개번호 특2003-0008151
(43) 공개일자 2003년01월24일

(21) 출원번호 10-2002-7016924
(22) 출원일자 2002년12월12일
번역문 제출일자 2002년12월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/14775
(86) 국제출원출원일자 2001년05월08일
(87) 국제공개번호 WO 2001/95910
(87) 국제공개일자 2001년12월20일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 이스라엘, 인도네시아, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 시에라리온, 남아프리카, 짐바브웨,
유고슬라비아, 인도, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 모잠비크, 벨리즈, 에쿠아도르,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아, 시에라리온,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/211,447 2000년06월13일 미국(US)
60/263,363 2001년01월22일 미국(US)

(71) 출원인 브리스톨-마이어스스퀴브컴파니
미합중국 뉴저지주 프린스톤 로렌스빌-프린스톤 로드 사서함 4000

(72) 발명자 유,쿠오-롱
미국46077인디아나지온스빌세일러코우트1375
시비엘로,리타,엘.
미국06419코네티컷킬링워스카우힐로드90
콤브링크,케이스,디.
미국06492코넷티컷왈링포드니콜라스로드51
굴게제,하티스,벨긴
미국06511코네티컷뉴해븐아파트#비-2코티지스트리트145
신,니
미국06450코네티컷메리든유니트#13노스콜로니로드1655
왕,샹동
미국06437코네티컷귈포드리틀메도우로드975
민웰,니콜라스,에이
미국06424코네티컷주이스트햄튼밸리드라이브15
베나블스,브라이안,리
미국06460코네티컷주밀포드스톤마노드라이브26

(74) 대리인 주성민
김영

심사청구 : 없음

(54) 이미다조피리딘 및 이미다조피리미딘 항바이러스제

요약

본 발명은 항바이러스 화합물, 그의 제조 방법 및 그의 조성물 및 바이러스 감염 치료 용도에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 RSV 감염의 치료를 위한 이미다조피리딘 및 이미다조피리미딘 유도체(화학식 I)를 제공한다.

색인어
RSV, 이미다조피리딘, 항바이러스제

명세서

기술분야

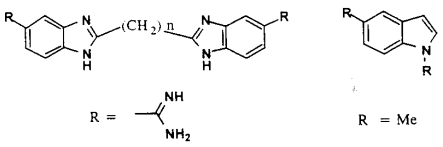
본 발명은 항바이러스 화합물, 그의 제조 방법 및 조성물, 및 바이러스 감염 치료 용도에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 호흡기 합포체 바이러스(respiratory syncytial virus) 감염 치료용 이미다조피리딘 및 이미다조피리미딘 유도체(화학식(I))을 제공한다.

배경기술

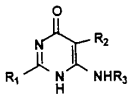
호흡기 합포체 바이러스(RSV)는 유아, 어린이, 노인 및 면역이 저하된 사람에서의 심각한 하기도 감염의 주요한 원인이다. 이 바이러스의 심한 감염은 입원을 요하거나 사망까지 이르게 하는 세기관지염 또는 폐렴을 일으킬 수 있다. (JAMA, 1997,277,12). 현재로서는 유일하게 리바비린(Ribavirin)만이 이 바이러스 감염의 치료에 승인되었다. 리바비린은 에어로졸로서 비강내 투여되는 뉴클레오시드 유사체이다. 이 약제는 상당히 독성이 있고, 그 효과는 여전히 논란거리이다. 리바비린 이외에, 레스피감(RespiGam) 및 시나기스(Synagis)는 각각 RSV를 중화시키는 면역글로불린 및 모

노클로날 항체이다. 그것들은 RSV감염에 높은 위험이 있는 소아 환자들에 대한 예방용도로 승인된 오직 두개의 생물제제이다. 레스피감 및 시나기스는 둘 다 모두 매우 비싸고 비경구 투여를 요한다.

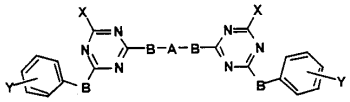
많은 약제가 호흡기 합포체 바이러스를 억제하는 것으로 알려져있다 (De Clercq,Int. J. Antiviral Agents, 1996,7,193). Y. 타오(Tao)등 (EP 0 058 146 Al, 1998)은 공지된 항히스타민제인 세티리진(Cetirizine)이 항RSV 활성을 나타냄을 개시했다. 문헌[티드웰(Tidwell)등, J. Med. Chem. 1983, 26, 294 (미국특허 제4,324,794호, 1982), 및 두보비(Dubovi)등, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1981, 19, 649]은 아래에 보여진 화학식을 갖는 일련의 아미디노 화합물을 RSV의 억제제로 보고했다.



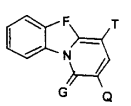
후(Hsu)등의 미국특허 제5,256,668호 (1993)는 또한 RSV에 대해 항바이러스 활성을 갖는 일련의 6-아미노피리미돈을 개시했다.



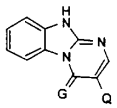
게다가, Y. 글루즈만(Gluzman)등 (호주특허 제Au-A-14,704호, 1997) 및 P. R. 위데(Wyde)등 (Antiviral Res. 1998, 38, 31)은 RSV 감염의 예방 및(또는) 치료에 유용한 일련의 트리아진을 함유화합물을 개시했다.



본 발명과 구조적으로 연관된 다른 일련의 화합물은 S.시게타(Shigeta)등이 문헌[Antiviral Chem. & Chemother. 1992, 3, 171]에서 개시한 피리도[1,2-a]벤조아졸 및 피리미도[1,2a]벤즈이미다졸이다. 이 화합물들은 HeLa세포에서 오르토믹소바이러스 및 파라믹소바이러스 복제를 억제하는 것을 보여주었다. 이 화합물들의 구조는 화학식(Id) 및 (Ie)에 나타내었고, 여기서 F 는 NH, S, 또는 O이고; Q 는 -NHCOPh, -COOH, COOEt, 또는 CN이고; T 는 = COMe, CN, 또는 COOEt이고; G 는 O 또는 NH이다.

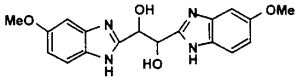


화학식(Id)

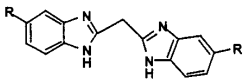


화학식(Ie)

또, 아래의 에틸렌디올 연결자(linker)를 갖는 비스-벤즈이미다졸도 리노바이러스의 효능있는 억제제로 보고되었다(로더릭(Roderick)등. J Med. Chem. 1972,15,655).

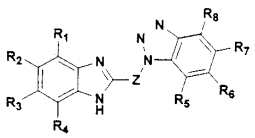


구조적으로 연관된 다른 화합물은 항진균 활성을 갖는 비스-벤즈이미다졸이다 (B. 카커(Cakir)등. EczacilikFak. Derg. 1988, 5, 71).

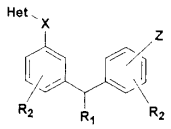


R = H NO2

가장 최근에 유(Yu)등은 RSV 감염의 예방 및 치료를 위한 일련의 벤즈이미다졸(화학식(II))를 발견했다(국제특허공개 WO 00/04900). 게다가, 데오도르 니츠(Theodore Nitz)는 또한 Hep-2 세포 조직 배양분석에서 RSV를 억제하는 화학식(III)의 일련의 화합물을 찾았다(WO 99/38508). 비록 많은 다른 약제가 호흡기 합포체 바이러스를 억제하는 것으로 알려졌으나 (드 클러크(De Clercq), Int. J. Antiviral Agents, 1996,7,193), 그들 중 어느 것도 인간 임상실험에 사용된 적이 없다. 따라서, RSV 감염의 예방 및 치료를 위한 편리하고 비싸지 않은 항바이러스제에 대한 의학적 요구가 있다.



화학식(II)



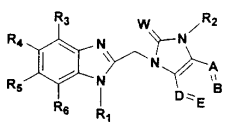
화학식(III)

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 화학식(I)을 갖는 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 I



여기서, W은 O 또는 S이고;

R_1은 $-(CR'R'')_n-X$이고;

X는 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐(상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 각각은 1개 내지 6개의 같거나 또는 다른 할로겐원자로 임의적으로 치환됨), 할로겐, CN, OR', OCOR'', NR'R'', NR'COR'', NR'CONR''R''', $NR'SO_2R''$, NR'COOR'', COR', CR'''NNR'R'', CR'NOR'', COOR', CONR'R'', SO_mR', $PO(OR')_2$, 아릴, 헤테로아릴 또는 비방향족 헤테로사이클이고;

m 은 0-2이고; n 는 2-6이고;

R_2는 (i) H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_tC_{4-7}$ 시클로알케닐 (상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 각각은 1개 내지 6개의 같거나 또는 다른 할로겐원자로 임의적을 치환됨), SO_2R'', $SO_2NR'R''$ 또는 CN (여기서, t 는 1-6임),

(ii) $(CR'R'')_n-Y$ (여기서, Y는 CN, OR', OCONR'R'', NR'R'', NCOR', $NR'SO_2R''$, NR'COOR'', NR'CONR''R''', COR', CR'''NNR'R'', CR'NOR'', COOR', CONR'R'', SO_mR', $SO_2NR'R''$ 또는 $PO(OR')_2$이고, 여기서, m 은 0-2이고 n' 는 1-6임),

(iii) $-(CR'R'')_n-C_6H_4-Z$ (여기서, Z기는 $-(CH_2)_n$기에 대해 오르토, 메타 또는 파라 위치이고, Z는 CN, OR', OCONR'R'', NO_2, NR'R'', NCOR', $NR'SO_2R''$, NR'COOR'', NR'CONR''R''', COR', CR'''NNR'R'', CR'NOR'', COOR', CONR'R'', SO_mR', $SO_2NR'R''$ 또는 $PO(OR')_2$이고, m 은 0-2이고, n'' 은 0-6임),

(iv) $-(CR'R'')_n'''-$헤테로아릴(여기서, n'''는 0-6임), 또는

(v) $-(CR'R'')_n'''-$비방향족 헤테로사이클(여기서, n'''은 0-6임)이고;

R_3, R_4, R_5 및 R_6는 각각 독립적으로, 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 1개 내지 6개의 같거나 다른 할로겐원자로 치환된 C_{1-6} 알킬, OR', CN, COR', COOR', CONR'R'', 또는 NO_2이고;

A, B, E, D는 각각 독립적으로 C-H, C-Q-, N, 또는 N-O이지만, A, B, E 또는 D중 하나 이상이 C-H 또는 C-Q가 아니고(여기서, Q 는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 1 내지 3개의 같거나 다른 할로겐원자로 치환된 C_{1-3} 알킬임);

R', R'', R'''는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐이거나(상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 각각은 1개 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환됨) 또는 R' 및 R'' 는 함께 3개 내지 7개의 탄소원자를 갖는 시클릭 알킬기, 벤질 또는 아릴을 형성하고;

R'''' 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐, NR'R'', CR'NR''R''', 아릴, 헤테로아릴, 비방향족 헤테로사이클이고;

비방향족 헤테로사이클은 O, S, N 및 NR'로 구성된 그룹으로부터 선택된 1개 내지 4개의 비탄소원자를 포함하는 3-7원 비방향족고리이고;

아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐 및 안트라세닐이고;

헤테로아릴은 O, S, N 또는 NR'로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 방향족 고리이고, 상기 방향족 고리는 임의적으로 B'기에 융합될 수 있고;

B'는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 및 안트라세닐로 구성된 그룹으로부터 선택된 방향족기이고;

아릴, B', 상기 4-7원 방향족 고리 및 상기 3-7원 비방향족 고리는 각각 독립적으로 R_7, R_8, R_9, R_{10} 또는 R_{11} 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체를 포함할 수 있고;

R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로

(i) H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐 (상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 각각은 1 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환됨); 및

(ii) 할로겐, CN, NO_2, OR', NR'R", COR', COOR', CONR'R", OCOR', NR'COR", SO_mR', $SO_2NR'R"$, $PO(OR')_2$이다.

바람직한 실시태양은 헤테로아릴이 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸-5-온, 1,2,3-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸라닐, 벤조[b]티오페닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 테트라졸 및 페녹사지닐인 화학식(I)의 화합물을 포함한다.

다른 바람직한 실시태양은 이하의 화학식(I)의 화합물을 포함한다:

여기서, R_1은 $-(CH_2)_n-X$이고;

X는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐 (상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 각각 1개 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환됨), 할로겐, CN, OR', OCOR"", NR'R", NR'COR", NR'COOR", COR', CR""NNR'R", CR'NOR", COOR', CONR'R", SO_mR', 아릴 또는 헤테로아릴이고;

m은 0-2이고; n은 2-4이고;

R_2는

(i) H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_tC_{4-7}$ 시클로알케닐 (상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 각각 1개 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환됨), $SO_2R"$, $SO_2NR'R"$ 또는 CN (여기서, t는 1-6임);

(ii) $-(CH_2)_n-Y$, (여기서, Y는 CN, OR', COR', COOR', CONR'R", SO_mR', $SO_2NR'R"$, $PO(OR')_2$이고, m은 0-2이고, n'는 1-6임); 또는

(iii) $-(CH_2)_{n"}-C_6H_4-Z$ (여기서, Z기는 $-(CH_2)_{n"}$기에 대해 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있을 수 있고, Z기는 CN, OR', COR' 또는 SO_mR'이고, m은 0-2이고, n"는 0-3임)이고;

R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 1 내지 6개의, 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

A, B, E, D는 각각 독립적으로 C-H 또는 N이지만, A, B, E 또는 D중 하나 이상이 C-H가 아니다.

다른 바람직한 실시태양은

R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 각각 H이고;

A, B 및 D 는 각각 C-H이고;

E 는 N인 화학식(I)의 화합물을 포함한다.

다른 바람직한 실시태양은

R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 각각 H이고;

A, B 및 E 는 각각 C-H이고;

D 는 N인 화학식(I)의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 실시태양에서, 그의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 상기에 언급한 화학식(I)을 갖는 화합물 하나 이상의 치료 유효량을 그것을 필요로 하는 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, RSV에 감염된 포유류를 치료하는 방법을 제공한다.

다른 실시태양은 그의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 상기에 언급한 화학식(I)을 갖는 항-RSV 화합물 하나 이상의 치료 유효량 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물을 포함한다.

제약학적으로 허용되는 염이란 용어는 용매화물, 수화물, 산부가염 및 4차염을 포함한다. 산 부가염은 화학식(I)의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 무기 또는 유기산 (염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 아세트산, 시트르산, 말론산, 푸마르산, 말레산, 옥살산, 술팜산 또는 타르타르산을 포함하나 이에 한정되지는 않음)으로부터 생성된다. 4차염은 클로리드, 브로미드, 요디드, 술페이트, 포스페이트, 메탄술포네이트, 시트레이트, 아세테이트, 말로네이트, 푸라레이트, 옥살레이트, 술파메이트 및 타르트레이트를 포함한다. 할로겐은 브롬, 염소, 불소 및 요오드를 의미한다.

발명의 상세한 설명발명의 상세한 설명

별도로 언급되지 않았다면, 이하의 정의가 적용된다:

" 아릴" 기는 완전히 콘쥬게이트된 π-전자계를 갖는 모두 탄소로 된 모노시클릭 또는 융합고리 폴리시클릭(즉, 인접 탄소원자의 쌍들을 공유하는 고리)기를 말한다. 아릴기의 비한정적인 예는 페닐, 나프탈레닐 및 안트라세닐이다.

본원에서 사용되는 " 헤테로아릴" 기는 고리(들)중에 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자를 갖고, 완전히 콘쥬게이트된 π-전자계를 갖는 모노시클릭 또는 융합된 고리(즉, 1쌍의 인접 원자를 공유하는 고리)를 말한다. 헤테로아릴기의 비한정적인 예는 푸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피라닐, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 푸리닐, 카르바졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 및 피라지닐이다.

본원에서 사용되는 " 비방향족 헤테로사이클" 기는 고리(들)중에 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자를 갖는 모노시클릭 또는 융합된 고리기를 말한다. 이 고리는 또한 하나 이상의 이중결합을 가질 수 있다. 그러나, 이 고리는 완전히 콘쥬게이트된 π-전자계를 갖지 않는다. 비방향족 헤테로사이클기의 비한정적인 예는 아제티디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐, 3-피롤리딘-1-일, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라

히드로피라닐, 옥사졸리도닐, 옥사졸로닐, 2-피롤리디노닐, 히단토이닐, 멜레이미딜 및 옥사졸리딘디오닐이다.

"알킬" 기는 직쇄 및 분지쇄를 갖는 포화된 지방족 탄화수소를 말한다. 바람직하게는, 알킬기가 1개 내지 20개의 탄소원자 (본원에서 수 범위 (예를 들면 1-20)가 언급되면 그것은 기 (이 경우에는, 알킬기가 1개 탄소원자, 2개 탄소원자, 3개 탄소원자 등 20개까지의 탄소원자를 포함할 수 있다는 것을 의미함)를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 중간 크기의 알킬이다. 예를 들어, 본원 및 청구항에서 사용된 "C_{1-6} 알킬" 은 (달리 명시한 바가 없으면) 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 아밀, 헥실 등등을 의미한다.

"시클로알킬" 기는 모두 탄소로 된 포화 모노시클릭 또는 융합고리(즉, 1쌍의 인접 탄소원자를 공유하는 고리)기를 말하며, 여기서 하나 이상의 고리는 완전히 콘쥬게이트된 π-전자계를 갖지 않는다. 시클로알킬기의 비한정적인 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 및 아다만탄이다.

"시클로알케닐" 기는 모두 탄소로 된 모노시클릭 또는 융합고리(즉, 1쌍의 인접 탄소원자를 공유하는 고리)기를 말하며, 여기서 하나 이상의 고리는 완전히 콘쥬게이트된 π-전자계를 갖지 않는다. 시클로알케닐기의 비한정적인 예는 시클로펜텐, 시클로헥사디엔 및 시클로헵타트리엔이다.

"알케닐" 기는 두개 이상의 탄소원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합으로 구성된, 본원에서 정의된 알킬기를 말한다.

"알키닐" 기는 두개 이상의 탄소원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합으로 구성된, 본원에서 정의된 알킬기를 말한다.

"히드록시" 기는 -OH기를 말한다.

"알콕시" 기는 본원에서 정의된 -O-알킬 및 -O-시클로알킬기를 모두 말한다.

"O-카르복시" 기는 R"C(O)0-기를 말한다 (R"은 본원에서 정의됨).

"아미노" 기는 $-NH_2$기를 말한다.

"N-아미도" 기는 $R^XC(=O)NR^Y$기를 말한다 (R^x는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로알리시클릭으로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R^y는 수소 또는 알킬로부터 선택됨).

"시아노" 기는 -CN기를 말한다.

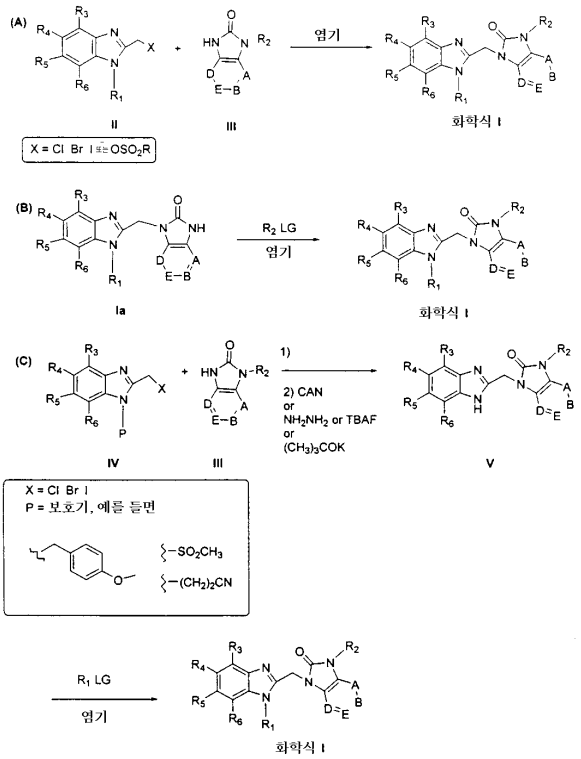
헤테로아릴계 중 질소원자가 "헤테로아릴 고리 이중결합에 참여" 할 수 있다는 것이 당분야에 알려져있고, 이것은 5원 고리 헤테로아릴기를 포함하는 두개의 호변이성체구조에서의 이중결합형태를 밀한다. 이것은 당분야의 화학자들에게 공지된 것처럼 질소원자가 치환될 수 있는지 여부를 말한다. 본 발명의 개시 및 청구항은 화학결합의 알려진 일반 원리에 기초한 것이다. 청구항이 문헌에 기초해 존재할 수 없거나 또는 불안정하다고 알려진 구조를 포함하지 않는다고 이해된다.

화학식(I)의 화합물은 염기, 바람직하게는 포스파젠 염기 (예를 들면, t-부틸이미노-트리(피롤리디노)포스포란(BTPP)), 세슘 카르보네이트 또는 소듐 하이드라이드 존재하에서, 2-치환된-벤즈이미다졸(II) (여기서, X는 할리드 또는 술포네이트, 예를 들면 메실레이트 또는 토실레이트임)과 2-옥소-이미다조피리딘 또는 2-옥소-이미다조피리미딘(III)의 커플링 반응에 의하거나 (반응식 I-A) 또는 화학식(Ia)의 화합물과 R_2-LG (여기서, LG는 탈리기, 바람직하게는 할리드 또는 술포네이트, 예를 들면 메실레이트 또는 토실레이트임)와의 반응에 의해 제조될 수 있다(반응식 I-B).

별법으로, 화학식(I)의 화합물은 반응식 I-C에 설명된 과정에 따라 합성할 수도 있다. 보호기(P)(예를 들면, p-메톡시벤질, 메실 또는 2-시아노에틸기)를 포함하는 2-치환된 벤즈이미다졸(IV)과 2-옥소-이미다조피리딘 또는 2-옥소-이미다조피리al딘과의 염기존재하에서의 커플링 반응 후에 적절한 조건을 사용하여 보호기를 제거한다. 탈보호는 p-메톡시벤질, 메실 또는 2-시아노에틸기를 제거하기 위해 각각 세릭 암모늄 니트레이트(CAN)로의 처리, 히드라진 또는 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)로의 처리 또는 포타슘 tert-부톡시드로의 처리로 이룰 수 있고, 중간체(V)를 얻는다. 화학식(I)의 화합물은 화합물(V)를 R_1-LG와 반응시켜 제조할 수 있다 (여기서, LG는 탈리기, 바람직하게는 할리드 또는 술포네이트, 예를 들면 메실레이트 또는 토실레이트임).

반응식 I

화학식(I)의 화합물의 제조

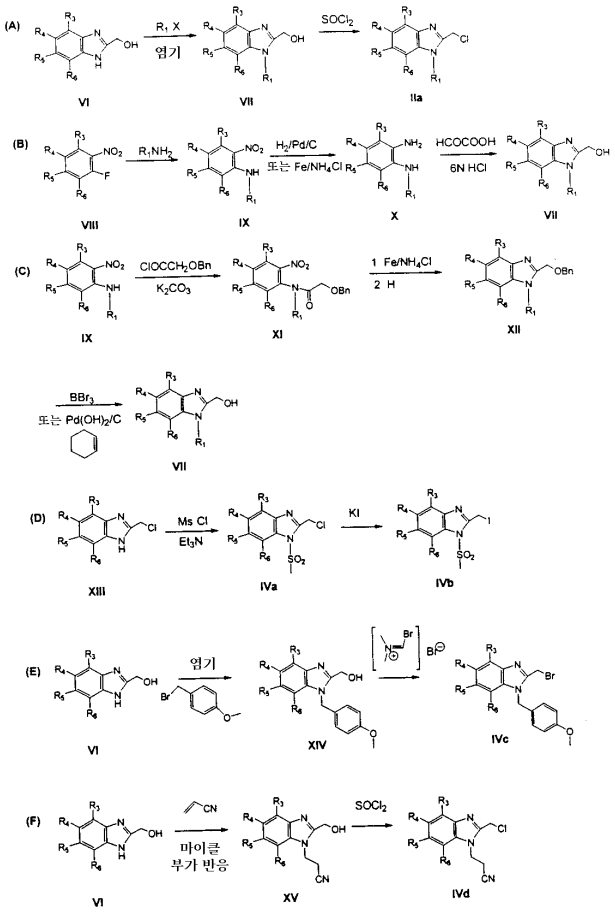


2-치환된-벤즈이미다졸(IIa)의 합성을 반응식II A-C에 나타냈다. 치환되거나 또는 비치환된 2-히드록시메틸벤즈이미다졸(VI)을 1.05 당량의 염기, 바람직하게는 수소화나트륨 또는 세슘 카르보네이트로 처리하고, 이어서 R_1-LG (여기서, LG는 탈리기, 예를 들면 할리드 또는 술포네이트임)를 첨가하여 화합물(VII)을 얻는다. 그 알콜을 티오닐 클로리드로 처리하여 2-클로로메틸-벤즈이미다졸IIa를 얻는다 (반응식 II-A). 반응식 II-B 에 도시된 다른 합성경로에서는 2-플루오로-니트로벤젠 (VIII)을 아민과 반응시켜 화합물(IX)를 얻는다. 니트로기를 환원하여 페닐렌디아민 유도체(X)을 얻고 이것을 4-6 N HCl중에서 글리콜산과 환화시켜 알콜(VII)을 얻는다. 별법으로, 2-아미노-니트로벤젠(IX)를 2-벤질옥시아세틸 클로리드로 아실화시켜 생성물(XI)을 얻는다 (반응식 II-C). 니트로기의 환원에 이어 에탄올중에서 촉매량의 아세트산 존재하에서 고리닫힘반응을 하여XII를 얻는다. 보론 트리브로미드 또는 팔라듐 히드록시드/탄소 및 시클로헥산를 사용하여 벤질기를 제거하여VII를 얻는다.

보호기를 포함하는 화합물 (IVa) - (IVd)의 제조를 반응식 II D - F에 나타냈다. 반응식 II - D 에서는 2 - 클로로메틸벤즈이미다졸을 메탄 술포닐클로리드(Ms - Cl) 및 트리에틸아민과 반응시켜 화합물(IVa)를 얻는다. 클로리드를 아세톤 중에서 포타슘 요오디드와 환류시켜 화합물(IVb)를 얻을 수 있다. p - 메톡시벤질 보호기는 반응식 II - E 에 있다. 4 - 메톡시벤질 클로리드를 2 - 히드록시메틸 벤즈이미다졸(VI)과 염기, 바람직하게는 소듐 하이드라이드 존재하에서 반응시켜 화학식(XIV)의 화합물을 얻는다. 알콜(XIV)을 (브로모메틸렌)디메틸암모늄 브로미드로 처리하여 화합물(IVc)를 얻는다. 화합물(IVd)는 반응식 II - F에 설명된 것 처럼 제조될 수 있다. 2 - 히드록시메틸벤즈이미다졸(VI)에 아크릴로니트릴을 미카엘 첨가시켜 화합물(XV)를 얻고, 이어서, 이것은 티오닐 클로리드 처리로 클로리드(IVd)로 전환된다.

반응식 II

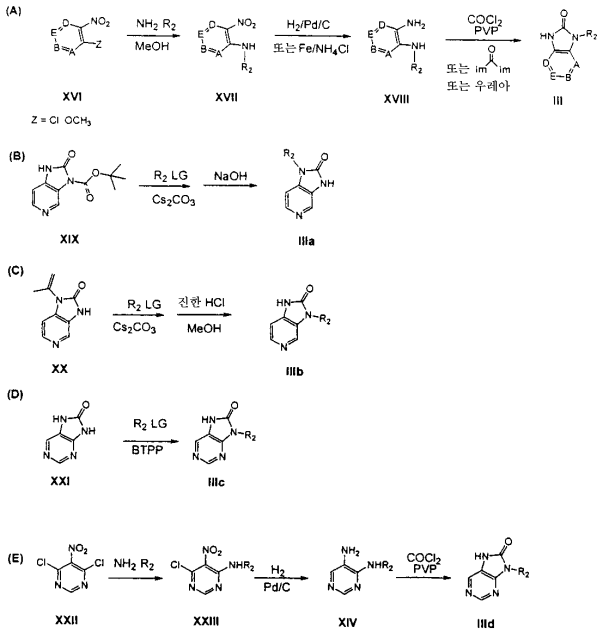
벤즈이미다졸(Ia)의 제조



2-옥소-이미다조피리딘 및 2-옥소-이미다조피리미딘은 반응식 III에 도시된 과정을 이용하여 합성할 수 있다. 니트로피리딘(XVI) (2-클로로-3-니트로-피리딘, 4-알콕시-3-니트로피리딘 및 3-알콕시-2-니트로피리딘)의 Z (여기서, Z는 할라이드, 바람직하게는 클로리드, 또는 알콕시기, 바람직하게는 메톡시기)를 아민으로 치환하여 XVII를 얻는다 (반응식 III-A). 니트로기의 환원 및 얻어진 디아민(XVII)을 환화 및 포스겐/폴리비닐피리딘, 카르보닐디이미다졸 또는 우레아를 사용하여 환화시켜 N3-치환된 2-옥소-이미다조피리딘(III)을 얻는다. N-치환된 2-옥소-5-이미다조피리딘(IIIa)는 기지 화합물(XIX)로부터 N-알킬화 및 수산화나트륨 수용액으로 t-부톡시카르보닐을 탈보호 반응시켜 제조한다(반응식 III-B). 한편, (XX)의 N-알킬화 및 이소프로페닐기의 산가수분해로 2-옥소-이미다조-6-피리미딘(IIIb)를 얻는다 (반응식 III-C). 반응식 III-D 에서 설명된 것처럼 2-옥소-이미다조피리미딘(IIIc)은 2-옥소-이미다조피리딘(XXI)를 R_2-LG (여기서, LG는 상기에 설명된 것같은 탈리기임)와 직접반응시켜 제조할 수 있다. 별법으로 4,6-디클로로-5-니트로피리미딘(XXII)을 아민으로 처리하여XXIII을 생성할 수 있다(반응식 III-E). 니트로기 및 탄소-염소 결합 모두의 촉매적 환원 및 얻어진 디아민(XIV)를 포스겐과을 이용해서 환화시켜IIId를 얻는다.

반응식 III

2-옥소-이미다조피리딘 및 2-옥소이미다조피리미딘의 제조



실시예

양성자 핵자기 공명(^{1}H NMR) 스펙트럼을 브루커 아반스(Bruker Avance) 500, AC-300, 브루커 DPX-300 또는 바리안 제미니(Varian Gemini) 300 분광분석기로 기록했다. 모든 스펙트럼은 $CDCl_3$, CD_3OD, 또는 DMSO-d_6에서 측정하였고, 화학적 이동은 테트라메틸실란(TMS)에 대한 δ단위로 기록했다. 스플릿 패턴은 이하와 같이 부른다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선 ; m, 다중선; b, 광역선; dd, 이중선의 이중선; dt, 삼중선의 이중선. 질량분광분석은 피니간(Finnigan) SSQ 7000 사중극자 질량 분광분석기로 포지티브 및 네가티브 전자분무 이온화(ESI)모드 모두에서 실험하거나, 또는 포지티브 전자분무 이온화에서 미세질량 플랫폼 LC 싱글 사중극자 질량분석기가 장착된 시마츠(Shimadzu) LC 10AS를 사용하여 LC MS로 실험하였다. 고해상도 질량분광분석은 피니간 MAT900을 사용하여 기록하였다. 적외선(IR)분광분석은 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer)시스템 2000 FT IR로 기록하였다. 원소분석은 퍼킨 엘머 시리즈 II, 모델 2400 CHN/O/S분석기로 실시하였다. 칼럼 크로마토그래피는 VWR 사이언티픽으로부터의 실리카겔에서 실시하였다. 제조용(Preperative) HPLC는 C18칼럼에서 0.1% 트리플루오로아세트산과 물중의 메탄올의 혼합액으로 용출시키며 시마츠 LC 8A를 사용하여 실시했다.

실험 부분에서 사용된 약어:

BEMP 2-t-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸-퍼히드로-1,3,2-디아자포스포린

BTPP t-부틸이미노-트리(피롤리디노)포스포란

CAN 세릭 암모늄 니트레이트

DBU 1,8-디아자바이시클로[5,4,0]운데크-7-엔

DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

DMF 디메틸포름아미드

DMSO 디메틸 술폭시드

Et_2O 디에틸 에테르

EtOAc 에틸 아세테이트

EtOH 에틸 알콜

MeOH 메탄올

Prep HPLC 제조용 고성능 액체 크로마토그래피

Prep TLC 제조용 박막 크로마토그래피

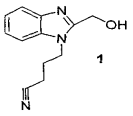
TBAF 테트라부틸암모늄 플루오리드

TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라히드로푸란

I. 벤즈이미다졸의 제조:

화합물1-25,59-111, 및138-143는 반응식 II에서 설명된 것에 따라 합성된 벤즈이미다졸 중간체이다.

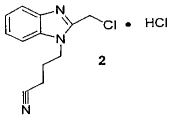


DMF/THF (150 mL, 1: 1) 혼합물 중 2-히드록시메틸벤즈이미다졸 (29.63 g, 200 mmol) 용액에 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 중 60%, 8.4 g, 210 mmol)을 실온에서 몇번에 나누어 첨가했다. 1시간동안 교반한 후, 4-브로모부티로니트릴(29.6 g, 200 mmol)을 첨가하고 얻어진 용액을 16시간동안 80℃에서 교반했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 모은 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(구배, EtOAc/헥산 1:1 에서 2:1, 그런후 EtOAc/MeOH, 10:1)로 정제하여 22.11 g (51% 수율)의1을 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.27-2.32 (m, 2 H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.26-7.38 (m, 3 H), 7.67-7.70 (m, 1 H);
MS m/e 216 (MH^+).

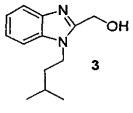
2-히드록시메틸-벤즈이미다졸을 2-클로로메틸-벤즈이미다졸로 전환시키는 일반 과정

이하의 과정은 화합물2, 4, 9, 11A+11B, 15, 19, 23, 25, 70, 72, 76, 81, 88, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 108,및 111및143의 합성에 사용되었다..



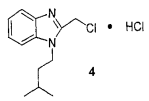
알콜1(22 g, 102.2 mmol)을 CH_2Cl_2 (100 mL)에 분산시키고, 티오닐 클로리드(15.81 g, 132.9 mmol)를 얼음-물 수조 냉각을 하며 서서히 첨가했다. 얼음 수조를 제거했다. 용액을 1시간동안 실온에서 교반한 후 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로 분쇄하여 거의 정량적인 수율의2를 연회색 분말로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.32-2.38 (m, 2 H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.69 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.69-7.74 (m, 2 H), 7.85-7.87 (m, 1 H), 8.00-8.02 (m, 1 H);
MS m/e 234 (MH^+).
$C_{12}H_{12}N_3 \bullet HCl \bullet 0.25\ H_2O$ 계산값 : C, 52.48; H, 4.95; N, 15.30
실험값 : C, 52.52; H, 4.88; N, 15.26



4-브로모부티로니트릴을 3-메틸부틸브로미드로 대체한 것을 제외하고는 화학물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물3을 제조했다.

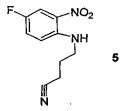
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.71-1.78 (m, 3 H), 4.28 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 7.33-7.41 (m, 3 H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2 H);
MS m/e 219 (MH^+).



4

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물4를 제조했다.

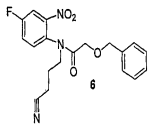
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.83-1.89 (m, 3 H), 4.57-4.60 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 7.68-7.73 (m, 2 H), 7.84-7.86 (m, 1 H), 7.93-7.95 (m, 1H);
MS m/e 237 (MH^+).



5

DMF (250 ml) 중 2,5-디플루오로니트로벤젠 (15.4 g, 96.8 mmol), 4-아미노부티로니트릴 (7.4 g, 88 mmol) 및 디이소프로필아민(23 ml, 132 mmol) 을 32시간동안 실온에서 교반했다. 여과 후, 용매를 증발시키고 오렌지색 고체를 메탄올 (250 ml)에서 재결정하여5(14 g, 65%수율)를 오렌지색 결정으로 얻었다.

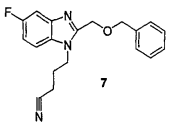
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.06-2.12 (m, 2 H), 2.54 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.48-3.53 (m, 2 H), 6.85-6.88 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.89-7.92 (m, 1 H);
MS m/e 224 (MH^+).



6

CH_3CN (200 ml) 중 니트릴5(10.8 g, 48.4 mmol) 및 탄산칼륨 (20.1 g, 145 mmol)의 분산액에 벤질록시아세틸 클로리드(7.64 ml, 48.4 mmol)를 적가했다. 12시간 동안 실온에서 교반한 후에, 그 혼합물을 EtOAc (500 ml)로 희석하고 여과했다. 여과액을 1 N HCl, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(구배, EtOAc/헥산, 1: 2 에서 1: 1)로 정제하여6(7.5 g, 42% 수율)을 점성있는 담황색 오일로 얻었다.

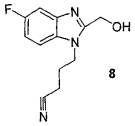
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.86-1.98 (m, 2 H), 2.38-2.51 (m, 2 H), 3.34-3.39 (m, 1 H), 3.80-3.87 (m, 2 H), 4.06-4.14 (m, 1 H), 4.40-4.48 (m, 2 H), 7.18-7.19 (m, 1 H), 7.26-7.40 (m, 5 H), 7.72-7.74 (m, 1 H);
MS m/e 394 (MH^+).



7

기계식 교반기가 장착된 플라스크내의 MeOH 및 H_2O (200 ml, 1: 1)의 혼합물중의 화합물6(6.40 g, 17.25 mmol), 철분말(2.89 g, 51.8 mmol) 및 염화암모늄(4.61 g, 86.2 mmol)의 분산액을 4시간동안 환류시키며 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과시키고 MeOH로 세척했다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (500 ml)로 회수하고, 염수로 세척시키고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물에 CH_3CN (100 ml) 및 아세트산(1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 4시간동안 환류시키켜 교반했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, EtOAc/헥산, 1:2 에서 2:1)로 정제하여7(4.42 g, 75% 수율)을 방치하면 고체화되는, 점성있는 오일로 얻었다.

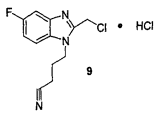
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.15-2.20 (m, 2 H), 2.31 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.29-7.38 (m, 6 H), 7.43-7.46 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H);
MS m/e 324 (MH^+).



8

0℃에서 CH_2Cl_2 (100 ml)중의7(3.23 g, 10 mmol)의 용액에 보론 트리브로미드(2.84 ml, 30 mmol)를 첨가했다. 1시간동안 교반한 후에, 혼합물을 얼음 수조 냉각시키며 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 퀀칭시키고 EtOAc로 추출했다. 모은 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2/MeOH, 40:1 에서 20:1)로 정제시켜8(1.68 g, 72% 수율)을 오프-화이트색 고체로 얻었다.

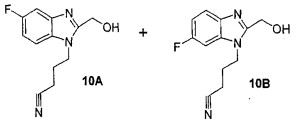
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.25-2.30 (m, 2 H), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 7.04-7.081 (m, 1 H), 7.29-7.34 (m, 2 H);
MS m/e 234 (MH^+).



9

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물9를 제조했다.

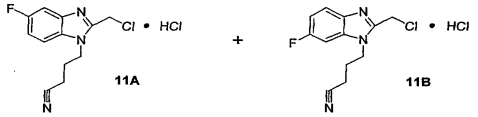
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.24-2.30 (m, 2 H), 2.44-2.47 (m, 2 H), 4.32-4.39 (m, 2 H), 4.829 (s, 1 H), 4.831 (s, 1 H), 7.01-7.11 (m, 1.5 H), 7.30-7.33 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 0.5 H), 7.40-7.42 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 0.5 H), 7.66-7.68 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 0.5 H);
MS m/e 252 (MH^+).



10A 10B

화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 5-플루오로-2-히드록시메틸 벤즈이미다졸로부터10A및10B의 혼합물을 제조했다.

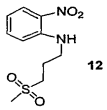
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.26-2.30 (m, 2 H), 2.42-2.46 (m, 2 H), 4.36-4.42 (m, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 7.03-7.07 (m, 1.5 H), 7.30-7.32 (m, 1 H), 7.60-7.63 (m, 0.5 H);
MS m/e 234 (MH^+).



11A 11B

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물11A및11B를 제조했다.

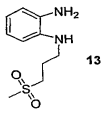
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.24-2.30 (m, 2 H), 2.44-2.47 (m, 2 H), 4.32-4.39 (m, 2 H), 4.829 (s, 1 H), 4.831 (s, 1 H), 7.01-7.11 (m, 1.5 H), 7.30-7.33 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 0.5 H), 7.40-7.42 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 0.5 H), 7.66-7.68 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 0.5 H);
MS m/e 252 (MH^+).



12

2-플루오로니트로벤젠(35.4 g, 250.9 mmol), 3-(메틸티오)프로필아민(24.0g, 228.1 mmol) 및 탄산칼륨 (47.3 g, 342 mmol)을 CH_3CN (100 mL)중에서 밤새 실온에서 교반했다. 환류시키며서 추가로 교반한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과했다. 여과액을 증발시켰다. DMF(150 mL) 중의 잔류물에 마그네슘 모노퍼록시프탈레이트 헥사히드레이트(MMPP, 168 g, 340 mmol)를 얼음물 냉각을 하며 여러번 나누어 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반한 후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2에 녹이고 1 N NaOH, 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 뜨거운 EtOAc로 분쇄하여12(48.7 g, 75% 수율)를 오렌지색 고체로 얻었다.

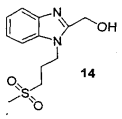
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.25-2.35 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 6.68 -6.74 (m, 1 H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.45-7.51 (m, 1 H), 8.20 (dd, J = 1.5, 8.7 Hz, 1 H);
MS m/e 259 (MH^+);
$C_{10}H_{14}N_2O_4S$ 계산값 : C, 46.50; H, 5.46; N, 10.84
실험값 : C, 46.53; H, 5.54; N, 10.90.



13

$CHCl_3$ 및 MeOH (150 mL, 1:3)의 혼합물 중의12(48.5 g, 187.8 mmol)의 분산액에 탄소상 10% 팔라듐(6 g)을 질소하에서 첨가했다. 반응은 파 쉐이커에서 수소압력을 40 내지 60psi로 25분간 유지시키며 실시했다. 촉매를 셀라이트 패드를 통과시켜 여과로 제거하고 여과액을 증발시켜 정제하지 않은13을 얻었다.

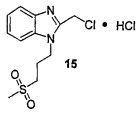
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.11-2.21 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.28-3.36 (m, 4 H), 6.75 (dt, J = 0.9, 7.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.06-7.12 (m, 2 H);
MS m/e 229 (MH^+).



14

상기에서 얻어진 정제하지 않은 디아민13을 6 N HCl (150 mL)중의 글리콜산(15.7 g, 207 mmol)과 밤새 환류시키며서 교반시켰다. 용액을 얼음조로 냉각시키고 농축된 NH_4OH용액으로 중화시키고, EtOAc로 추출하고, $MgS0_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피로(구배, EtOAc/헥산, 1:1 에서 EtOAc/MeOH, 10:1) 정제하여 생성물을 얻고 이를 EtOAc/MeOH로 결정화시켜 25.7 g (두 단계에서 51% 수율)의14를 얻었다.

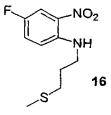
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.38-2.44 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.24 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (t, J = 1.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.33 (dt, J = 1.1, 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1 H);
MS m/e 269 (MH^+).



15

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물15를 제조했다.

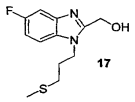
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.46-2.52 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.37 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.77 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.68-7.73 (m, 2 H), 7.86 (dd, J = 2.8, 6.9 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 1.7, 6.1 Hz, 1 H);
MS m/e 287 (MH^+).



16

CH_3CN (150 mL)중의 2,5-디플루오로니트로벤젠 (15.1 g, 95.06 mmol)에 탄산칼륨 (26.3 g, 190.11 mmol) 및 3-(메틸티오)프로필아민(10.0 g, 95.06 mmol)을 첨가했다. 혼하물을 실온에서 16시간동안 기계식 교반기의 도움으로 매우 심하게 교반했다. 고체를 여과하고 여과액을 증발시켰다. 잔루물을 EtOAc (600 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 무수$MgSO_4$로 건조하고 증발시켜 정제되지 않은16을 오렌지색 고체로 얻었다 (25 g, 70% 순도).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.97-2.01 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.43 (q, J = 6.3 Hz, 2 H), 6.87 (dd, J = 4.6, 9.3 Hz, 1 H), 7.22-7.24 (m, 1 H), 7.85 (dd, J = 3.1, 9.3 Hz, 1 H), 7.95 (bs, 1 H);
MS m/e 245 (MH^+).

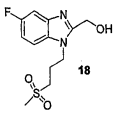


17

MeOH (300 mL)중의16(25 g)의 용액을 물(100 mL)중의 철분말 (12.0 g, 214.9 mmol) 및 염화암모늄 (19.2 g, 358.2 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 기계식 교반기로 심하게 교반하고 16시간동안 90℃에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트 플러그를 통과시켜 여과시키고, 셀라이트를 뜨거운 메탄올로 헹궜다. 용매를 증발시켜 정제하지 않은 아민을 얻었다. LC-MS m/e 215 (MH^+).

디아민(500 mg crude, 2.33 mmol) 및 글리콜산 (266 mg, 3.50 mmol)을 16시간동안 4 N 염산에서 환류시키켜 가열했다. 수용액을 냉각시키고 진한 NH_4OH (15 mL)로 중화시켰다. 그런 다음 수용액을 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, EtOAc/헥산, 2:1에서 EtOAc/MeOH, 10:1)로 정제하여17(150 mg, 25% 수율)을 얻었다.

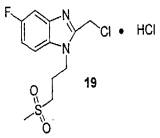
^1H NMR (CD_3OD) δ 2.08 (s, 3 H), 2.12-2.20 (m, 2 H), 2.53 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.43 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 7.07 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 4.6, 8.9 Hz, 1 H);
MS m/e 255 (MH^+).



18

DMF (5 mL)중의 술피드17(150 mg, 0.59 mmol)의 용액에 마그네슘 모노퍼록시프테이트 헥사히드레이트 (MMPP, 583 mg, 1.18 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간동안 실온에서 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출했다. 모은 추출물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, EtOAc 에서 EtOAc/MeOH까지 직선, 10:1)로 정제하여18(129 mg, 76% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

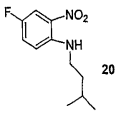
^1H NMR (CD_3OD) δ 2.37-2.47 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.26 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.55 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.14 (dt, J = 2.4, 9.4 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3139, 1624, 1591, 1489, 1478, 1446, 1416, 1308, 1270, 1143, 1134, 1047, 951, 859, 802, 527, 500;
MS m/e 287 (MH^+);
$C_{12}H_{15}FN_2O_3S$ 계산값 : C, 50.33; H, 5.28; N, 9.78
실험값 : C, 50.17; H, 5.17; N, 9.57.



19

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물19를 제조했다.

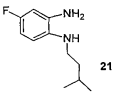
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.15-2.20 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.26 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.47 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.27 (dt, J = 2.4, 9.4 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 2.4, 9.0Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3429, 2577, 1635, 1536, 1496, 1290, 1277, 1130, 962, 927, 784;
MS m/e 305 (MH^+).



20

CH_3CN (500 mL)중의 2,5-디플루오로니트로벤젠(45 g, 282.86 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (78 g, 565. 72 mmol) 및 이소아밀아민(25 g, 282.86 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 18시간동안 실온에서 기계식 교반기로 교반했다. 탄산칼륨을 여과해버리고 여과액을 증발시켜 오렌지색 오일을 얻었다. 이 오일을 EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 20:1)로 정제하여 53 g (83% 수율)의 화합물20을 얻었다.

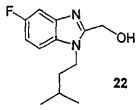
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 1.61-1.65 (m, 2 H), 1.74-1.78 (m, 1 H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J = 4.6, 9.5 Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.85 (dd, J = 3.1, 9.2 Hz, 1 H).



21

MeOH (200 mL)중의 화합물(20) (53 g, 235.14 mmol) 및 진한 HCl (15 mL) 용액에 카본상 10% 팔라듐(5 g)을 첨가하고 혼합물을 H_2 하에서 55 psi로 1.5시간동안 교반했다. 촉매를 셀라이트 패드를 통과시켜 여과로 제거하고, 여과액을 농축시켜 47 g (87% 수율)의 디아민21을 HCl염으로 얻었다.

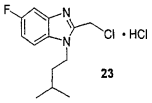
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 6 H), 1.65-1.77 (m, 3 H), 3.36 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.50-6.57 (m, 1 H), 6.71 (dd, J = 2.7, 10.5 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 5.5, 8.8 Hz, 1 H);
MS m/e 197 (MH^+).



22

4 N HCl (500 mL) 중의 디아민21(47 g, 200.66 mmol) 및 글리콜산 (16 g, 210.70 mmol)을 18시간동안 환류시키며 교반했다. 반응 혼합물을 먼저 실온까지 냉각시킨 후 0℃까지 냉각시켰다. 반응물을 pH가 대략 8에 맞춰질때까지 진한 수산화암모늄(200 mL)으로 희석시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 조생성물을 EtOAc/헥산로 재결정하여 27 g (37% 수율)의 화합물22를 갈색 결정으로 얻었다.

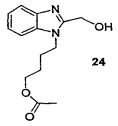
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.68-1.75 (m, 3 H), 3.19 (bs, 1 H), 4.22 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 7.06 (dt, J = 2.2, 9.1 Hz, 1 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.37 (dd, J = 2.1, 8.9 Hz, 1 H);
MS m/e 237 (MH^+).



23

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물23를 제조했다.

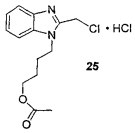
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.79-1.90 (m, 3 H), 4.44 (bt, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 7.36 (dt, J = 2.2, 8.9, 1 H), 7.54-7.59 (m, 2 H);
MS m/e 255 (MH^+).



24

4-브로모부티로니트릴을 4-브로모부틸 아세테이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물24를 제조했다.

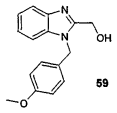
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.68-1.72 (m, 2 H), 1.91-1.94 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.26 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 6.86 (bs, 1 H), 7.20-7.29 (m, 3 H), 7.65 (dd, J = 1.8, 6.7 Hz, 1 H);
MS m/e 263 (MH^+).



25

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물25를 제조했다.

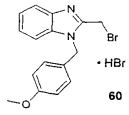
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.80-1.86 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.55 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1 H);
MS m/e 281 (MH^+).



59

4-브로모부티로니트릴을 4-메톡시벤질 클로리드로 대체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물59를 제조했다.

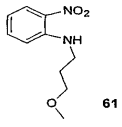
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.77 (s, 3 H), 4.99 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.28-7.34 (m, 3 H), 7.75 (d, J = 6.8, 1 H);
MS m/e 269 (MH^+).



60

화합물59(4,75 g, 17.7 mmol)를 CH_2Cl_2 (100 mL)와 섞고 그 혼합물을 (브로모메틸렌)디메틸암모늄 브로미드(5.25 g, 23.0 mmol)로 처리했다. 반응물을 30분간 실온에서 교반하고, 그런 다음 여과하여 백색 고체를 단리시켰다. 그 고체를 CH_2Cl_2로 헹군다음, 디에틸 에테르로 헹궜다. 고체를 물(50 mL)로 분쇄한 후, 여과하여 단리시키고, 물로 먼저 다음엔 아세톤으로, 마지막에는 Et_2O로 헹궜다. 백색 분말을 크롭 1이라고 라벨링하고 옆으로 치워놓았다. 모든 액체를 모아 진공에서 농축시켜 오프-화이트색의 고채를 얻었고, 이것을 아세톤 (50 mL) 및 Et_2O (300 mL)로 분쇄했다. 액체는 디칸테이션 시키고, 고체는 아세톤에 분산시키고, 여과로 단리시켜 크롭2를 얻었다. 크롭 1 및 2는 분광학적으로 일치하는 것으로 밝혀졌고, 모아서 6.65 g (91 % 수율)의 화합물60을 백색 고체로 얻었다.

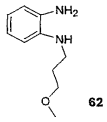
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.72 (s, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 5.68 (s, 2 H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.44-7.47 (m, 2 H), 7.62-7.63 (m, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H);
MS m/e 332 (MH^+).



61

3-(메틸티오)프로필아민 대신 3-메톡시프로필아민을 사용하여 화합물16에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물61을 제조했다.

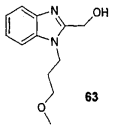
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.95-2.00 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.39-3.43 (m, 2 H), 3.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 6.61 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1 H), 8.26 (bs, 1 H);
MS m/e 211 (MH^+).



62

화합물13에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물61로부터 화합물62를 제조하고 바로 단리에 사용했다.

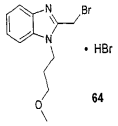
MS m/e 181 (MH^+)



63

화합물14에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물62로부터 화합물63을 제조했다.

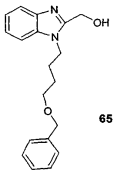
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.09-2.14 (m, 2 H), 3.30 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 4.35 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 7.22-7.26 (m, 2 H), 7.35-7.37 (m, 1 H), 7.69-7.70 (m, 1 H);
MS m/e 221 (MH^+).



64

CH_3CN (20 mL)중의 화합물 63) (1.50 g, 6.81mmol)의 용액을 (브로모메틸렌)디메틸암모늄 브로미드로 처리했다. 반응 혼합물을 18시간동안 실온에서 교반했다. 반응을 H_20 (3 mL)로 퀀칭시키고, 용매를 증발시키고 진공에서 건조시켜 화합물64를 얻고 이것을 바로 단리에 사용하였다.

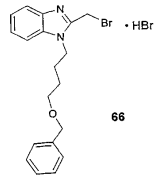
MS m/e 283, 285 (MH^+)



65

4-브로모부티로니트릴을 벤질 4-브로모부틸에테르로 대체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물65를 제조했다.

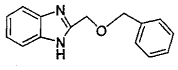
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.65-1.71 (m, 2 H), 1.94-1.99 (m, 2 H), 3.52 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 7.22-7.27 (m, 3 H), 7.27-7.31 (m, 4 H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 1.4, 7.1 Hz, 1 H);
MS m/e 311 (MH^+).



66

화합물64에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물66을 제조했다.

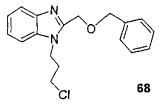
MS m/e 373, 375 (MH^+)



67

THF (150 mL)중의 1,2-페닐렌디아민(50 g, 462 mmol)의 분산액에 THF (100 mL) 중의 벤질록시아세틸 클로리드(171 g, 924 mmol)용액을 0℃에서 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 얼음조로 0℃로 냉각시키고 4N HCl (300 mL)을 천천히 반응 혼합물에 첨가했다. 얼음조를 제거하고 혼합물을 18시간동안 환류시키며서 가열했다. THF의 대다수는 증발되었다. 수용성 물질을 10 N NaOH로 중화시키고, EtOAc로 추출하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 갈색 고체를 얻었다. 고체를 EtOAc에서 재결정화하여 45 g (41% 수율)의 화합물67을 얻었다.

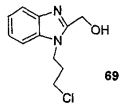
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 4.65 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 7.22-7.41 (m, 7 H), 7.56 (dd, J = 3.2, 6.1 Hz, 2 H);
MS m/e 239 (MH^+).



68

DMF (50 mL)중의 화합물67(6.00 g, 25. 18 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(미네랄 오일중 60%분산, 1.46 g, 36.52 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 30분간 교반했다. 냉각된 혼합물에 1-브로모-3-클로로프로판 (5.35 g, 32.99 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 4.5시간동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (75 mL)로 희석하고 Et_2O (3 x 300 mL)로 추출했다. 모은 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 실리카에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로(구배, 헥산/EtOAc 2:1 에서 1:1) 6.86 g (87% 수율)의 화합물68을 얻었다.

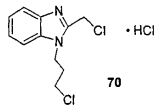
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.22-2.36 (m, 2 H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.45 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 7.28-7.44 (m, 7 H), 7.42-7.48 (m, 1 H), 7.79-7.82 (m, 1 H);
MS m/e 315, 317 (MH^+).



69

CH_2Cl_2 (75 mL)중의 화합물68(4.00 g, 12. 71 mmol)의 용액을 얼음조로 0℃까지 냉각시켰다. 이 용액에 보론 트리브로미드(CH_2Cl_2 중 0.99M, 20 mL, 19.76 mmol)를 주사기로 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간동안 0℃에서 교반했다. 반응을 MeOH (75 mL)로 0℃에서 퀀칭시켰다. 용매를 실온에서 회전증발조로 증발시켰다. 더 많은 MeOH를 첨가하고 다시 증발시켰다. 얻어진 고체를 고진공에서 48시간동안 건조시켜 3.70 g (95% 수율) 의 화합물69를 얻었다.

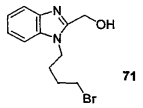
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.39-2.44 (m, 2 H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.61 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.62-7.68 (m, 2 H), 7.80-7.82 (m, 1 H), 7.93-7.95 (m, 1 H);
MS m/e 225, 227 (MH^+).



70

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물70을 제조했다.

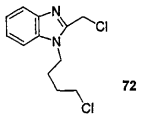
MS m/e 244(MH^+)



71

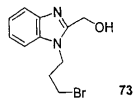
1,4-브로모부탄을 사용하여 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물71을 제조했고 반응은 0℃에서 실시했다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.91-1.95 (m, 2 H), 2.01-2.08 (m, 2 H), 3.48 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.38 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1 H);
MS m/e 282, 284 (MH^+).



72

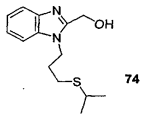
화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물72을 제조했고, 이를 바로 단리에 사용했다.



73

1,3-디브로모프로판을 사용하여 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물73을 제조했고, 이를 바로 단리에 사용했다.

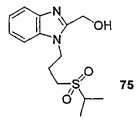
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42-2.47 (m, 2 H), 3.43 (t, J= 6.1 Hz, 2 H), 4.43 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 7.25-7.32 (m, 2 H), 7.42-7.44 (m, 1 H), 7.68-7.70 (m, 1 H);
MS m/e 268, 270 (MH^+).



74

2-프로판티올(305 mg, 4.00 mmol) 및 소듐하이드라이드(미네랄 오일중 60%분산, 240 mg, 6.00 mmol)를 DMF (20 mL) 중에 함께 교반한 후 0℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 화합물73을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온까지 덥혔다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고 EtOAc로 추출했다. 모은 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 칼럼 크로마토그래피(구배, CH_2Cl_2/MeOH, 40:1 에서 20:1)로 정제하여 310 mg (59% 수율)의 화합물74를 오프-화이트색 오일로 얻었다.

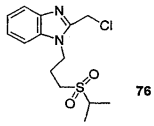
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 2.10-2.18 (m, 2 H), 2.58 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.90-2.93 (m, 1 H), 4.45 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 7.23-7.32 (m, 2 H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1 H);
MS m/e 265 (MH^+).



75

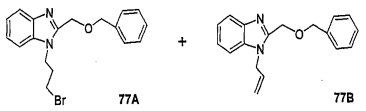
화합물18에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물74로부터 화합물75를 제조했다.

^{1}H NMR (CD_3Cl) δ 1.32-1.36 (m, 6 H), 2.44-2.50 (m, 2 H), 3.00-3.02 (m, 2 H), 3.06-3.10 (m, 1 H), 4.48 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 7.23-7.30 (m, 2 H), 7.42 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1 H);
MS m/e 297 (MH^+).



76

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물76을 제조했고 바로 단리에 사용했다.

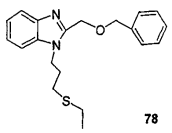


77A + 77B

DMF (85 mL) 중의 화합물67(18. 25 g, 76.59 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(미네랄 오일중 60%분산, 3.37 g, 84.25 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 30분간 교반한 후 0℃로 냉각시켰다. 1,3-디브로모프로판을 그 냉각된 용액에 천천히 첨가했다. 20분 후 온도를 실온까지 올렸고, 출발 물질은 전혀 남지않았다. 반응 혼합물을 H_2O로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 모은 유기추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 2:1)하여 5.2 g의 원하던 브로미드 화합물77A(8% 수율) 및 원치않던 제거 생성물77B의 60/40 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

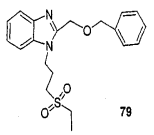
브로미드77A: MS m/e 360,361 (MH+) ;

제거 생성물77B: MS m/e 279 (MH+).



78

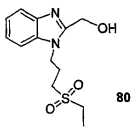
DMF (60 mL) 중의 에탄티올(1.04 g, 16.77 mmol)용액에 소듐 하이드라이(미네랄 오일중 60%분산, 670 mg, 16. 77 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 후 0℃까지 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서 화합물77A및 77B(5.2 g 혼합물, 3.0 g, 8.38 mmol)를 DMF (10 mL)에 녹이고, 0 ℃로 냉각하고 서서히 에탄티올 혼합물에 첨가했다. 온도가 서서히 실온까지 올라가는 동안, 반응 혼합물을 1시간동안 교반했다. DMF를 감압증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 녹이고 H_2O로 세척했다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 화합물78을 포함하는 이 물질을 더 이상 정제없이 혼합물로서 바로 사용했다.



79

화합물18에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 정제되지 않은78에서 화합물79를 제조했고 실리카에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(구배, EtOAc/헥산, 2:1 에서 EtOAc까지 직선)로 정제했다.

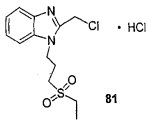
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.35-2.42 (m, 2 H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.84-2.88 (m, 2 H), 4.43 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 7.27-7.34 (m, 5 H), 7.42 (dd, J = 1.5, 7.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 1.6, 6.9 Hz, 1 H), 8.00 (s, 2 H);
MS m/e 373 (MH^+).



80

CH_2Cl_2 (50 mL)중의 화합물79(1.95 g, 5.24 mmol)를 얼음조로 0℃까지 냉각했다. 이 용액에 보론 트리브로미드(CH_2Cl_2 중 0.99M, 9.0 mL, 9.00 mmol)를 주사기로 서서히 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 40분간 교반한 후, 0℃에서 무수 메탄올(50ml)를 조심스럽게 첨가해 퀀칭시켰다. 용매를 실온에서 회전증발조로 증발시켰다. 더 많은 무수 MeOH을 첨가하고 용매를 다시 증발시켰다. 얻어진 고체를 고진공에서 48시간동안 건조시켜 1.82 g (96% 수율)의 화합물80을 얻었다.

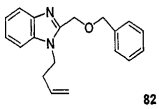
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 2.23-2.89 (m, 2 H), 3.11 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.29 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.53 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 7.58-7.65 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 1.0, 7.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 7.75 Hz, 1 H);
MS m/e 283 (MH^+).



81

화합물2에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물81을 제조했다.

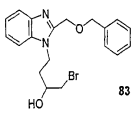
MS m/e 301 (MH^+).



82

DMF (25 mL)중의 화합물67(1.43 g, 6.00 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(미네랄 오일중 60%분산, 260 mg, 6.60 mmol)를 첨가하고 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 그 혼합물에 4-브로모-1-부텐(972 mg, 7.20 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하도록 하였다. 반응 혼합물을 H_2O로 퀀칭시키고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 물로, 이어서 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(구배, 헥산/EtOAc, 4:1 에서 1 : 1)로 580 mg (33% 수율)의 화합물82를 점성있는 오일로 얻었다.

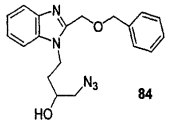
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.55-2.59 (m, 2 H), 4.31 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 5.01 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.04 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 5.71-5.80 (m, 1 H), 7.26-7.39 (m, 8 H), 7.79 (d, J=7.6 Hz, 1 H);
MS m/e 293 (MH^+).



83

DMSO (5 mL)중의 화합물82(468 mg, 1.92 mmol) 및 물(71 mg, 3.93 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드(NBS, 700 mg, 3.93 mmol)를 실온에서 첨가하고 혼합물을 1시간동안 교반했다. 얻어진 용액을 EtOAc로 희석시키고 H_2O로 세척했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, 헥산: EtOAc 3:1 에서 1:2)로 정제하여 214 mg (56% 수율)의 화합물83을 오프-화이트색 점성있는 오일로 얻었다.

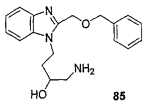
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.90-1.97 (m, 1 H), 2.12-2.18 (m, 1 H), 3.22-3.30 (m, 2 H), 3.61-3.66 (m, 1 H), 4.38-4.50 (m, 2 H), 4.59-4.64 (m, 2 H), 4.87-4.92 (m, 2 H), 7.28-7.37 (m, 7 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H);
MS m/e 389, 391 (MH^+).



84

DMF (5 mL)중의 화합물83(214 mg, 0.55 mmol) 및 소듐 아지드(107 mg, 1.65 mmol)의 혼합물을 1시간동안 50 ℃에서 교반했다. 얻어진 용액을 EtOAc로 희석하고 물로 세척했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시킨 후, 증발시켜 190 mg (98% 수율)의 화합물84를 오프-화이트색 점성있는 오일로 얻었다.

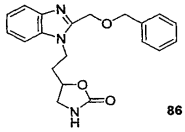
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.84-1.91 (m, 1 H), 2.02-2.09 (m, 1 H), 3.08-3.14 (m, 2 H), 3.52-3.56 (m, 1 H), 4.36-4.41 (m, 1 H), 4.44-4.50 (m, 1 H), 4.60-4.67 (m, 2 H), 4.88-4.93 (m, 2 H), 7.26-7.38 (m, 7 H), 7.42-7.44 (m, 1 H), 7.79-7.81 (m, 1 H);
MS m/e 352 (MH^+).



85

화합물13에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 화합물84로부터 화합물85를 제조했다.

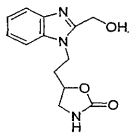
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.86-1.94 (m, 1 H), 2.03-2.10 (m, 1 H), 2.70-2.74 (m, J=3.2, 12.8 Hz, 1 H), 2.84-2.88 (dd, J=3.2, 12.8 Hz, 1 H), 3.70-3.75 (m, 1 H), 4.44-4.54 (m, 2 H), 4.60-4.65 (m, 2 H), 4.88-4.93 (m, 2 H), 7.27-7.38 (m, 7 H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1 H);
MS m/e 326 (MH^+).



86

CH_2Cl_2 (5 mL)중의 화합물85(162 mg, 0.50 mmol), 카르보닐디이미다졸(89 mg, 0.55 mmol) 및 피리딘(198 mg, 2.50 mmol)을 실온에서 2시간동안 교반했다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고 물로 세척했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배,CH_2Cl_2 : MeOH, 40:1 에서 20:1)로 정제시켜 130 mg (74% 수율)의 화합물86을 오프-화이트색 점성있는 오일로 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.16-2.21 (m, 2 H), 3.06-3.09 (m, 1 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 4.41-4.50 (m, 2 H), 4.58-4.65 (m, 3 H), 4.80-4.84 (m, 2 H), 7.26-7.38 (m, 6 H), 7.55-7.58 (m, 1 H), 7.82-7.85 (m, 1 H), 8.51-8.53 (m, 1 H);
MS m/e 352 (MH^+).

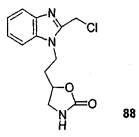


87

화합물86(130 mg, 0.37 mmol), 카본상 팔라듐 하이드록시드(펄만 촉매, 50 mg), EtOH (2 mL) 및 시클로헥센 (1 mL)을 1시간동안 환류시키며 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과했다. 여과액을 농축시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(구배, CH_2Cl_2/MeOH, 30:1 에서 10:1)로 정제하여 20 mg (21% 수율)의 화합물87을 점성있는 오일로 얻었다.

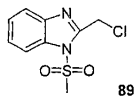
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.26-2.33 (m, 2H), 3.21-3.24 (m, 1H), 3.65 (t,J=8.8Hz, 1H), 4.50-4.54 (m,2H), 4.67-4.70 (m, 1H), 4.89-4.92 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9Hz, 1H)
;

MS m/e 294(MH^+)



88

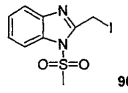
클로리드2에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 화합물88를 제조하고 바로 단리에 사용했다.



89

CH_2Cl_2 (0.5 L)중의 2-(클로로메틸)벤즈이미다졸 (80 g, 0.48 mol) 및 메탄술포닐 클로리드 (58.3 mL, 0.75 mol)의 용액에 트리에틸아민(136 mL, 0.97 mol)을 지소하에서 적가했다. 얻어진 혼합물을 6시간동안 실온에서 교반했다. 상기 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 MeOH로 부수고 여과하여 74.9 g (64% 수율)의 화합물89를 갈색 고체로 얻었다.

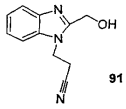
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.44 (s, 3 H), 5.11 (s, 2 H), 7.40-7.49 (m, 2 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 7.85-7.91 (m, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3027, 2920, 1371, 1349, 1177, 1144, 1059;
MS m/e 245 (MH^+);
$C_9H_9ClN_2O_2S$ 계산값 : C, 44.18; H, 3.71; N, 11.45
실험값 : C, 44.09; H, 3.57; N, 11.49.



90

아세톤(1 L)중의 포타슘 요오디드(206 g, 1.24 mol) 및 화합물89(74.8 g, 0.414 mol)의 용액을 4시간동안 실소하에서 환류시키며 교반했다. 고체를 여과하고 여과액을 증발시켰다. 정제되지 않은 생성물을 MeOH로 부수고 여과하여 83 g (60% 수율)의 화합물90을 고체로 얻었다.

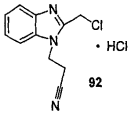
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.48 (s, 3 H), 4.97 (s, 2 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.75-7.85 (m, 2 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3022, 2916, 1366, 1173, 1055, 966, 763, 745;
MS m/e 336 (MH^+);
$C_9H_9IN_2O_2S$ 계산값 : C, 32.16; H, 2.70; N, 8.33
실험값 : C, 32.05; H, 2.63; N, 8.22.



91

화합물91을 포포프(Popov)가 문헌[Khim Geterotskl. Soedin. 1996,6,781-792]에서 설명한 마이클 첨가 반응에 따라 제조했다.

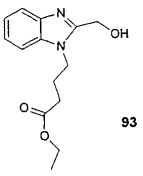
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.08 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 5.73 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.17-7.28 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1 H);
MS m/e 202 (MH^+);
$C_{11}H_{11}N_3O$ 계산값 : C 65.66; H, 5.51; N, 20.88
실험값 C, 65.94; H, 5.57; N, 21.08.



92

화합물92를 화합물2에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조했다.

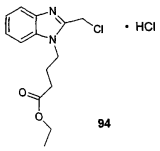
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.02 (t, J = 7.0Hz, 2 H), 4.65 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 7.34-7.44 (m, 3 H), 7.79-7.82 (m, 1 H);
MS m/e 220 (MH^+);
$C_{11}H_{10}ClN_3$ 계산값 : C, 60.09; H, 4.65; N, 19.13
실험값 : C, 60.09; H, 4.65; N, 19.11.



93

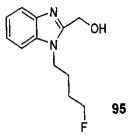
4-브로모부티로니트릴을 에틸-4-브로모부티레이트로 교체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 화합물93을 제조했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.15-2.22 (m, 2 H), 2.38-2.42 (m, 2 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.29-4.34 (m, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 7.22-7.30 (m, 2 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.66-7.70 (m, 1 H);
MS m/e 250 (MH^+).



94

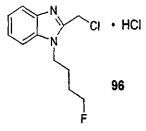
화합물94를 클로리드2에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하고 바로 단리에 이용했다.



95

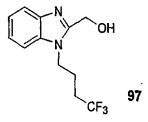
4-브로모부티로니트릴을 1-브로모-4-플루오로부탄으로 교체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물95를 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.65-1.75 (m, 2 H), 1.85-1.90 (m, 2 H), 4.32 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 5.62 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.56-7.60 (m, 2 H);
MS m/e 222 (MH^+).



96

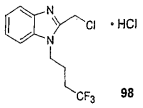
화합물96를 클로리드2에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하고 바로 단리에 이용했다.



97

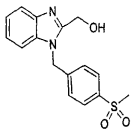
4-브로모부티로니트릴을 1-브로모-4,4,4-트리플루오로부탄으로 교체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 화합물97을 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.99-2.05 (m, 2 H), 2.34-2.40 (m, 2 H), 4.35-4.38 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.60-7.63 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H);
MS m/e 258 (MH^+).



98

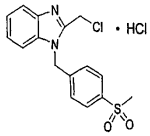
화합물98를 클로리드2에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하고 바로 단리에 이용했다.



99

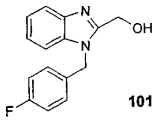
4-브로모부티로니트릴을 4-메틸술포닐벤질 브로미드로 교체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물99를 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.16 (s, 3 H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.70 (s, 2 H), 5.73-5.75 (m, 1 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 7.36-7.38 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.64-7.65 (m, 1 H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1 H);
MS m/e 316 (MH^+).



100

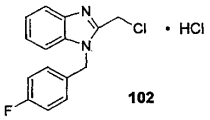
화합물100를 클로리드2에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하고 바로 단리에 이용했다.



101

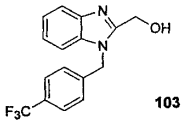
4-브로모부티로니트릴을 4-플루오로벤질 브로미드로 교체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물101을 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.74 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 7.13-7.18 (m, 3 H), 7.28-7.30 (m, 2 H), 7.38-7.40 (m, 1 H), 7.59-7.63 (m, 1 H);
MS m/e 256 (MH^+).



102

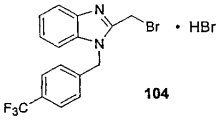
화합물102를 클로리드2에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하고 바로 단리에 이용했다.



103

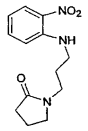
4-브로모부티로니트릴을 4-플루오로메틸벤질 브로미드로 교체하는 것을 제외하고는 화합물1에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물103을 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.74 (s, 2 H), 5.68 (s, 2 H), 7.11-7.20 (m, 2 H), 7.35-7.39 (m, 2 H), 7.62-7.64 (m, 1 H), 7.64-7.72 (m, 2 H);
MS m/e 369 (MH^+).



104

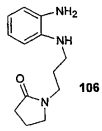
화합물104를 화합물64에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하고 바로 단리에 이용했다.



105

3-(메틸티오)프로필아민 대신 1-(3-아미노프로필)-2-피롤리디논을 사용하여 화합물16에 설명된 과정과 같은 과정을 사용하여 화합물105를 제조했다.

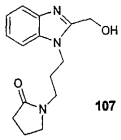
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.93 (m, 2 H), 2.02-2.07 (m, 2 H), 2.39 (t, J = 8.05 Hz, 2 H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 4 H), 6.64 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.07 (bs, 1 H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1 H);
MS m/e 263 (MH^+);
$C_{13}H_{17}N_3O_3$•0.24 H2O 계산값 : C, 58.34; H, 6.58; N, 15.70
실험값 : C, 58.05; H, 6.20; N, 11.41.



106

화합물106을 화합물13에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하였다.

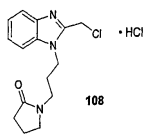
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.83-1.88 (m, 2 H), 1.99-2.05 (m, 2 H), 2.41 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.33-3.43 (m, 4 H), 6.63-6.65 (m, 2 H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.78 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H);
MS m/e 233 (MH^+).



107

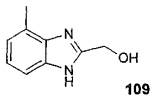
화합물107을 화합물14에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.87-1.92 (m, 2 H), 1.95-2.00 (m, 2 H), 2.21 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.25-3.34 (m, 4 H), 4.26 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 5.65 (bs, 2 H);
MS m/e 273 (MH^+).



108

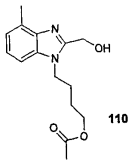
화합물108을 클로리드2에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 제조하고 바로 단리에 이용했다.



109

6 N HCl (100 mL) 중 2,3-디아미노톨루엔 (10.21 g, 83.57 mmol) 및 글리콜산 (9.53 g, 125.36 mmol)의 혼합물을 100℃에서 14시간동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고 수산화암모늄으로 염기(pH 7-8)로 만들었다. 여과하여 암갈색 초체를 얻고, 이를 H_2O로 세척하고 건조시켜 12.47 g (92% 수율)의 화합물109를 얻었다.

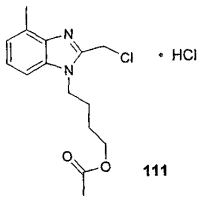
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.50 (s, 3 H), 4.70 (s, 2 H), 6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1 H).



110

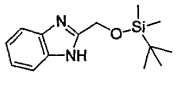
사용된 염기가 탄산 세슘인 것을 제외하고는 화합물24에 설명된 과정과 같은 과정에 따라 화합물110을 제조했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.67-1.73 (m, 2 H), 1.89-1.96 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 4.05-4.10 (m, 2 H), 4.27 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 7.01-7.03 (m, 1 H), 7.12-7.15 (m, 2 H);
MS m/e 277 (MH^+).



111

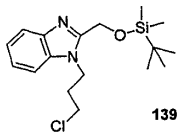
화합물111을 클로리드2에 설명된 과정과 동일한 과정에 따라 제조하고 즉시 단리에 사용했다.



138

THF (100 mL)중 2-히드록시메틸벤즈이미다졸(5.92 g, 40.0 mmol) 및 이미다졸(6.81 g, 100.0 mmol) 용액에 t-부틸디메틸실릴 클로리드(12.65 g, 84.0 mmol)를 조금씩 첨가했다. 얻어진 혼합물을 2시간동안 실온에서 교반하고 여과했다. 여과액을 EtOAc로 희석하고 H_2O 및 염수로 세척했다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc에서 재결정하여 8.50 g (81%)의 화합물138을 백색 침상 물질로 얻었다.

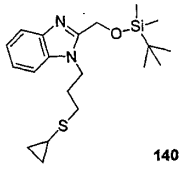
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.15-0.16 (m, 6 H), 0.95-0.97 (m, 9 H), 5.02-5.03 (m, 2 H), 7.24-7.27 (m, 2 H), 7.59 (bs, 2 H);
MS m/e 263 (MH^+).



139

염기로 소듐 하이드라이드 대신 탄산세슘을 사용한 것을 제외하고는 화합물68에 설명된 과정과 동일한 과정에 따라 화합물139을 제조했다.

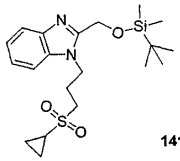
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.13-0.14 (m, 6 H), 0.91-0.92 (m, 9 H), 2.35-2.37 (m, 2 H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.50 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 10.0 Hz, 1 H);
MS m/e 339 (MH^+).



140

염기로 소듐 하이드라이드 대신 탄산 세슘을 사용한 것을 제외하고는 화합물74에 설명된 과정과 동일한 과정에 따라 화합물139와 시클로프로필술피드간의 쌍지움 반응으로 화합물140을 제조했다. 상기 시클로프로필술피드는 문헌[Journal of the American Chemical Society, 19923 114, 3492-3499]중의 E. 블록(Block), A. 쉬완(Schwan) 및 D. 딕슨(Dixon)에 의한 방법에 따라 제조했다.

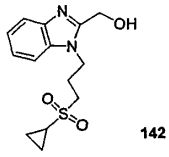
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.12-0.13 (m, 6 H), 0.54-0.56 (m, 2 H), 0.84-0.86 (m, 2 H), 0.90-0.91 (m, 9 H), 1.87-1.92 (m, 1 H), 2.20-2.25 (m, 2 H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.43 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 10.0 Hz, 1 H);
MS m/e 377 (MH^+).



141

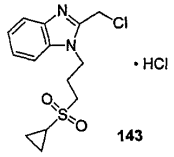
화합물141을 화합물18에 설명한 과정과 동일한 과정에 따라 화합물140으로부터 제조했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.13-0.14 (m, 6 H), 0.91-0.92 (m, 9 H), 1.01-1.03 (m, 2 H), 1.23-1.24 (m, 2 H), 2.31-2.34 (m, 1 H), 2.48-2.52 (m, 2 H), 3.07 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.51 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 10.0 Hz, 1 H);
MS m/e 409 (MH^+).



142

THF (0.5 ml)중의 화합물141(27 mg, 0.07 mmol)용액에 TBAF (1M THF 용액, 0.13 mL, 0.13 mmol)를 0℃에서 첨가하고 상기 혼합물을 10분간 교반했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 짧은 실리카(CH_2Cl_2/MeOH, 10:1) 플러그를 통과시켜 정제되지 않은 화합물 142를 제조했고 이것을 바로 단리에 사용했다.

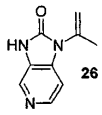


143

화합물143을 화합물2에 설명한 과정과 동일한 과정에 따라 제조하고 바로 단리에 사용했다.

II. 2-옥소-이미다조피리딘 및 2-옥소이미다조피리미딘:

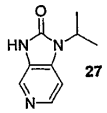
화합물26-58및112-126는 반응식(III)에 모사된 과정에 따라 제조된 중간체이다.



26

3,4-디아미노피리딘(30 g, 274.9 mmol), 에틸아세토아세테이트(53.66 g, 412 mmol) 및 DBU (1 mL)를 딘-스타크 트랩크하에서 크실렌(300 mL)중에서 환류시키며 교반했다. 3.5시간동안 교반시킨 후에, 용매를 증발시키고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc,EtOAc MeOH =10:1)로 정제하여 고체를 얻고 이것을 CH_2Cl_2/EtOAc에서 재결정하여26(21.45 g, 45% 수율)을 백색 결정으로 얻었다.

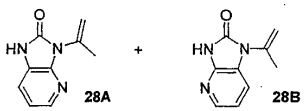
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.19 (s, 3 H), 5.22 (s, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H);
MS m/e 176 (MH^+).



27

MeOH (10 mL)중 카본상 10% 팔라듐 (0.1g)의 존재하에 화합물 26 (1.0 g, 5.71 mmol)을 파(Parr) 진탕기에서 2일동안 40psi에서 수소화시켰다. 촉매를 여과시켜 제거하고, 여과액을 증발시켜 화합물27을 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 4.72-4.76 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H);
MS m/e 178 (MH^+).



28A 28B

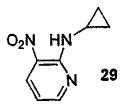
2,3-디아미노피리딘을 사용하여 화합물26에 설명된 과정과 동일한 과정을 실시하여28A및28B을 얻고 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2/아세톤, 5:1 에서 4:1)로 단리했다.

화합물 28A

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.31 (s, 3 H), 5.40 (s, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 7.04 (dd, J = 5.2, 7.7 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J = 1.4, 5.2 Hz, 1 H);
MS m/e 176 (MH^+).

화합물 28B

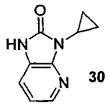
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.26 (s, 3 H), 5.21 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 7.11 (dd, J = 5.5, 7.9 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J = 1.3, 5.5 Hz, 1 H);
MS m/e 176 (MH^+).



29

2-클로로-3-니트로피리딘(7.0g, 50.0mmol), 시클로프로필아민(3.71g, 65 mmol) 및 탄산칼륨 (13.82 g, 100 mmol)을 CH_3CN (100 mL)중에서 상온에서 밤새 교반시키고 추가로 한시간동안 환류시켰다. 고체는 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 물을 잔류물에 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 모은 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시켜29(8.40 g, 94% 수율)를 암갈색 고체로 얻었다.

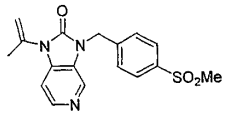
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.63-0.69 (m, 2 H), 0.93-0.97 (m, 2 H), 3.01-3.06 (m, 1 H), 6.70-6.72 (dd, J = 4.5, 8.3 Hz, 1 H), 8.24 (bs, 1 H), 8.42 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1 H), 8.52 (dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 1 H);
MS m/e 180 (MH^+).



30

화합물29(8.29 g, 46.28 mmol)를 화합물7에 설명된 과정을 사용하여 철로 환원시켰다. THF (50 mL)중에 정제되지 않은 디아민에 1 당량의 카르보닐디이미다졸을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, EtOAc/헥산, 1:1 에서 EtOAc/MeOH, 10:1)로 정제하여30(1.93 g, 두 단계에 걸친 수율 24 %)을 밝은 오렌지색 고체로 얻었다.

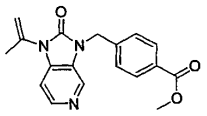
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.19 (d, J = 3.4 Hz, 2 H), 1.20 (s, 2H), 3.01-3.04 (m, 2 H), 7.02 (dd, J = 5.3, 7.7 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J = 1.4 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 9.61 (bs, 1 H);
MS m/e 176 (MH^+).



31

아세톤(50 mL)중의26(2.0 g, 11.4 mmol), Cs_2CO_3 (5.58 g, 17.1 mmol) 및 p-메틸술포닐벤질 클로리드 (2.34 g, 11.4 mmol)의 혼합물을 2시간동안 환류시키며 교반했다. 고체를 여과로 제거하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(구배, CH_2Cl_2/MeOH, 40:1 에서 20:1)로 정제하여31(3.24 g, 83% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

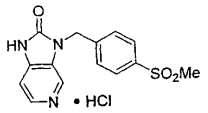
^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 2.18 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 5.23 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 5.45 (d, J = 1.2 Hz, 1 H)), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1 H);
MS m/e 344 (MH^+).



32

메틸술포닐벤질 클로리드를 메틸 p-브로모메틸벤조에이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물31의 과정과 동일한 과정을 사용하여 화합물32를 제조했다.

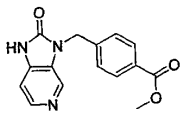
^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.32 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.07-7.09 (dd, J= 0.45, 5.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80-7.82 (m, 2H), 8.11 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H);
MS m/e 324 (MH^+).



33

진한 HCl (5 ml) 및 MeOH (50 mol)중의31(3. 24 g, 9.45 mmol)의 용액을 2시간동안 환류시키며 교반했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 뜨거운 MeOH로 부숴33(2.80 g, 87% 수율)을 염산염인 백색 고체로 얻었다.

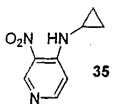
^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 3.18 (s, 3 H), 5.17 (s, 2 H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H);
MS m/e 304 (MH^+).



34

진한 HCl (10 ml) 및 MeOH (10 mol)중의32(1.30 g, 4.02 mmol)의 용액을 1시간동안 환류시키며 교반했다. 용액을 K_2CO_3로 중화시켜 pH 6으로 만들고, EtOAc로 추출했다. 유기층을 건조하고 증발시켜 건조했다. 조생성물을 뜨거운 CH_2Cl_2로 부숴34(0.85 g, 75% 수율)를 오프-화이트색 고체로 얻었다.

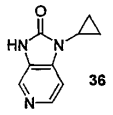
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.90 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H);
MS m/e 284 (MH^+).



35

EtOH (20 mL)중의 4-메톡시-3-니트로-피리딘 (7.71 g, 50 mmol) 및 시클로프로필아민(7.14g, 125 mmol)을 드라이 아이스 트랩 응축기 하에서 2시간동안 교반했다. 용매를 증발시켜35를 황색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.72-0.75 (m, 2 H), 0.99-1.03 (m, 2 H), 2.63-2.68 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.26 (bs, 1 H), 8.35 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3369, 1613, 1560, 1515, 1406, 1254, 1195, 1039, 881, 846, 769, 545;
MS m/e 180 (MH^+).



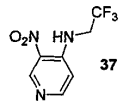
36

무수 MeOH (120 mL)중의35(12.28 g, 68.6 mmol)의 용액에 카본상 10% 팔라듐 (3g)을 질소하에서 조금씩 첨가했다. 환원은 수소(1 atm)를 포함하는 풍선을 사용하여 16시간동안 진행되었다. 촉매를 셀라이트 패드를 통과시켜 제거하고 MeOH로 헹궜다. 여과액을 슬러리로 농축하고 Et_2O를 첨가하여 디아민 생성물을 담황색 고체로 침전시켰다(10.1g, 99% 수율).

아세토니트릴(70 mL)중에 디아민 및 폴리비닐피리딘 (22.0g)의 슬러리에 톨루엔 중의 20% 포스겐 용액(70ml, 135.4mmol)을 적가했다. 2시간동안 실온에서 교반한 후에, 물로 반응을 퀀칭시켰다. 폴리비닐피리딘을 여과로 제거하고 MeOH로 헹궜다. 여과액을 농축하고 Et_2O을 첨가하여 담갈색 고체로 생성물36(15.5g, 98% 수율)을 침전시켰다.

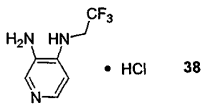
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.95-0.98 (m, 2 H), 1.07-1.14 (m, 2 H), 2.91-2.96 (m, 1 H), 7.32 (dd, J = 0.5, 5.3 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1 H);
MS m/e 176 (MH^+).

시클로프로필아민을 2당량의 트리플루오로에틸아민 히드로클로리드 및 디이소프로필렌아민으로 대체하는 것을 제외하고는,36의 제조에 설명된 것과 동일한 과정을 사용하여 2-옥소-이미다조피리딘39를 제조했고, 반응은 2일간 120-130℃ 에서 밀봉된 튜브내에서 실시했다.



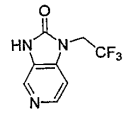
37

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.02 (q, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.43 (d over bs, 2 H), 9.28 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}): 3287, 3241, 1629, 1611, 1363, 1254, 1150, 1047, 870;
MS m/e 222 (MH^+);
$C_7H_6F_3N_3O_2$ 계산값 : C, 38.02; H, 2.73; N, 19.00
실험값 : C, 38.00; H, 2.69; N, 19.19.



38

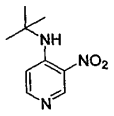
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 4.23 (q, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 1.1, 6.6 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}): 3343, 3202, 3062, 1625, 1578, 1529, 1257, 1154, 949;
MS m/e 192 (MH^+);
$C_7H_8F_3N_3$ • HCl 계산값: C, 36.94; H, 3.99; N, 18.46
실험값: C, 37.19; H, 3.86; N, 18.79.



39

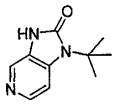
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.99 (q, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.90 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}): 3423, 2994, 1744, 1517, 1347, 1254, 1263, 1173, 1000, 811;
MS m/e 218 (MH^+).

시클로프로필아민을 t-부틸아민으로 대체하는 것을 제외하고는 화합물36에 설명된 것과 같은 과정을 사용하여 2-옥소-이미다조피리딘41을 제조했고, 반응은 80℃ 밀봉된 튜브내에서 실시했다. 이 화합물을 커플링 반응의 정제하지 않은 중간체로 사용했다.

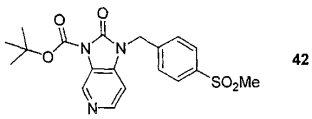


40

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.54 (s, 9 H), 7.21 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 9.08 (s, 1 H);
MS m/e 196 (MH^+).



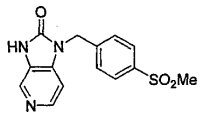
41



42

아세톤(10 mL)중의 1,2-디히드로-2-옥소-3H-이미다졸[4,5-c]피리딘-3-카르복실산-1,1-디메틸에틸에테르(470 mg, 2.0 mmol) (문헌[J. Org. Chem. 1995,60,1565)]에서 N. 민웰(Meanwell)등에 의해 설명된 과정에 따라 제조함), Cs_2CO_3 (978 mg, 3.0 mmol) 및 p-메틸술포닐벤질 클로리드(451 mg, 2.2 mmol)를 2시간동안 환류시키며 교반했다. 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2/MeOH, 40:1에서 20:1)로 정제하여42(500 mg, 62% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.71 (s, 9 H), 3.04 (s, 3 H), 5.15 (s, 2 H), 6.90 (m, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.93 (m, 2 H), 8.40 (m, 1 H), 9.01 (m, 1 H);
MS m/e 404 (MH^+).

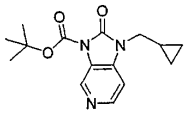


43

THF (5 ml) 및 물 (1 ml)중의42(260 mg, 0.64 mmol) 및 1 N NaOH (3.22 ml)의 혼합물을 밤새 주위온도에서 교반했다. 혼합물을 포화 NH_4Cl로 희석하고, CH2Cl2로 추출했다. 모은 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로 부숴 생성물43(180 mg, 93% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

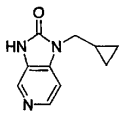
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.34 (s, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 11.34 (s, 1 H);
MS m/e 304 (MH^+).

p-메틸술포닐벤질 클로리드를 시클로프로필메틸 브로미드로 대체하는 것을 제외하고는, 화합물43에 대한 것과 같은 과정을 사용하여 2-옥소-이미다조피리딘45를 제조했다. 이 화합물을 커플링 반응의 정제안한 중간체로 사용했다.



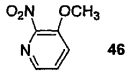
44

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.44-0.45 (m, 2 H), 0.56-0.58 (m, 2 H), 1.21-1.25 (m, 1 H), 1.69 (s, 9 H), 3.79 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H);
MS m/e 290 (MH^+).



45

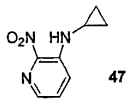
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.54 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H);
MS m/e 137 (MH^+).



46

아세톤 (800 mL)중의 3-히드록시-2-니트로피리딘 (100 g, 0.71 mol)의 용액에 탄산칼륨 (148 g, 1.07 mol)과, 이어서 디메틸 술페이트 (99 g, 0.79 mol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 기계식 교반기로 심하게 교반하고 4.5시간동안 60℃까지 가열했다. 혼합물을 따뜻할 동안 여과했다. 여과액에서 용매를 제거하여 정제안된 갈색 고체를 얻었다. 이 고체를 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/EtOAc, 1:1)로 정제하여46을 담황색 고체로 얻었다 (81 g, 74 % 수율).

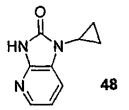
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.98 (s, 3 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 8.10 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1 H);
MS m/e 155 (MH^+).



47

반응을 2일동안 120℃에서 밀봉된 튜브내의 1.5당량의 시클로프로필아민으로 실시하는 것을 제외하고는,35의 제조를 위한 것과 같은 과정을 사용하여 화합물46으로부터 화합물47을 얻었다.

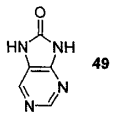
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.67-0.72 (m, 2 H), 0.89-1.00 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 1 H), 7.50 (dd, J = 4.0, 8.6 Hz, 1 H), 7.82 (J = 8.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 1.4, 4.0 Hz, 1 H);
MS m/e 155 (MH^+).



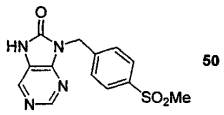
48

MeOH (25 mL)중의47(300 mg, 1.67 mmol)의 용액을 카본상 10% 팔라듐 (60mg)이 존재하는, H_2 (10 psi)하에서 15분간 교반했다. 촉매를 셀라이트 패트를 통과시켜 여과로 제거하고, 그 여과액에 우레아(402 mg, 6.70 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 증발시켰다. 그런 후, 고체 잔류물을 16시간동안 170℃에서 가열했다. 얻어진 검은색 고체를 끓는 에탄올에서 가열하고, 여과했다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2에서 CH_2Cl_2/MeOH, 20:1까지 직선)로 정제하여 화합물48을 노란색 고체로 얻었다 (82 mg, 28% 수율).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.99-1.04 (m, 2 H), 1.12-1.15 (m, 2 H), 2.89-2.93 (m, 1 H), 7.05 (dd, J = 5.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 1.3; 7.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1 H);
MS m/e 176 (MH^+).

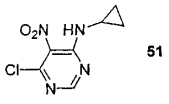

49

화합물49를 화합물48에 설명된 것과 같은 과정을 사용하여 4,5-디아미노피리미딘 및 우레아로부터 제조했다.


50

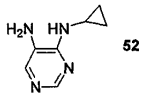
THF (5 mL)중의49(136 mg, 1.0 mmol)의 슬러리에 BTPP (946 mg, 3.0 mmol) 및 p-메틸술포닐벤질 클로리드 (205 mg, 1.0 mmol)를 주위온도에 첨가했다. 밤새 교반한 후에, 용액을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2/MeOH, 40:1 에서 20:1)로 정제하여 화합물50(52 mg, 34% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 3.08 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.91-7.93 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H);
MS m/e 305 (MH^+).


51

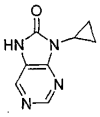
THF (50 ml)중 4,6-디클로로-5-니트로피리미딘 (3.88 g, 20.0 mmol) 및 트리에틸아민(4.05 g, 40.0 mmol)의 현탁액에 시클로프로필아민(1.14 g, 20.0 mmol)을 0℃에서 적가했다. 2시간동안 0℃에서 교반한 후에, 슬러리를 여과했다. 여과액을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2/MeOH, 100:1 에서 40:1)로 정제하여 화합물51(2.75 g, 64% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.61-0.64 (m, 2 H), 0.74-0.78 (m, 2 H), 2.92 (bs, 1 H), 8.43 (bs, 1 H), 8.51 (s, 1 H);
MS m/e 215 (MH^+).


52

피리미딘51을 40psi(파 진탕기)에서 1시간동안 MeOH중의 탄소상 10% 팔라듐으로 촉매적 수소화를 사용하여 환원시켜 화합물52를 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.74-0.76 (m, 2 H), 0.79-0.83 (m, 2 H), 3.06-3.11 (m, 1 H), 6.17 (bs, 2 H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 9.09 (d, J = 3.8 Hz, 1 H);
MS m/e 151 (MH^+).

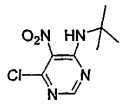


53

포스겐 및 폴리비닐피리딘을 사용하고, 화합물36에 설명된 것과 같은 과정에 따라 디아민52의 환화에 의해 화합물53을 얻었다.

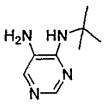
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.14-1.19 (m, 2 H), 1.20-1.27 (m, 2 H), 3.11-3.18 (m, 1 H), 8.47 (d, J = 0.45 Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H);
MS m/e 177 (MH^+).

시클로프로필아민이 t-부틸아민으로 대체된 것을 제외하고는, 화합물53과 같은 과정을 사용하여 2-옥소-이미다조피리미딘56을 제조했다. 화합물을 더 이상 정제없이 커플링 반응의 정제하지 않은 중간체로 사용했다.



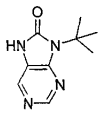
54

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9 H), 7.26 (bs, 1 H), 8.37 (s, 1 H);
MS m/e 231 (MH^+).



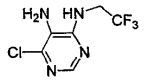
55

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.57 (s, 9 H), 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1 H);
MS m/e 167 (MH^+).



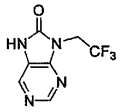
56

시클로프로필아민이 2,2,2-트리플루오로에틸아민으로 대체된 것을 제외하고는, 화합물53에 설명된 것과 같은 과정을 사용하여 2-옥소-이미다조피리딘58을 제조했다. 정제되지 않은 중간체를 더 이상 정제없이 커플링 반응에서 사용했다.



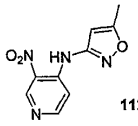
57

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 4.30-4.36 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H);
MS m/e 226 (MH^+).



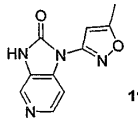
58

시클로프로필아민이 2 당량의 3-아미노-5-메틸이속사졸로 대체된 것 및 반응이 밀봉된 압력튜브 중에서 18시간동안 100℃의 MeOH 중에서 실시된 것을 제외하고는 36의 제조와 같은 과정에 따라 2-옥소-이미다조피리딘113을 제조했다.



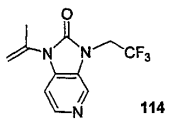
112

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.88 (s, 3 H), 4.71 (s, 1 H), 6.79 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3323, 3125, 3097, 1604, 1581, 1521, 1499, 1228, 1179;
MS m/e 221 (MH^+);
$C_9H_8N_4O_3$ 계산값 : C, 49.09; H, 3.66; N, 25.44
실험값 : C, 49.04; H, 3.63; N, 25.06.



113

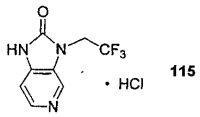
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.50 (s, 3 H), 6.94 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 0.6, 6.55 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3546, 3463, 2679, 1744, 1720, 1596, 1474, 1457, 1193, 1129, 809, 633;
MS m/e 217 (MH^+).



114

THF (10 mL)중의 화합물26(400 mg, 2.28 mmol) 및 BTPP (1.57 g, 5.02 mmol)의 혼합물을 20분간 교반하고, 그 후에 2,2,2-트리플루오로에틸 p-톨루엔술포네이트(605 mg, 2.40 mmol)를 그 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 18시간동안 45 ℃에서 교반한 후 60℃에서 추가로 24시간동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 H_2O로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 모은 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (EtOAc/MeOH, 20:1) 295 mg (50% 수율)의114를 백색 고체로 얻었다.

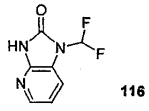
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.24 (s, 3 H), 4.51 (q, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 5.43 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.5 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3026, 1727, 1605, 1503, 1169, 1156, 1126, 827;
MS m/e 258 (MH^+).



115

MeOH (20 mL)중의 화합물114(272 mg, 1.06 mmol) 및 진한 HCl (12 mL)를 72시간동안 환류했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 진공하에서 건조하여 263 mg (99% 수율)의 화합물115를 HCl염으로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.93 (q, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H);
MS m/e 218 (MH^+).

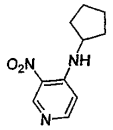


116

CH_2Cl_2 중의 화합물28B(1.2 g, 6.86 mmol) 및 BTPP (3.21 g, 10.28 mmol)를 밀봉된 플라스크내에 함께 혼합하고 -78℃까지 냉각했다. 클로로디플루오로메탄(가스, 약 2 g, 23.26 mmol)를 밀봉된 플라스크내 용액중에 버블링시켰다. 플라스기를 밀봉시키고, 온도를 0℃ 까지 10분 동안에 올린 후 실온까지 3분 동안에 올렸다. 반응 혼합물을 H_2O로 희석하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 모은 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물에 MeOH 중 6 N HCl (1:1 혼합물, 10 mL)를 첨가했다. 혼합물을 6시간동안 환류하에 교반했다. 반응을 고체 Na_2CO_3로 중화시켰다. 용매를 농축하고 얻어진 수용액을 CH_2Cl_2로 추출했다. 모은 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(구배, EtOAc에서 EtOAc/MeOH까지 직선, 5:1) 398 mg (31% 수율) 의116를 얻었다.

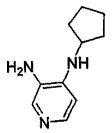
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.14 (dd, J = 5.7, 7.4 Hz, 1 H), 7.36 (t, J =58.7 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 9.40 (bs, 1 H);
MS m/e 186 (MH^+).

시클로프로필아민을 2 당량의 시클로펜틸아민으로 대체하고, 반응을 밀봉된 압력튜브내에서 2시간동안 120℃에서 실시한 것을 제외하고는,36의 제조에 설명된 것과 동일한 과정을 사용하여 화합물119를 제조했다.



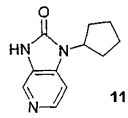
117

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.62-1.69 (m, 2 H), 1.70-1.76 (m, 2 H), 1.79-1.85 (m, 2 H), 2.10-2.16 (m, 2 H), 3.96-4.01 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.23 (bs, 1 H), 8.27 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H);
MS m/e 208 (MH^+).



118

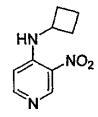
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.48-1.53 (m, 2 H), 1.61-1.64 (m, 2 H), 1.69-1.74 (m, 2 H), 2.00-2.06 (m, 2 H), 3.12 (bs, 2 H), 3.77-3.83 (m, 1 H), 4.22 (bd, J = 4.5 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 5.4 Hz, 1 H);
MS m/e 178 (MH^+).



119

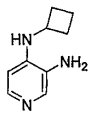
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.61-1.68 (m, 2 H), 1.85-1.95 (m, 4 H), 1.97-2.02 (m, 2 H), 4.11 (bs, 1 H), 4.67-4.74 (m, 1 H), 7.20 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H);
MS m/e 204 (MH^+).

시클로프로필아민을 2 당량의 시클로부틸아민으로 대체하고, 반응을 밀봉된 압력튜브내에서 100℃에서 실시된 것을 제외하고는,36의 제조에 설명된 것과 동일한 과정을 사용하여 화합물122를 제조했다.



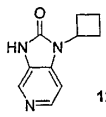
120

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.89-1.97 (m, 2 H), 2.05-2.09 (m, 2 H), 2.50-2.56 (m, 2 H), 4.06-4.13 (m, 1 H), 6.56-6.62 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.27 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H);
MS m/e 194 (MH^+).



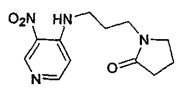
121

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.70-1.79 (m, 2 H), 1.83-1.91 (m, 2 H), 2.32-2.50 (m, 2 H), 3.85-3.91 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 5.49 (d, J=6.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H);
MS m/e 164 (MH^+).



122

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.92-2.04 (m, 2 H), 2.43-2.49 (m, 2 H), 2.88-2.97 (m, 2 H), 4.93-4.98 (m, 1 H), 7.83 (d, J= 6.6 Hz, 1 H), 8.41-8.43 (m, 2 H);
MS m/e 190 (MH^+).

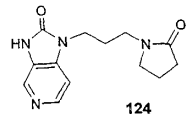


123

CH_3CN (50 mL)중의 4-클로로-3-니트로피리딘 (4.9 g, 30.80 mmol) 및 1-(3-아미노프로필)-2-피롤리디논(4.4 g, 30.80 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (4.25 g, 30.8 mmol)을 첨가하고 혼합물을 8시간동안 교반했다. 추가로 1-(3-아미노프로필)-2-피롤리디논(0.2 g, 1.41 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 농축하여 8.0 g (98% 수율)의 화합물123을 오렌지색 오일로 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.89-1.99 (m,2H); 2.02-2.15(m,2H), 2.35(t,J=8.05Hz,2H_; 3.36-3.47(m,6H), 6.70(d, J=6.2Hz, 1H), 8.28(d, J=6.27Hz, 1H), 8.37-8.40(s, 1H), 9.20 (s,1H);

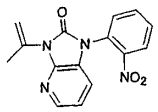
MS m/e 264 (MH^+)



124

EtOH (50 mL)중의 123 (2.0 g, 7.6 mmol) 및 카본상 10% 팔라듐 (200 mg)을 18시간동안 50psi에서 수소화하고, 여과하고, 농축하여 1.6 g (90% 수율)의 디아민을 검정색 오일로 얻었다. 오일을 CH_2Cl_2 (40 mL)에 녹이고, 카르보닐 디이미다졸(1.22 mg, 7.5 mmol)로 처리하고 실온에서 12시간동안 교반했다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (구배, 3% MeOH/CH_2Cl_2에서 10% MeOH/CH_2Cl_2) 1.09 g (62% 수율)의 화합물 124을 오렌지색 검으로 얻었다.

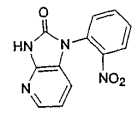
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.01-2.05 (m, 4 H), 2.39 (t, J = 7.9 Hz, 2 H) 3.37-3.43 (m, 4 H), 3.90 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.01 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H);
MS m/e 260 (MH^+).



125

DMF중의28A(1.00 g, 5.71 mmol), o-플루오로니트로벤젠(0.88 g, 6.28 mmol) 및 Cs_2CO_3 (5.58 g, 17.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축했다. 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (구배, CH_2Cl_2/헥산, 40:1 에서 20:1) 1.10 g (65% 수율) 의 125을 노란색 폼으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.28-2.32 (m, 3 H), 5.45-5.49 (m, 2 H), 7.01-7.05 (m, 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.62-7.68 (m, 2 H), 7.80-7.84 (m, 1 H), 8.14-8.22 (m, 2 H);
MS m/e 297 (MH^+).

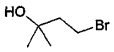


126

화합물115에 설명된 것과 같은 과정에 따라 화합물125로부터 화합물126을 제조했다.

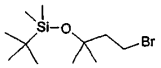
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.06-7.09 (m, 1 H), 7.33-7.34 (m, 1 H), 7.75-7.79 (m, 1 H), 7.85-7.87 (m, 1 H), 7.94-7.98 (m, 1 H), 8.04-8.05 (m, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H);
MS m/e 257 (MH^+).

III. R1 $_1$ -LG의 제조:



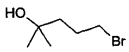
127

문헌[Eur. J Med. Chem., 1995,30,769-777]에서 예브가(A. Yebga)등이 설명한 방법에 따라 화합물127을 제조했다.



128

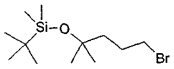
문헌[J. Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1988,6,1417-1423]에서 헤슬린(J. C. Heslin) 및 무디(C. J. Moody)가 설명한 방법에 따라 화합물128을 제조했다.



129

화합물127에 설명된 것과 같은 과정에 따라 화합물129를 제조했다.

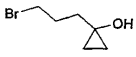
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.22 (s, 6 H), 1.57-1.60 (m, 2 H), 1.92-1.98 (m, 3 H), 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2 H).



130

얼음조로 0℃까지 냉각된 니트(neat) 2,6-루티딘(11. 42 g, 106.60 mmol)에 t-부틸디메틸실릴트리플루오로메탄술포네이트(16.91 g, 63.96 mmol)를 첨가하고, 30분후에, CH_2Cl_2 (15 mL)중의 화합물 129 (7.72 g, 42.64 mmol)의 용액을 첨가했다. 얻어진 갈색 반응 혼합물을 0℃에서 2.5시간동안 교반했다. 반응 혼합물을 얼음(50 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)에 붓고, CH_2Cl_2로 추출했다. 모은 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 정제되지 않은 갈색 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (펜탄: Et_2O, 15: 1) 화합물130을 무색의 오일로 얻었다.

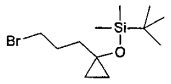
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.07 (s, 6 H), 0.85 (s, 9 H), 1.21 (s, 6 H), 1.52-1.55 (m, 2 H), 1.93-1.99 (m, 2 H), 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2 H).



131

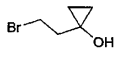
문헌[Tetrahedron Letters, 1996,37,1095-1096]에서 쿨린코비치(O. Kulinkovich)등이 설명한 과정에 따라 화합물131을 제조했다. Et_2O (200 mL)중의 에틸-4-브로모부티레이트(16.36g, 83.85mmol)용액에 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (2.38 g, 8.39 mmol)를 첨가했다. 에틸마그네슘 브로미드 (Et_2O중 3.0 M, 58.7 mL, 176.09 mmol)를 10-20℃를 유지하며 30분에 걸쳐 첨가 펀넬을 통해 그 혼합물에 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간동안 교반한 후에, 냉각된 10% H_2SO_4 (300 mL) 수용액에 천천히 붓고 교반했다. 층을 단리하고, 수상층을 Et_2O로 더 추출했다. 모은 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 정제되지 않은 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (구배, 헥산/Et_2O 3:1 에서 1:1)로 정제하여 10.3g (67% 수율)의 화합물131을 노란색 오일로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.42-0.48 (m, 2 H), 0.69-0.76 (m, 2 H), 1.63-1.70 (m, 2 H), 2.05-2.14 (m, 2 H), 3.45-3.50 (m, 2 H);



132

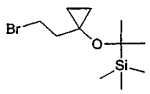
화합물130에 설명된 것과 같은 과정에 따라 화합물131로부터 화합물132를 제조하고 커플링을 위해 바로 단리에 사용했다.



133

에틸 3-브로모프로피오네이트를 사용하여 화합물131에 설명된 것과 같은 과정에 따라 화합물133을 제조했다.

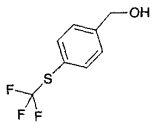
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.51 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.76 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.07 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 7.3 Hz, 2 H).



134

화합물130에 설명된 것과 같은 과정에 따라 화합물133으로부터 화합물134를 제조했다.

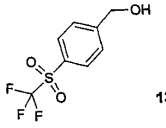
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.10 (s, 6 H), 0.50 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.74 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.85 (s, 9 H), 2.03 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.56 (t, J = 8.0 Hz, 2 H).



135

THF (50 mL) 중의 4-(트리플루오로메틸티오) 벤조산 (5.00 g, 22.50 mmol) 및 트리에틸아민 (2.36g, 23.40 mmol) 용액을 0℃까지 냉각시키고, 용액에 에틸 클로로포르메이트 (2.53 g, 23.40 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 여과하고 H_2O 및 THF (1:1 비, 50 mL)의 혼합물 중의 소듐 보로히드리드 (3.54 g, 93.38 mmol)의 냉각된 용액에 적가했다. 반응 혼합물을 15℃이하로 2시간동안, 그런 후 실온에서 18시간동안 온도를 유지하며 교반했다. 반응을 1N HCl로 퀀칭시키고, 유기층을 단리했다. 수상층을 Et_2O로 추출하고, 모든 유기층을 모아, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켰다. 얻어진 고체를 EtOAc에 녹이고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 증발시켜 3.53 g (75% 수율)의 화합물135을 백색 고체로 얻었다.

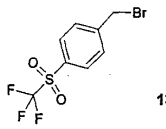
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 5.38 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 7.3 Hz, 1 H).



136

화합물135(3.50 g, 16.81 mmol), 과산화수소 (30%, 19.05 g, 168.10 mmol) 및 빙초산(40 mL)의 혼합물을 80℃에서 몇분간, 그 후 50℃에서 48시간동안 교반했다. 용액을 H_2O에 붓고 Et_2O로 추출했다. 모은 추출액을 10% $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, Na_2SO_2로 건조하고, 증발시켜 3.6 g (89% 수율)의 화합물136을 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.70 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.61 (bs, 1 H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 2 H).



137

Et_2O (50 mL)중의 알콜 136 (2.0 g, 8.32 mmol)의 용액을 얼음/염 배스(bath)로 -5 ℃까지 냉각했다. 이 용액에 포스포로스 트리브로미드를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 -5 ℃에서 5시간동안, 그 후 실온에서 18시간동안 교반했다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 수상층을 Et_2O로 추출했다. 모은 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 증발시켜 1.45 g (56% 수율)의137을 투명한 오일로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.87 (s, 2 H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

IV. 화학식 I의 실시예의 제조:

특이한 과정이 설명되지 않는다면, 실시예1-166은 이하에 설명된 일반적 커플링 과정에 따라 제조된다:

반응식 I-A 중 2-옥소이미다조피리딘 또는 2-옥소-이미다조피리미딘과 2-클로로메틸-벤즈이미다졸(II)의 일반적 커플링 과정.

실시예1-3, 8-12, 14-16, 23-46, 65, 69-70, 72, 90, 94, 102, 104, 111-113, 120, 122, 126, 128-131, 135-136, 140-151, 156-157, 154-155, 157및160-163,및166을 이하의 과정에 따라 제조했다:

THF, CH_2Cl_2 또는 DMF 중의 2-옥소-이미다조피리딘 또는 2-옥소이미다조피리미딘 (각각 1 당량) 및II의 용액에 3-4 당량의 BTPP 또는 Cs_2CO_3를 첨가한다. 혼합물을 1-16시간동안 0℃ 또는 실온에서 교반한다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다. 그런 후 조생성물을 실리카겔에서 크로마토그래피로 또는 역상 제조용 HPLC로 정제한다.

반응식 I-B중 $R2_2$-LG와 Ia의 반응의 일반 과정.

실시예5-7, 18, 100,및138을 이하의 과정에 따라 제조했다:

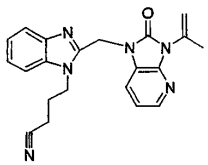
THF 또는 DMF중의 폴리스티렌 레진상의 BTPP, Cs_2C0_3, 또는 BEMP 1.5-3당량 및 Ia의 용액에 R_2-LG를 실온에서 천천히 첨가한다. 반응이 종결될 때, 용매를 증발시키거나 레진를 여과하고, 여과액을 증발시킨다. 잔류물을 EtOAc 또는 CH_2Cl_2에 녹이고, 물로 세척한 후 플래쉬 크로마토그래피를 하거나, MeOH같은 용매에서 반응으로부터 모아진 고체를 부수거나, 역상 제조용 HPLC로 정제한다.

반응식 I-C중 $R1_1$-LG와 V와의 반응의 일반 과정.

실시예48, 67-68, 76, 78, 80, 82, 84, 88, 124,및152-153을 이하의 과정에 따라 제조했다.

THF, DMF 또는 CH_3CN중의 폴리스트렌 레진상의 소듐 하이드라이드 또는 BEMP 1.5-3당량과V의 혼합물에 R_1-LG를 첨가했다. 반응을 0℃ 내지 80℃의 범위의 온도에서 30분 내지 18시간동안 실시했다. 실시예에서, 폴리스티렌 레진상의 BEMP를 사용할 때, 레진를 여과하고, 여과액을 증발시키고 잔류물을 실리카상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 또는 역상 제조용 HPLC로 정제했다. 소듐 하이드라이드를 염기로 사용한 때는, 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc 또는 CH_2Cl_2로 추출하고, 실리카상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 또는 역상 제조용 HPLC로 정제했다.

실시예 1



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.05-2.11 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.50 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.58 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 5.48 (s, 3 H), 7.06 (dd, J = 5.2, 7.8 Hz, 1 H), 7.35-7.45 (m, 3 H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.94 (bd, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1 H);

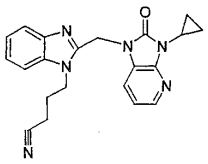
IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 2952, 2243, 1698, 1656, 1618, 1452, 1403, 1336, 1247, 1152, 790, 766, 743;

MS m/e 373 (MH^+);

$C_{21}H_{20}N_6O$ 계산값 : C, 67.73; H, 5.41; N, 22.57

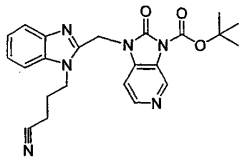
실험값 : C, 67.35; H, 5.35; N, 22.41.

실시예 2



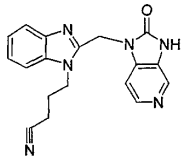
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.13-1.21 (m, 4 H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 2.51 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.01-3.05 (m, 1 H), 4.57 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.01-7.05 (m, 1 H), 7.34-7.47 (m, 3 H), 7.81-7.86 (m, 2 H), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 2244, 1702, 1333, 1474, 1461, 1280, 1164, 789;
MS m/e 373 (MH^+).

실시예 3



^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.68 (s, 9 H), 2.18-2.21 (m, 2 H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.50 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H);
MS m/e 433 (MH^+).

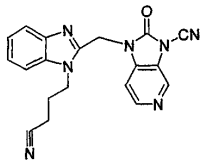
실시예 4



중간체 화합물43제조에 설명된 과정을 사용하여 1N NaOH수용액으로 처리하여 실시예4의 t-부톡시카르보닐기를 제거했다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.05-2.11 (m, 2 H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 7.24-7.27 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 11.34 (s, 1 H);
MS m/e 333 (MH^+).

실시예 5



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.14-2.17 (m, 2 H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.18 (t, J = 8.0Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H);

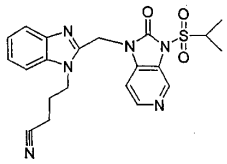
IR (KBr, cm^{-1}) 3436, 2987, 2263, 1760, 1608, 1384, 1125, 748;

MS m/e 358 (MH^+);

$C_{19}H_{15}N_7O$•0.6EtOAc 계산값 : C, 62.65; H, 4.87; N, 23.90

실험값 : C, 62.33; H, 4.76; N, 24.14.

실시예 6

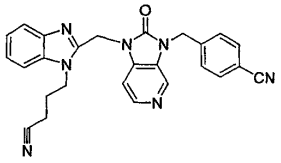


^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.27-2.32 (m, 2 H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.08-4.12 (m, 1 H), 4.57 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.68 (s, 2 H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 8.61 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H);

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 2314, 2251, 2075, 2008, 1752, 1623, 1509, 1369, 1180, 738;

HRMS m/e 439.1552 (MH^+).

실시예 7



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.11-2.12 (m, 2 H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.42 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.55-7.57 (m, 3 H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz), 8.24 (d, J =5 .2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1 H);

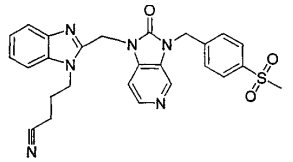
IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 2953, 2250, 2229, 1716, 1609, 1503, 825, 744;

MS m/e 448 (MH^+);

$C_{26}H_{21}N_7O$•0.25H_2O 계산값 : C, 69.09; H, 4.79; N, 21.69

실험값 : C, 69.00; H, 4.81; N, 21.77.

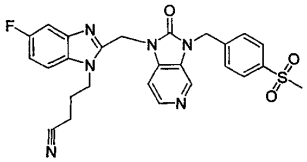
실시예 8



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.10-2.13 (m, 2 H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 4.43 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.62-7.65 (m, 3 H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 2246, 1707, 1614, 1501, 1407, 1306, 1148;
MS m/e 501 (MH^+);

$C_{26}H_{24}N_6O_3S$ 계산값 :	C, 62.38; H, 4.83; N, 16.78
실험값 :	C, 62.31; H, 4.73; N, 16.75.

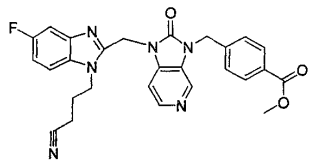
실시예 9



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.11-2.14 (m, 2 H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 4.44 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.40 (q, J = 2.4, 9.7 Hz, 1 H), 7.63-7.68 (m, 3 H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 2926, 2248, 1707, 1613, 1602, 1148;
MS m/e 519 (MH^+);

$C_{26}H_{23}FN_6O_3S$ 계산값 :	C, 60.22; H, 4.47, N, 16.20
실험값 :	C, 60.06; H, 4.69, N, 16.21.

실시예 10



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.09-2.13 (m, 2 H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.43 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 7.34-7.40 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.64-7.67 (m, 1 H), 7.96-7.97 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1H);

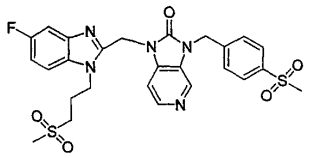
IR (KBr, cm^{-1}) 3432, 2954, 2245, 1719, 1698, 1499, 1284, 1139;

MS m/e 499 (MH^+);

$C_{21}H_{23}FN_6O_3$ 계산값 : C, 65.05; H, 4.65; N, 16.85

실험값 : C, 65.25; H, 4.65; N, 16.87.

실시예 11



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.17-2.23 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.20 (s, 3H), 3.26 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.51 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.16 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 2.4, 9.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J = 4.9, 8.9 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H);

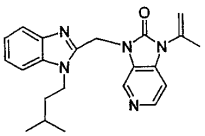
IR (KBr, cm^{-1}) 3442, 2925, 2360, 1712, 1614, 1500, 1490, 1296, 1147, 761, 530;

MS m/e 572 (MH^+);

$C_{26}H_{26}FN_5O_5S_2$ 계산값 : C, 54.62; H, 4.58; N, 12.25

실험값 : C, 54.48; H, 4.69; N, 12.14.

실시예 12



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.44-1.52 (m, 2 H), 1.60-1.73 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 4.28-4.33 (m, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 5.41 (s, 3 H), 7.02 (d, J = 5.1 hz, 1 H), 7.27-7.31 (m, 3 H), 7.77-7.80 (m, 1 H), 8.31 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H);

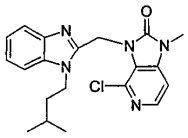
MS m/e 376 (MH^+);

IR (KBr, cm^{-1}) 2957, 1712, 1603, 1494, 1398, 1330, 1167, 1138, 816, 740;

$C_{22}H_{25}N_5O$ 계산값 : C, 70.38; H, 6.71; N, 18.65

실험값 : C, 70.24; H, 6.67; N, 18.71.

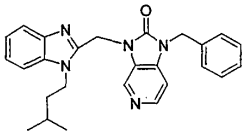
실시예 13



DMF (10 mL)중의 4-클로로-1-메틸-1,3-디히드로-이미다조[4,5c]피리딘-2온 (알드리치 케미칼(Aldrich Chemical)의 살러(Salor), 100 mg, 0.55 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (26 mg, 미네랄 오일 중 60%분산)를 실온에서 참가했다. 30분간 교반한 후에, 중성 형태의 화합물4(155 mg, 0.654 mmol)을 첨가했다. 얻어진 혼합물을 밤새 교반시키고, 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석시키고, Et_2O로 추출했다. 모은 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, EtOAc 그 후 EtOAc/MeOH, 20:1 에서 10:1)로 정제하여 실시예13 (78 mg, 38% 수율)을 얻었다.

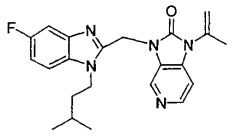
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 6 H), 1.72-1.86 (m, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.27 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.64 (s, 2 H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.18-7.30 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3449, 2954, 1735, 1613, 1586, 1503, 1441, 1133, 775;
MS m/e 384 (MH^+);
$C_{20}H_{22}ClN_5O \bullet 1.10\ H_2O$ 계산값 : C, 59.50; H, 6.04; N, 17.35
실험값 : C, 59.46; H, 5.47; N, 16.68

실시예 14



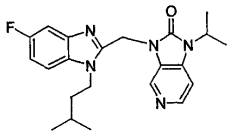
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.07 (d, J = 6.1Hz, 6 H), 1.78-1.84 (m, 3 H), 4.42 (bt, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.33-7.49 (m, 8 H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz,1 H), 8.34 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H);
MS m/e 376 (MH^+).

실시예 15



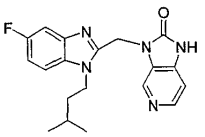
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 6 H), 1.44-1.49 (m, 2 H), 1.62-1.73 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 4.27-4.33 (m, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 7.02-7.08 (m, 2 H), 7.23 (dd, J = 4.5, 9.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 1713, 1605, 1495, 1455, 1399, 1333, 1163, 1140, 848, 813;
MS m/e 394 (MH^+);
$C_{22}H_{24}FN_5O$ 계산값: C, 67.16; H, 6.15; N, 17.80
실험값: C, 67.25; H, 5.96; N, 17.88.

실시예 16



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.43-1.50 (m, 2 H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.55-1.75 (m, 1 H), 4.26-4.31 (m, 2 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.01-7.08 (m, 2 H), 7.22 (dd, J = 4.8, 8.9 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 2956, 1706, 1493, 1456, 1389, 1332, 1133, 1113, 847;
MS m/e 396 (MH^+);
$C_{22}H_{26}FN_5O \bullet 0.33H_2O$ 계산값: C, 65.82; H, 6.69; N, 17.44
실험값: C, 65.83; H, 6.30; N, 17.43.

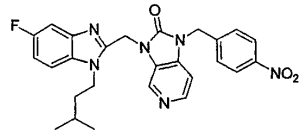
실시예 17



MeOH (10 mL) 및 6 N HCl (20 mL)의 혼합물중의 실시예 15 (4.0 g, 10.17 mmol) 용액을 밤새 환류시키며 교반했다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 진한 NaOH용액을 중화시키고 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2로 회수하고, $MgSO_4$로 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 뜨거운 EtOAc로 부수고 여과하여 실시예17(3.22 g, 90% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

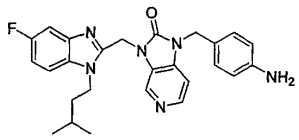
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.71-1.77 (m, 1 H), 4.25-4.31 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 6.97 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.06 (dt, J = 2.4, 9.3 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 4.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.89 (bs, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 2958, 1720, 1622, 1491, 1455, 1139, 1014, 958, 894, 813;
MS m/e 375 (MH^+);
$C_{19}H_{20}FN_5O$ 계산값 : C, 64.58; H, 5.70; N, 19.82
실험값 : C, 64.26; H, 5.58; N, 19.85.

실시예 18



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 1.54-1.59 (m, 2 H), 1.69-1.73 (m, 1 H), 4.29 (t, J = 9.2 H, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 6.86 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.05 (dt, J = 2.4, 9.1 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 2959, 1716, 1611, 1524, 1492, 1346, 1176, 1137, 800;
MS m/e 489 (MH^+).
$C_{26}H_{25}FN_3O_3$ 계산값 : C, 63.92; H, 5.16; N, 17.20
실험값 : C, 63.95; H, 5.13; N, 17.22.

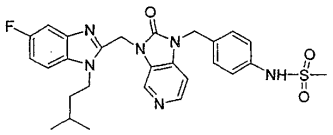
실시예 19



MeOH (50 mL) 및 진한 염산(1 mL) 중의 실시예18(1. 52 g, 3.11 mmol) 및 카본상 10% 팔라듐 (150 mg)의 혼합물을 1.5시간동안 55psi에서 수소하에서 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패트로 여과하고, MeOH로 완전히 헹궜다. 여과액을 증발시키고 진공에서 건조하여 실시예19를 HCl염 (1.82 g, 정량적 수율)으로 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.84-1.90 (m, 3 H), 4.64 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 5.94 (s, 2 H), 7.43-7.47 (m, 3 H), 7.52 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 4.2, 9.1 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3411, 2869, 1748, 1655, 1621, 1517, 1496, 1130, 810;
MS m/e 459 (MH^+);
$C_{26}H_{27}FN_6O_3 \bullet 3HCl \bullet 2.5H_2O$ 계산값 : C, 50.95; H, 5.76; N, 13.71
실험값 : C, 50.72; H, 5.47; N, 13.66.

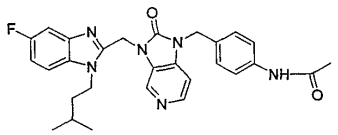
실시예 20



0℃까지 냉각된 CH_2Cl_2 중의 실시예19(350 mg, 0.66 mmol) 및 트리에틸아민 (200 mg, 1.98 mmol)의 혼합물에 메탄술포닐 클로리드(75 mg, 0.66 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온까지 덥혀지도록 놔둔 후 16시간동안 교반했다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 희석하고, 중탄산나트륨 포화수용액 (10 mL) 및 염수용액 (10 mL)으로 세척했다. 수상층을 CH_2Cl_2로 역추출했다. 모은 유기추출물을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 얻어진 담황색 고체를 Et_2O로 부숴 표제 화합물 화합물을(정량적 수율) 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 6 H), 1.75-1.81 (m, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 4.46 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 5.64 (s, 2 H), 7.18 (t, J = 2.5, 9.2 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 3 H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.60 (dd, J = 4.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3441, 2959, 1736, 1617, 1515, 1332, 1150, 1040, 821;
MS m/e 537 (MH^+);
$C_{27}H_{29}FN_6O_3S•4.5H_2O$ 계산값 : C, 52.50; H, 6.20; N, 13.61
실험값 : C, 52.20; H, 5.79; N, 12.79.

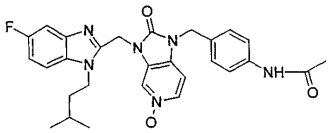
실시예 21



0℃로 냉각된 CH_2Cl_2 중의 실시예19(400 mg, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민 (229 mg, 2.26 mmol)의 혼합물에 아세틸 클로리드(74 mg, 0.94 mmol)를 첨가하고, 이어 촉매량의 디메틸아미노피리딘(10 mg)을 첨가했다. 반응물을 실온까지 덥혀지도록 놔두고, 용액에서 담화색 침천이 생겼다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수로 세척햇다. 수상층을 CH_2Cl_2로 역추출했다. 모은 우출물을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 얻어진 백색 고체를 Et_2O로 부숴 실시예21(321 mg, 85% 수율)를 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.96 (d, J = 0.96 Hz, 6 H), 1.54-1.59 (m, 2 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 4.36 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 7.11 (dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 2.4,9.3 Hz, 1 H), 7.37 (d, J =8.6 Hz, 2 H), 7.49 (dd, J = 4.5, 9.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.19 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 2960, 1724, 1691, 1610, 1517, 1507, 1455, 1402, 1319, 1136, 810;
MS m/e 501 (MH^+);
$C_{28}H_{29}FN_6O_2•0.5H_2O$ 계산값 : C, 66.00; H, 5.93; N, 16.49
실험값 : C, 65.79; H, 6.12; N, 16.29.

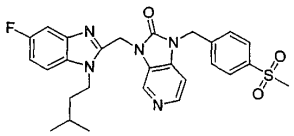
실시예 22



DMF (5 mL)중의 실시예20(50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 m-클로로퍼벤조산 (34 mg, 0.20 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반했다. 용매를 감압하에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 물로 부수고, 여과했다. 여과수용액을 EtOAc로 추출하고 얻어진 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 부숴서 얻은 고체와 모은 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2/MeOH중 5% 암모늄 히드록시드, 40:1 에서 20:1)하여 실시예22를 백색 고체로 얻었다 (21 mg, 41 % 수율).

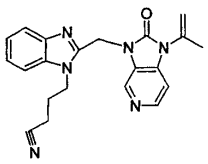
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 1.57-1.60 (m, 2 H), 1.66-1.74 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 4.32 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3428, 2956, 1720, 1678, 1600, 1551, 1514, 1465, 1407, 1320, 1162, 1146, 802;
MS m/e 517 (MH^+);
$C_{28}H_{29}FN_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ 계산값 : C, 63.99; H, 5.75; N, 15.99
실험값 : C, 64.08; H, 5.57; N, 15.82.

실시예 23



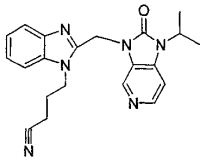
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.59-1.64 (m, 2 H), 1.69-1.73 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 4.39 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.12 (dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 4.5, 8.9 hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 2959, 1715, 1613, 1602, 1497, 1454, 1407, 1307, 1148, 1090, 808, 520;
MS m/e 522 (MH^+).

실시예 24



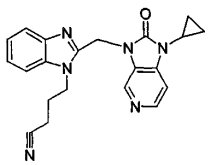
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.85-1.90 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.29-4.34 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.03 (s, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 6.86 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.12-7.22 (m, 3 H), 7.60-7.63 (m, 1 H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3396, 2244, 1710, 1660, 1604, 1493, 1458, 1399, 1332, 1166, 1140, 824, 742;
MS m/e 373 (MH^+);
$C_{22}H_{25}N_5O \bullet 0.25\ H_2O$ 계산값 : C, 66.92; H, 5.48; N, 22.30
실험값 : C, 66.58; H, 5.56; N, 22.34.

실시예 25



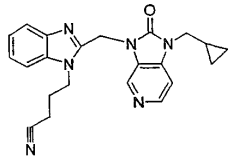
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.98-2.08 (m, 2 H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.49 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.70-4.74 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.33-7.39 (m, 3 H), 7.78-7.81 (m, 1 H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3412, 2981, 2246, 1700, 1608, 1496, 1459, 1391, 1117, 748;
MS m/e 375 (MH^+).

실시예 26



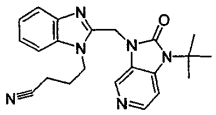
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.03-1.06 (m, 2 H), 1.97-1.24 (m, 2 H), 2.13-2.18 (m, 2 H), 2.47 (t, J = 4.2 Hz, 2 H), 2.96-3.00 (m, 1 H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 7.27-7.35 (m, 4 H), 7.38 (dd, J = 0.8, 4.2 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 0.9, 4.4 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3405, 2245, 1702, 1608, 1500, 1408, 1172, 1024, 820, 743;
MS m/e 373 (MH^+);
$C_{21}H_{20}N_8O \bullet 0.875H_2O$ 계산값 : C, 64.98; H, 5.64; N, 21.65
실험값 : C, 65.06; H, 5.36; N, 21.51.

실시예 27



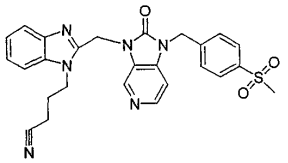
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.53-0.54 (m, 2 H), 0.64-0.66 (m, 2 H), 1.31-1.37 (m, 1 H), 2.30-2.34 (m, 2 H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.02 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.63 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 7.39 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3448, 2250, 1748, 1676, 1522, 1201, 1131, 720;
MS m/e 387 (MH^+).

실시예 28



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.81 (s, 9 H), 2.05-2.06 (m, 2 H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.48 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.31-7.36 (m, 4 H), 7.78 (m, 1 H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3406, 2937, 2246, 1706, 1493, 1458, 1387, 1157, 1138, 746;
MS m/e 389 (MH^+).

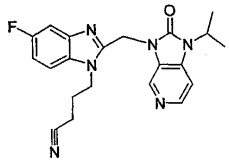
실시예 29



^{1}H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.09-2.12(m, 2 H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.43 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.60-7.63 (m, 4 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3426, 2246, 1716, 1407, 1150, 760;
MS m/e 501 (MH^+);

$C_{27}H_{28}FN_5O_3S$	계산값 :	C, 62.17; H, 5.17; N, 13.43
	실험값 :	C, 62.03; H, 5.45; N, 13.34.

실시예 30



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.99-2.05 (m, 2 H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.47 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.70 (m, 1H), 5.36 (s, 2 H), 7.06-7.10 (m, 2 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.45 (q, J=2.4, 9.1 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H);

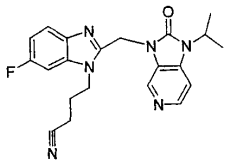
IR (KBr, cm^{-1}) 3432, 2953, 2360, 2245, 1718, 1698, 1284, 1139;

MS m/e 393 (MH^+);

$C_{21}H_{21}FN_6O$ 계산값 : C, 64.27; H, 5.39; N, 21.41

실험값 : C, 64.23, H, 5.44; N, 21.24.

실시예 31

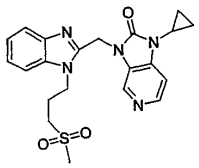


^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.96-2.03 (m, 2 H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.70 (m, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 6.99-7.06 (m, 3 H), 7.67-7.70 (m, 1 H), 8.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1 H);

IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 2941, 2247, 1710, 1492, 1390, 808;

MS m/e 393 (MH^+).

실시예 32



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.03-1.06 (m, 2 1.17-1.22 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.98-3.01 (m, 1 H), 3.10 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.54 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.25-7.39 (m, 4 H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H);

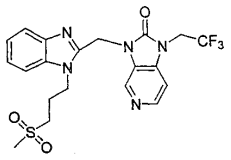
IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 2927, 1718, 1608, 1499, 1459, 1409, 1311, 1289, 1128, 748;

MS m/e 426(MH^+);

$C_{21}H_{23}N_5O_3S$ 계산값: C, 59.27; H, 5.44; N, 16.45

실험값: C, 59.03; H, 5.52; N, 16.31.

실시예 33



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.13-2.20 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.26 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.50 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.91 (q, J = 9.3 Hz, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H);

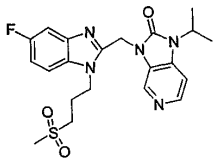
IR (KBr, cm^{-1}) 3441, 1725, 1498, 1460, 1408, 1294, 1265, 1167, 1125, 746;

MS m/e 468 (MH^+);

$C_{20}H_{20}F_3N_5O_3S \bullet 0.375\ H_2O$ 계산값 : C, 50.66; H, 4.41; N, 14.76

실험값 : C, 50.83; H, 4.34; N, 14.41.

실시예 34



^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 2.14-2.17 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.24 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.50 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.63-4.66 (m, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 7.16 (dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.67 (dd, J = 4.8, 8.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H);

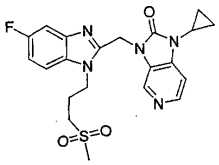
IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 2984, 2937, 1702, 1608, 1495, 1457, 1391, 1293, 1135, 1116, 963, 809;

MS m/e 446 (MH^+);

$C_{21}H_{24}FN_5O_3S$ 계산값 : C, 56.61; H, 5.43; N, 15.71

실험값 : C, 56.46; H, 5.55; N, 15.62.

실시예 35

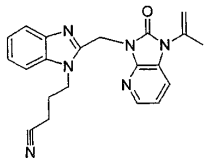


^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.91-0.93 (m, 2 H), 1.06-1.07 (m, 2 H), 2.99-3.01 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.23 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.49 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.41 (s, J = 2 H), 7.15 (dt, J = , 1 H), 7.29 (dd, J = 2.0, 5.3 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 2.5, 9.8 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 4.7, 8.9 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 3014, 1708, 1609, 1498, 1455, 1415, 1315, 1294, 1171, 1131, 957, 819;
MS m/e 444 (MH^+);
$C_{21}H_{22}FN_5O_3S$ 계산값 : C, 56.87; H, 5.00; N, 15.79
실험값 : C, 56.76; H, 5.15; N, 15.69.

1 당량의 옥살산을35의 MeOH 용액에 첨가하고 용매를 증발시켜 실시예35을 옥살산염으로 변환시켰다.

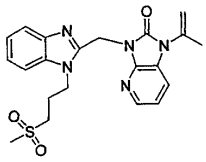
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.26 (s, 3 H), 2.26-2.36 (m, 2 H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.62 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 7.16 (dd, J = 5.4, 8.1 Hz, 1 H), 7.34-7.44 (m, 2 H), 7.54-7.71 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 0.9, 5.4 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3405, 2954, 2244, 1702, 1611, 1476, 1456, 1400, 1276, 1188, 1158, 795, 749;
MS m/e 373 (MH^+);
$C_{21}H_{20}N_6O \bullet C_2H_2O_4 \bullet 0.25H_2O$ 계산값 : C, 59.16; H, 4.86; N, 18.00
실험값 : C, 58.90; H, 4.83; N, 18.24.

실시예 36



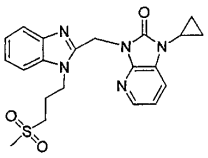
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.19-2.45 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.48 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.61 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.19 (s, 1 H), 5.34 (s, 1H), 5.48 (s, 2 H), 7.03 (dd, J = 5.2, 7.9 Hz, 1 H), 7.26-7.33 (m, 3 H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J = 1.4, 5.2 Hz, 1 H).

실시예 37



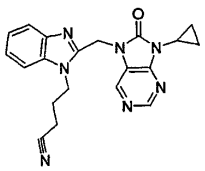
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.28-2.34 (s over m, 5 H), 2.94 (s, 3 H), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.59 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 7.08 (dd, J = 5.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.39-7.43 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.05 (bs, 1 H), 8.09 (dd, J = 1.0, 5.2 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 1708, 1618, 1453, 1402, 1295, 1131, 750;
MS m/e 426 (MH^+);
$C_{21}H_{23}N_5O_3S$ 계산값 : C, 59.28; H, 5.44; N, 16.45
실험값 : C, 59.11; H, 5.36; N, 16.35.

실시예 38



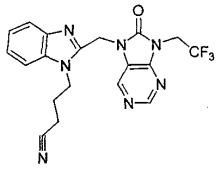
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.06-1.11 (m, 4 H), 2.49-2.54 (m, 2 H), 2.94-2.99 (m, 1 H), 3.24 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.75 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.70 (s, 2 H), 7.05 (dd, J = 5.3, 7.7 Hz, 1 H), 7.37-7.44 (m, 3 H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3435, 1716, 1617, 1486, 1460, 1425, 1295, 1131, 747;
MS m/e 426 (MH^+).

실시예 39



^{1}H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.02-1.07 (m, 4 H), 2.08-2.14 (m, 2 H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.02-3.03 (m, 1 H), 4.42 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.44 (s, 1 H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3452, 2244,1731, 1718, 1612, 1488, 1422, 1407, 1317, 746;
MS m/e 374 (MH^+);
$C_{20}H_{19}N_7O$ 계산값 : C, 64.33; H, 5.12; N, 26.25
실험값 : C, 64.00; H, 5.20; N, 26.12.

실시예 40



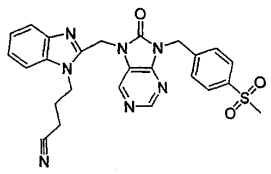
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.07-2.13 (m, 2 H), 2.48 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.52 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.59-4.64 (m, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 7.33-7.44 (m, 3 H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H);

MS m/e 416 (MH^+);

$C_{19}H_{16}F_3N_7O$ 계산값 : C, 54.94; H, 3.88; N, 23.60

실험값 : C, 54.87; H, 3.78; N, 23.66.

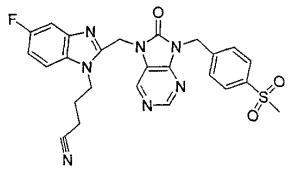
실시예 41



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.12-2.15 (m, 2 H), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 4.51 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 7.32-7.42 (m, 3 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.77-7.79 (m, 1 H), 7.91-7.93 (m, 2 H), 8.73 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H);

MS m/e 502 (MH^+).

실시예 42



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.12-2.15 (m, 2 H), 2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 4.49 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.10-7.14 (m, 1 H), 7.32-7.34 (m, 1 H), 7.43 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H);

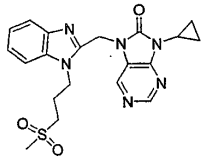
IR (KBr, cm^{-1}) 3441, 2928, 2244, 1718, 1609, 1492, 1406, 1300, 1150;

MS m/e 520 (MH^+);

$C_{25}H_{22}FN_3O_3S$ 계산값 : C, 57.79; H, 4.26; N, 18.87

실험값 C, 57.49; H, 4.11; N, 18.55.

실시예 43



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.17-1.18 (m, 2 H), 2.31-2.37 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.01-3.06 (m, 1 H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.58 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.41 (s, 1 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.76-7.78 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 8.73(s, 1 H), 8.74 (s, 1 H);

IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 1721, 1615, 1493, 1· C, 53.95; H, 5.54; N, 18.75.

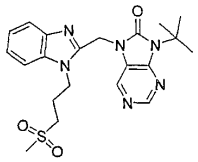
MS m/e 427 (MH^+);

$C_{20}H_{22}N_6OS•H_2O$ 계산값 : C, 54.04; H, 5.44; N, 18.91

실험값 :

C,53.95;H, 5.54; N, 18.75.

실시예 44



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.84 (s, 9 H), 2.30-2.35 (m, 2 H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.38 (s, 1 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.76-7.78 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H);

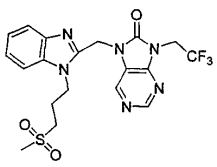
IR (KBr, cm^{-1}): 3431, 2927, 1718, 1616, 1469, 1444, 1469, 1444, 1296, 1134, 747;

MS m/e 443 (MH^+);

$C_{21}H_{26}N_6O_3S•H_2O$ 계산값 : C, 55.86; H, 6.03; N, 18.61

실험값 : C, 55.87; H, 5.88; N, 18.44.

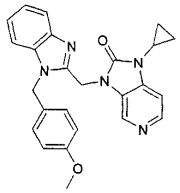
실시예 45



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.25-2.29 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.14 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.56-4.64 (m, 4 H), 5.49 (s, 2 H), 7.32-7.39 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.78-7.80 (dd, J = 1.4, 7.2 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H);

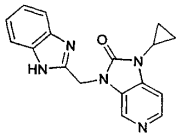
MS m/e 469 (MH^+).

실시예 46



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.71-0.74 (m, 2 H), 1.03-1.07 (m, 2 H), 2.63-2.66 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 5.39 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 6.50 (m, 4 H), 6.99 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H);
MS m/e 426 (MH^+).

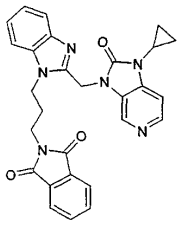
실시예 47



CH_3CN (150 mL)중의 실시예46(11.75 g, 27.6 mmol)의 교반된 현탁액을 세릭 암모늄 니트레이트(CAN, 60.60 g, 110 mmol)로 처리하고 물(25 mL)로 희석하여 균일한 용액을 만들고 이것을 24시간동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 부피 50mL가 될때까지 농축한 후, H_20 (100 mL)로 희석하고 다시 100 mL가 남을때까지 농축했고, 노란색 고체가 용액으로부터 침전되었다. 노란색 고체를 냉각시킨 현탁액으로부터 여과를 통해 단리했고, 4-메톡시벤즈알데히드 부산물임이 밝혀졌다. 여과액을 H_2O로 희석하여 400 mL로 만들고 MeOH (600 mL)을 첨가했다. 얻어진 용액에 용액의 pH가 6이 될때까지 소듐 타르트레이트의 포화수용액을 첨가했고, 매우 곱게 나뉜 분말이 침전되었다. 반응 혼합물을 원심단리하고 용액은 고체와 디칸테이션시켜 단리하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 물(250 mL)에 재용해시키고, 얻은 용액을 CH_2Cl_2 (8 x 100 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 모아 진공에서 건조시켜 갈색 유리상의 고체를 얻고 이것을 최소량의 CH_2Cl_2에 재용해시켰다. 몇분 후, 베이지색 분말이 용액으로부터 침전되었다. Et_20를 혼합물에 첨가했고, 고체를 여과시켜 단리하고, Et_20로 헹구고, 고진공에서 건조시켜 6.62 g (79 % 수율)의 실시예47를 베이지색 분말로 얻었다.

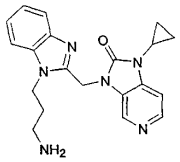
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92-0.97 (m, 2 H), 1.06-1.10 (m, 2 H), 2.97-3.01 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 7.14-7.17 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.50 (bs, 2 H), 8.25-8.28 (m, 2 H), 12.54 (bs, 1 H);
MS m/e 306 (MH^+).

실시예 48



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.97-1.00 (m, 2 H), 1.12-1.16 (m, 2 H), 2.09-2.15 (m, 2 H), 2.99-3.03 (m, 1 H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.42 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.21-7.28 (m, 3 H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.69-7.74 (m, 3 H), 7.81-7.85 (m, 2 H), 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H);
MS m/e 493 (MH^+).

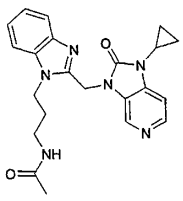
실시예 49



실시예48(2.58 g, 5. 24 mmol)를 MeOH (100 mL) 중에서 히드라진 히드레이트(2.62 g, 52.4 mmol)로 처리하고 그 혼합물을 5시간동안 환류하에 가열했다. 얻어진 혼합물을 AG 50W-X2 강 양이온 교환레진 (바이오-래드 래보래토리스(Bio-Rad Laboratories))의 베드 50 mL를 통과시키고, 그 베드를 MeOH (300 mL)로 헹궜다. 노란색 용출물을 버리고, 생성물을 MeOH (500 mL)중의 2M 암모니아로 레진로부터 용출시켰다. 암모니아 용출물을 진공에서 농축시켜 1.85 g (97 % 수율)의 실시예49를 오프-화이트색 분말로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92 (s, 2 H), 1.07 (d, J = 5.8, 2 H), 1.74 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2,57 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.99-3.01 (m, 1 H), 4.39 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H);
MS m/e 363 (MH^+).

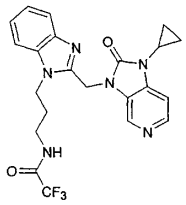
실시예 50



무수 CH_2Cl_2 (1 mL)중의 실시예49(0.050 g, 0.14 mmol) 및 폴리스트린 디이소프로필에틸아민 레진 (PS-DIEA 레진, 아르고넛(Argonaut), 0.075 g, 0.28 mmol)을 무수 아세트산 (0.141 g, 1.38 mmol)으로 처리하고 18시간 동안 교반했다. 용액으로 부터 침전된 고체를 클로로포름 (1 mL)를 첨가해서 재용해시키고, 반응 혼합물을 여과하여 레진을 제거했다. 여과액을 진공중에 논축시키고, 잔류물을 제조용 HPLC (구배, 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 10% MeOH에서 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 90% MeOH)로 정제하여 0.074 g (> 100% 수율)의, 실시예50의 트리플루오로아세트산 염을 유리상, 무색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.99-1.02 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 2 H), 1.84 (s, 3 H), 1.95 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.14-3.17 (m, 3 H), 4.41 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.99 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H);
MS m/e 405 (MH^+).

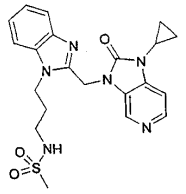
실시예 51



트리플루오로아세트 안하이드라이드르를 사용하여 실시예50에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예51을 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.98-1.01 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 2 H), 2.03-2.08 (m, 2 H), 3.14-3.18 (m, 1 H), 3.33-3.37 (m, 2 H), 4.42 (t, J =7.5 Hz, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 9.54-9.56 (m, 1 H);
MS m/e 459 (MH^+).

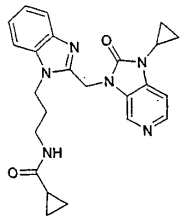
실시예 52



메탄술포닐 클로리드를 사용하여 실시예50에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예52를 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.04-1.07 (m, 2 H), 1.14-1.17 (m, 2 H), 2.12 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.16-3.18 (m, 3 H), 4.58 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.82 (s, 2 H), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.66 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H);
MS m/e 441 (MH^+).

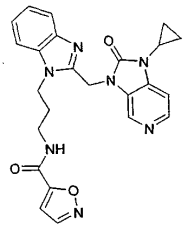
실시예 53



시클로프로판카르보닐 클로리드를 사용하여 실시예50에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예53을 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.63-0.69 (m, 4 H), 0.98-1.02 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 2 H), 1.53-1.58 (m, 1 H), 1.94-2.00 (m, 2 H), 3.14-3.20 (m, 3 H), 4.40 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H);
MS m/e 431 (MH^+).

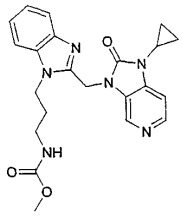
실시예 54



이솔사졸-5-카르보닐 클로리드를 사용하여 실시예50에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예54를 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.97-1.00 (m, 2 H), 1.12-1.16 (m, 2 H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 3.13-3.17 (m, 1 H), 3.39-3.43 (m, 2 H), 4.46 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 9.08 (t, J = 5.5 Hz, 1 H);
MS m/e 458 (MH^+).

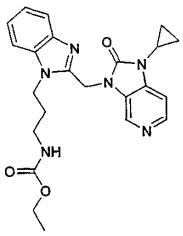
실시예 55



메틸 클로로포르메이트를 사용하여 실시예50에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예55를 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90-0.93 (m, 2 H), 1.03-1.09 (m, 2 H), 1.80-1.86 (m, 2 H), 2.98-3.02 (m, 1 H), 3.05-3.08 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 4.35 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 3 H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H);
MS m/e 421 (MH^+).

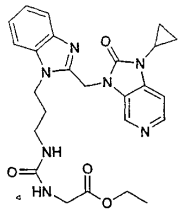
실시예 56



에틸 클로로포르메이트를 사용하여 실시예50에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예56를 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89-0.94 (m, 2 H), 1.03-1.09 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.80-1.86 (m, 2 H), 2.98-3.03 (m, 1 H), 3.04-3.08 (m, 2 H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.23-7.29 (m, 3 H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H);
MS m/e 435 (MH^+).

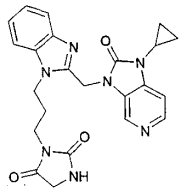
실시예 57



클로로포름 (2 mL)중 실시예49(0.050 g, 0.14 mmol)의 용액을 에틸 이소시아나토아세테이트 (0.018 g, 0.14 mmol)로 처리하고 실온에서 15분간 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 제조용 HPLC (구배, 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 10% MeOH 에서 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 90% MeOH)로 정제하여 0.080 g (96 % 수율)의, 실시예57의 트리플루오로아세트산 염을 유리상의 무색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.98-1.02 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 5 H), 1.91-1.97 (m, 2 H), 3.10-3.12 (m, 2 H), 3.15-3.18 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.39 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.31 (bs, 1 H), 6.43 (bs, 1 H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H);
MS m/e 492 (MH^+).

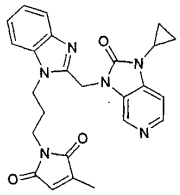
실시예 58



실시예57(0.061 g, 0.14 mmol)을 빙초산(2 mL)에 녹이고, 얻어진 용액을 몇시간 동안 밀봉된 튜브내에서 120℃까지 가열했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 제조용 HPLC (구배, 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 10% MeOH 에서 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 90% MeOH)로 정제하여 0.036 g (47 % 수율)의, 실시예58의 트리플루오로아세트산 염을 유리상, 무색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.98-1.01 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 2 H), 2.01-2.07 (m, 1 H), 3.13-3.18 (m, 2 H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 4.38-4.43 (m, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.81-7.83 (m, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.60-8.62 (m, 1 H), 8.80-8.82 (m, 1 H);
MS m/e 446 (MH^+).

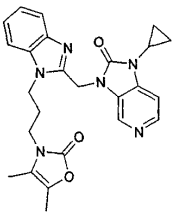
실시예 59



실시예49(0.050 g, 0.14 mmol)를 시트라코닉 안하이드라이드 (0.017 g, 0. 15 mmol) 및 빙초산 (2 mL)에 섞었다. 얻어진 혼합물을 80℃까지 18시간동안 진공에서 가열했다. 제조용 HPLC (구배, 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 10% MeOH 에서 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 90% MeOH)로 정제하여 0.052g (66 % 수율)의 실시예59의 트리플루오로아세트산 염을 유리상, 무색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.97-1.00 (m, 2 H), 1.12-1.16 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.00-2.06 (m, 2 H), 3.12-3.17 (m, 1 H), 3.56 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.40 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 6.62-6.63 (m, 1 H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H);
MS m/e 457 (MH^+).

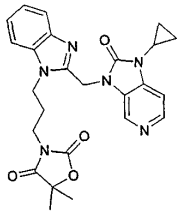
실시예 60



실시예49(0. 050g, 0.14 mmol)를 4,5-디메틸-1,3-디옥소-2-온 (0.016 g, 0.14 mmol), 중탄산 나트륨 (0.024 g, 0.14 mmol) 및 무수 DMF (2 mL)와 섞고, 얻은 혼합물을 18시간동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 제조용 HPLC (구배, 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 10% MeOH 에서 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 90% MeOH)로 정제하여 0.029 g (37 % 수율)의, 실시예60의 트리플루오로아세트산 염을 유리상, 무색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.98-1.00 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 3.13-3.18 (m, 1 H), 3.61 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.44 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H);
MS m/e 459 (MH^+).

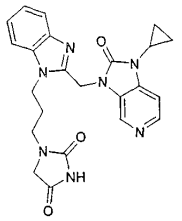
실시예 61



실시예49(0.050 g, 0.14 mmol)를 메틸-2-히드록시이소부티레이트 (0.018 g, 0.14 mmol), MeOH 및 디에틸 카보네이트 (1 mL)중의 촉매량의 50 % 소듐 메톡시드와 밀봉된 튜브내에서 섞고, 18시간동안 175℃까지 가열했다. 혼합물은 진공에서 농축시키고, 잔류물을 제조용 HPLC (구배, 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 10% MeOH 에서 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 90% MeOH)로 정제하여 0.018 g (21 % 수율)의, 실시예 61의 트리플루오로아세트산 염을 유리상, 무색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.99-1.01 (m, 2 H), 1.13-1.15 (m, 2 H), 1.52 (s, 6 H), 2.11 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.14-3.16 (m, 1 H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.46 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H);
MS m/e 475 (MH^+).

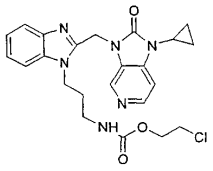
실시예 62



실시예49(0.050 g, 0.14 mmol)를 N-클로로아세틸 우레탄 (0.024 g, 0.14 mmol), 중탄산나트륨 (0.023g, 0.28 mmol) 및 무수 아세토니트릴 (2 mL)과 밀봉된 튜브내에서 섞었다. 혼합물을 1시간동안 140℃까지 가열했다. 혼합물은 진공에서 농축하고, 잔류물을 제조용 HPLC (구배, 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 10% MeOH 에서 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 90% MeOH)로 정제하여 0.030 g (39 % 수율)의, 실시예 62의 트리플루오로아세트산 염을 유리상, 무색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.98-1.01 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 2 H), 2.00-2.06 (m, 2 H), 3.13-3.18 (m, 1 H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.41 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H);
MS m/e 446 (MH^+).

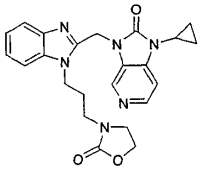
실시예 63



실시예49(100 mg, 0.27 mmol) 및 2-브로모에틸클로로포르메이트 (51.7 mg, 0.27 mmol)의 혼합물을 18시간동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 여과하여 무기 불순물을 제거하고, 고체를 MeOH로 세척했다. MeOH용액을 농축하여 126 mg (99% 수율)의 실시예63을 흡습성 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.94 (bs, 2 H), 1.10 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.86-1.89 (m, 2 H), 3.09-3.11 (m, 1 H), .3.78-3.80 (m, 1 H), 3.85-3.87 (m, 1 H), 4.21-4.23 (m, 2 H), 4.35-4.37 (m, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.55-7.60 (m, 1 H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H);
MS m/e 469 (MH^+).

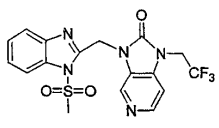
실시예 64



실시예63(70 mg, 0.149 mmol) 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.15 mL, 0.149 mmol)를 16시간동안 디옥산 (15 mL)중에서 환류하며 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, H_2O로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켜 41 mg (63% 수율)의 실시예64를 얻었다.

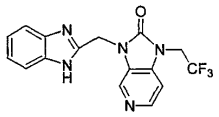
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90-0.93 (m, 2 H), 1.01-1.09 (m, 2 H), 1.92-1.98 (m, 2 H), 2.98-3.03 (m, 1 H), 3.27 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.55 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.27 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.37 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.17-7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.22-7.29 (m, 2 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H);
MS m/e 416 (MH^+).

실시예 65



MS m/e 426 (MH^+).

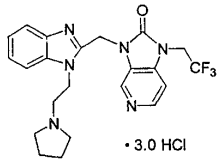
실시예 66



실시예65를 MeOH (10 mL)중의 히드라진 히드레이트(5 mL)와 1시간동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고, 오일상의 잔류물을 물로 세척하고, EtOAc로 추출했다. 모은 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 467 mg (29% 수율)의 실시예66을 얻었다.

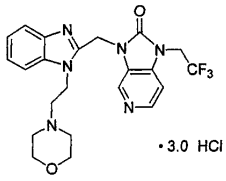
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.91 (q, J = 9.3 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.12-7.21 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.45-7.50 (m, 1 H), 7.51-7.58 (m, 1 H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 12.60 (s, 1 H);
MS m/e 348 (MH^+).

실시예 67



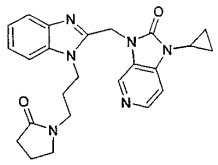
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.88-2.01 (m, 2 H), 2.01-2.13 (m, 2 H), 3.10-3.22 (m, 2 H), 3.58-3.65 (m, 2 H), 3.70-3.79 (m, 2 H), 4.90-4.99 (m, 2 H), 5.10-5.23 (m, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3416, 2927, 1754, 1653, 1627, 1518, 1462, 1264, 1168, 1121, 831, 755.
MS m/e 445 (MH^+).

실시예 68



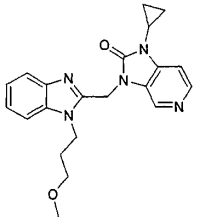
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.19-3.31 (m, 2 H), 3.56-3.63 (m, 2 H), 3.65-3.74 (m, 2 H), 3.86-3.95 (m, 2 H), 4.00-4.09 (m, 2 H), 5.01 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.16 (q, J = 9.0 Hz, 2 H), 5.93 (s, 2 H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3430, 1761, 1618, 1517, 1268, 1172, 823, 770;
MS m/e 461 (MH^+).

실시예 69



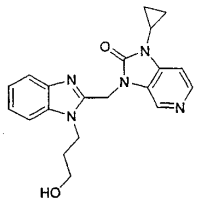
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.03-1.08 (m, 2 H), 1.12-1.16 (m, 2 H), 2.01-2.17 (m, 2 H), 2.21-2.31 (m, 2 H), 2.31-2.41 (m, 2 H), 3.21-3.35 (m, 3 H), 3.40-50 (m, 1 H), 3.61-3.72 (m, 1 H), 4.45-4.51 (m, 2 H), 5.77(s, 2 H), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.85-7.88 (m, 2 H), 8.64 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H);
MS m/e 430 (MH^+).

실시예 70



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.14 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.21 (q , J = 6.4 Hz, 2 H), 2.20-2.23 (m, 2 H), 3.07 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.38 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.53-7.55 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H);
MS m/e 378 (MH^+).

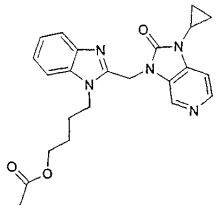
실시예 71



CH_2Cl_2 (25 mL)중의 실시예 70 (434 mg, 0.72 mmol)의 용액을 보론 트리브로미드 (CH_2Cl_2 중의 1M, 7.2 mL, 7.2 mmol)로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 40분간 교반한 후, 무수 MeOH로 천천히 퀀칭시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 MeOH로 희석하고, 두번 더 증발시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 9: 1)로 정제하여 실시예71을 얻었다.

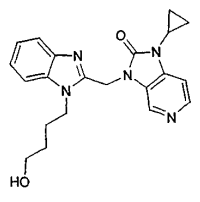
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.07 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 1.83 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.99 (t, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.40 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.40 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.75 (t, J = 4.6, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H);
MS m/e 364 (MH^+).

실시예 72



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.99-1.03 (m, 2 H), 1.16-1.20 (m, 2 H), 1.65-1.69 (m,, 2 H), 1.71-1.75 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.92-2.95 (m, 1 H), 4.03 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.26-7.32 (m, 3 H), 7.56-7.77 (m, 1 H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H);
MS m/e 420 (MH^+).

실시예 73



실시예72(1.0 g, 2.48 mmol) 및 K_2CO_3 (1.03 g, 7.44 mmol)를 함께 MeOH (5 mL)중에서 1.5시간동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 H_20로 희석하고, CH_2Cl_2 (3 x 25 mL)로 추출했다. 모은 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 그런 후 생성물을 MeOH에서 재결정하여 650 mg (70% 수율)의 실시예73을 얻었다. MeOH중의73의 용액을 디옥산중의 4N HCl로 처리하여 실시예73을 HCl염으로 전환시킨 후, 용매를 증발시켰다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.03-1.06 (m, 2 H), 1.12-1.16 (m, 2 H), 1.50-1.56 (m, 2 H), 1.89-1.83 (m, 2 H), 3.13-3.17 (m, 1 H), 3.46 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.46 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.70 (s, 2 H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H);

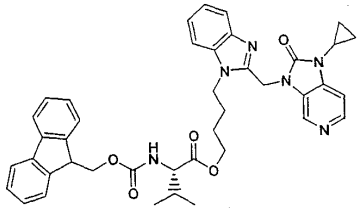
IR (KBr, cm^{-1}) 3350, 2907, 2443,1736, 1516, 1421, 1172, 825;

MS m/e 378 (MH^+).

$C_{29}H_{30}N_4O_3$•1.25 HCl 계산값 : C, 59.63; H, 5.78; N, 16.56

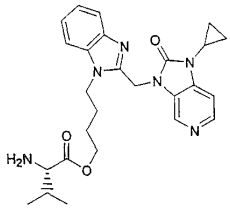
실험값 : C, 59.52; H, 5.88; N, 16.57.

실시예 74



Fmoc-L-발린 (0.690 g, 2.00 mmol)을 옥살릴 클로리드 (0.508 g, 4.00 mmol) 및 디클로로메탄(10 mL)과 섞고, 얻어진 영액을 2시간동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하여 황색 오일을 얻고, 이것을 건조시킨 CH_3CN (15 mL) 중에서 실시예 73 (0.252 g, 0.667 mmol)과 섞었다. 얻어진 혼합물을 72시간동안 교반한 후, H20 (5 mL)로 희석하고, 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)에서 재용해시키고, 용액을 포화 $NaHC0_3$ (3 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 계속해서 세척했다. 추출물 수용액을 모아 EtOAc로 역추출했다. 모은 유기 추출물을 무수$MgSO_4$로 건조하고 진공에서 농축했다. 정제하지 않은 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 : MeOH, 25:1)로 정제하여 410 mg의 실시예74를 오프-화이트색 고체로 얻어 단리에 바로 사용했다.

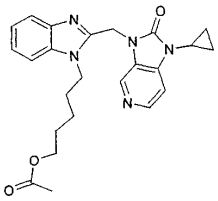
실시예 75



DMF (15 mL)중의 실시예74(410 mg) 및 피페리딘(4 mL)의 용액을 18시간동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 정제하지 않은 고체를 CH_2Cl_2에 재용해시키고, 여과하여 녹지않는 것을 제거했다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2 : MeOH, 20:1 에서 10:1)로 정제하여 184 mg의, 실시예75및73의 85:15 혼합물을 얻었다. 제조용 HPLC으로 재정제하여 284 mg (52 % 수율)의 순수한 실시예75을 트리스-트리플루오로아세트산 염으로 얻었다.

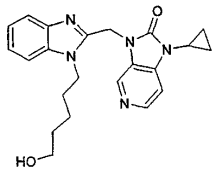
^{1}H NMR (DMSO) δ 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.99-1.01 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 2 H), 1.74-1.78 (m, 2 H), 1.86-1.92 (m, 2 H), 2.11-2.17 (m, 1 H), 3.13-3.17 (m, 1 H), 3.93 (br s, 1 H), 4.20-4.31 (m, 2 H), 4.44 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 7.23 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.37 (br s, 2 H), 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H);
MS m/e 477 (MH^+).

실시예 76



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89-0.93 (m, 2 H), 1.06-1.08 (m, 2 H), 1.31-1.34 (m, 2 H), 1.54-1.58 (m, 2 H), 1.58-1.66 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 2.97-3.00 (m, 1 H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4,32 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.16 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 8.22 (bs, 1 H), 8.42 (bs, 1 H);
MS m/e 433 (MH^+).

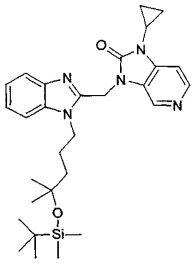
실시예 77



1 N HCl (20 mL)중의 실시예76(115 mg, 0.27 mmol)을 1시간동안 환류할때까지 가열한 후 농축했다. 오일성의 잔류물을 EtOAc/MeOH로 부숴 106 mg (94% 수율)의 실시예77을 HCl 염으로 얻었다.

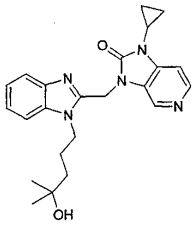
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.04-1.10 (m, 2 H), 1.10-1.17 (m, 2 H), 1.42-1.53 (m, 4 H), 1.85-1.91 (m, 2 H), 3.13-3.17 (m, 1 H), 3.40-3.50 (m, 2 H), 4.51 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.82 (s, 2 H), 7.43-7.46 (m, 1 H), 7.46-7.52 (m, 1 H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.97 (s, 1 H);
MS m/e 391 (MH^+).

실시예 78



실시예78를 반응식 I-C 에 보여진 일반적인 커플링 과정에 따라 제조하고, 단리에 바로 사용했다.

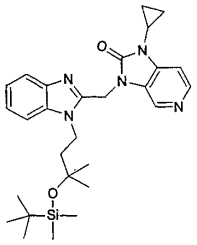
실시예 79



THF (3 mL) 중의 실시예79(86 mg, 0.17 mmol) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF, THF 중 1 M, 0.25 mL, 0.25 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하고, 그 때 더 많은 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF, THF 중 1 M, 0.50 mL, 0.50 mmol)를 첨가하고 실온에서 추가로 18시간동안 교반을 계속했다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 9: 1)로 정제하여 실시예79를 얻었다.

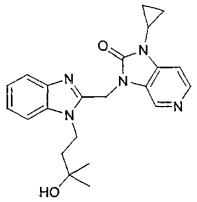
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94-0.97 (m, 2 H), 1.07 (s, 6 H), 1.09-1.11 (m, 2 H), 1.40 (t, J = 3.6 Hz, 2 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 2.86-2.87 (m, 1 H), 4.25 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.05 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.18-7.21 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.71 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3373, 2966, 1720, 1609, 1499, 1410, 913, 742;
MS m/e 406 (MH^+).

실시예 80



반응식 I-C에 보여진 일반적인 커플링 과정에 따라 실시예80를 제조하고, 단리에 바로 사용했다.

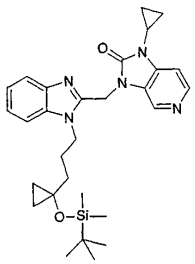
실시예 81



실시예79와 같은 탈보호과정에 따라 실시예80으로부터 실시예81을 제조했다.

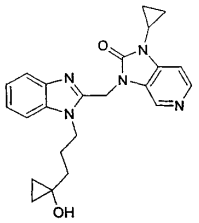
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.02-1.04 (m, 2 H), 1.16 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.32 (s, 6 H), 1.81 (t, J = 3.2 Hz, H), 2.49 (s, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 4.45 (t, J = 3.4 Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 5.25 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.33 (dd, J = 2.5, 3.5 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 2.9, 3.1 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.3, 1 H), 8.77 (s, 1 H);
MS m/e 392 (MH^+).

실시예 82



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.03 (s, 6 H), 0.80-0.86 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H), 1.00-1.02 (m, 2 H), 1.15-1.17 (m, 2 H), 1.48-1.51 (m, 2 H), 1.77-1.86 (m, 2 H), 2.05 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.89-2.97 (m, 1 H), 4.29 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.10 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 7.24-7.26 (m, 2 H), 7.31-7.33 (m, 1 H), 7.74-7.77 (m, 1 H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H);
MS m/e 518 (MH^+).

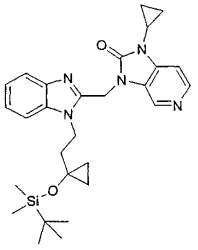
실시예 83



실시예79에 설명된 것과 같은 탈보호과정에 따라 실시예82로부터 실시예83을 제조했다.

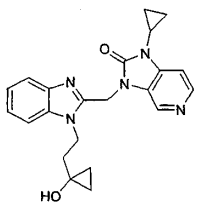
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.91-1.05 (m, 4 H), 1.13-1.22 (m, 2 H), 1.77-1.84 (m, 2 H), 2.27 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.39 (t = 6.8 Hz, 2 H), 2.89-2.95 (m, 1 H), 4.23 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.24-7.31 (m, 2 H), 7.34 (dd, J = 1.9, 6.4 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 1.4, 7.1 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3392, 2938, 1721, 1609, 1499, 1410, 913, 743;
MS m/e 404 (MH^+).

실시예 84



^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ 0.05 (s, J = 5.8 Hz, 2 H), 0.14 (s, 6 H), 0.63 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.90 (s, 9 H), 1.00-1.05 (m, 2 H), 1.13-1.17 (m, 2 H), 1.86 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.89-2.92 (m, 1 H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.13 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.22-7.24 (m, 2 H), 7.38-7.40 (m, 1 H), 7.72-7.74 (m, 1 H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H).
MS m/e 384 (MH^+).

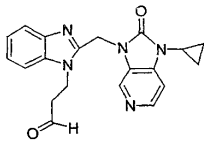
실시예 85



실시예79에 설명된 것과 같은 탈보호과정에 따라 실시예84로부터 실시예85을 제조했다.

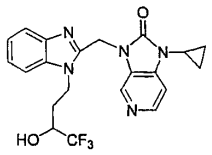
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.10 (q, J = 4.8 Hz, 2 H), 0.49 (q, J = 4.9 Hz, 2 H), 0.90-0.94 (m, 2 H), 1.04-1.07 (m, 2 H), 1.85 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 4.54 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 5. 42 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 7.16 (dt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1 H), 7.23 (dt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.0, 23.0 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 5.25 Hz. 1 H), 8.39 (s, 1 H);
MS m/e 390 (MH^+).

실시예 86



드라이 아이스/아세톤 조로 -78℃까지 냉각시킨, CH_2Cl_2 (5 mL)중의 옥살릴 클로리드 (326 mg, 2.57 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (10 mL)중의 DMSO (268 mg, 3.42 mmol)을 15분에 걸쳐 천천히 첨가했다. 10분동안 교반한 후에, CH_2Cl_2 (5 mL)중의 실시예71(622 mg, 1.71 mmol)을 반응 혼합물에 천천히 첨가했다. 반응이 종결되는 것을 박막크로마토그래피 및 LC/MS로 모니터했다. 용액은 종료될때 뿌옇게 되었고 트리에틸아민 (693 mg, 6.85 mmol)을 첨가하여 반응을 -78℃에서 퀀칭시켰다. 용액이 맑게 된 후, 실온까지 덥혀지도록 하였다. 반응 혼합물을 더 많은 CH_2Cl_2 (5 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (구배, EtOAc/MeOH, 10:1 에서 3:1)으로 정제하여 185 mg (19% 수율)의 실시예86을 얻었고, 이것을 단리에 바로 사용했다.

실시예 87



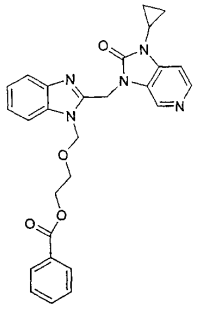
알데히드86을 사용하여, 유(Yu, K.-L.)등에 의해 문헌[J Med. Chem., 1996,39,2411-2421]에서 설명된 과정에 따라 실시예87을 제조했다.

콕스(Cox)등에 의해 문헌[J. Organic Chemistry, 1984, 49, 3219-3220]에서 설명된 과정에 따라 THF중의 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 신선한 용액을 제조했다.

THF (10 mL)중의 실시예86(150 mg, 0.42 mmol)의 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (THF 중 0.5M, 1.25 mL, 0.62 mmol)을 첨가하고, 이어 촉매량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF, THF 중 1M, 8μℓ)를 0℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간동안 교반한 후 실온까지 덥혔다. 반응이 종결되도록 추가적인 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (THF 중 0.5M, 1.05 mL, 0.53 mmol) 및 TBAF (THF 중 1M, 8μℓ)를 첨가했다. 반응물을 과량의 TBAF (THF 중 1M, 2.88 mL, 2.88 mmol)로 퀀칭시키고, 반응 혼합물을 18시간동안 교반하도록 놔두었다. 용매를 증발시키고, 잔류물은 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (구배, EtOAc에서 EtOAc/MeOH, 5:1까지 직선)로 정제하여 106 mg (59% 수율)의 실시예87을 얻었다.

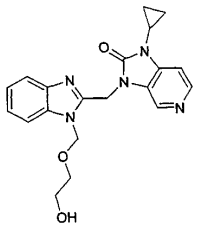
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 0.98-1.07 (m, 2 H), 1.08-1.16 (m, 1 H), 1.89-1.97 (m, 1 H), 2.08-2.14 (m, 1 H), 2.99-3.04 (m, 2 H), 3.91-3.95 (m, 1 H), 4.53-4.63 (m, 2 H), 5.46-5.55 (m, 2 H), 7.25-7.28 (m, 1 H), 7.33 (dt, J = 0.9, 7.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3422, 1723, 1613, 1504, 1412, 1173, 1131, 745;
MS m/e 432 (MH^+).

실시예 88



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.92-0.95 (m, 2 H), 1.03-1.07 (m, 2 H), 2.81-2.85 (m, 1 H), 3.53 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.07 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 5.69 (s, 2 H), 7.04 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.19-7.23 (m, 3 H), 7.33-7.39 (m, 3 H), 7.48-7.51 (m, 1 H), 7.70-7.72 (m, 1 H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H);
MS m/e 484 (MH^+).

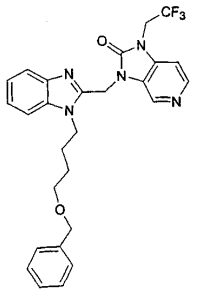
실시예 89



MeOH (1 mL)중의 실시예88(30.5 mg, 0.06 mmol)의 용액에 암모니아 (MeOH중의 2M, 1 mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반했다. 용매를 농축시켰다. 제조용 HPLC (구배, 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 10% MeOH 에서 0.1% TFA를 포함하는 H_2O 중 90% MeOH)로 정제하고 디옥산중의 4 N HCl과량으로 처리하여 실시예89를 HCl염으로 얻었다.

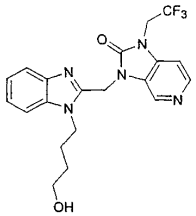
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.11-1.17 (m, 2 H), 1.21-1.26 (m, 2 H), 3.13-3.20 (m, 1 H), 3.59-3.66 (m, 2 H), 3.72-3.77 (m, 2 H), 5.98 (s, 2 H), 6.11 (s, 2 H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 4.2 Hz, 1 h), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H);
MS m/e 380 (MH^+).

실시예 90



MS m/e 510 (MH^+).

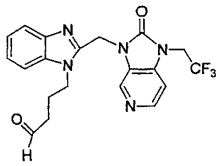
실시예 91



실시예71에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예90으로부터 실시예91을 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.53-1.59 (m, 2 H), 1.87-1.92 (m, 2 H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.17 (q, J = 9.0 Hz, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 9.11 (s, 1 H).
MS m/e 420 (MH^+).

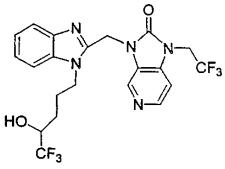
실시예 92



실시예86에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예91로부터 실시예92를 제조했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.94-1.99 (m, 2 H), 2.59 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.31-4.35 (m, 2 H), 4.53 (q, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 7.07 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.27-7.34 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.78 (dd, J = 0.9, 7.2 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H);
MS m/e 418 (MH^+).

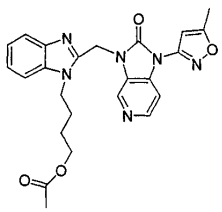
실시예 93



실시예87에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예92로부터 실시예93를 제조했다.

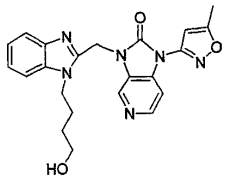
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.60-1.73 (m, 1 H), 1.78-1.90 (m, 1 H), 2.00-2.14 (m, 2 H), 3.96-4.01 (m, 1 H), 4.53 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.94 (q, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.69 (s, 2 H), 7.34-7.44 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H);
MS m/e 488 (MH^+).

실시예 94



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.68-1.73 (m, 2 H), 1.74-1.80 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.27-7.35 (m, 3 H), 7.78-7.80 (m, 1 H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3421, 1727, 1599, 1527, 1484, 1457, 1257, 751;
MS m/e 461 (MH^+);
$C_{24}H_{24}N_6O_4 \bullet 2.0\ H_2O$ 계산값 : C, 58.06; H, 5.68; N, 16.93
실험값 : C, 58.36; H, 5.55; N, 16.97.

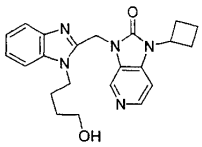
실시예 95



실시예73에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예94로부터 실시예95를 제조했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.66 (m, 2 H), 1.79-1.85 (m, 2 H), 3.65 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 7.28-7.36 (m, 3 H), 7.77-7.79 (m, 1 H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3309, 1728, 1602, 1528, 1483, 1452, 1385, 1171, 827, 739;
MS m/e 419 (MH^+).

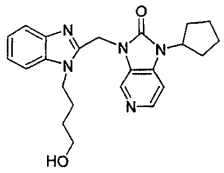
실시예 96



실시예72에 설명된 것과 같은 과정에 따라 아세테이트 중간체의 합성을 거쳐 실시예96을 제조하고, 이어서 실시예73에 설명된 것과 같은 과정에 따라 알콜의 탈보호를 바로 했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.61-1.67 (m, 2 H), 1.79-1.85 (m, 2 H), 1.90-2.05 (m, 2 H), 2.43-2.49 (m, 2 H), 2.81-2.89 (m, 2 H), 3.68 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.34 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 4.85-4.92 (m, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 7.22-7.35 (m, 4 H), 7.75-7.77 (m, 1 H), 8.33 (d, J= 5.5 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H);
MS m/e 392 (MH^+);
$C_{22}H_{25}N_5O_2 \bullet 0.5\ H_2O$ 계산값 : C, 65.98; H, 6.54; N, 17.49
실험값 : C, 65.71; H, 6.62; N, 17.37.

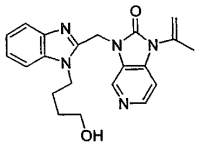
실시예 97



실시예72에 설명된 것과 같은 과정에 따라 아세테이트 중간체의 합성을 거쳐 실시예97을 제조하고, 이어서 실시예73에 설명된 것과 같은 과정에 따라 알콜의 탈보호를 바로 했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.61-1.67 (m, 2 H), 1.75-1.83 (m, 4 H), 1.95-2.02 (m, 2 H), 2.05-2.11 (m, 4 H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 4.82-4.89 (m, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 7.04 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.22-7.30 (m, 2 H), 7.32-7.35 (m, 1 H), 7.76-7.78 (m, 1 H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3272, 2945, 2870, 1710, 1607, 1496, 1395, 742;
MS m/e 406 (MH^+);
$C_{23}H_{28}N_5O_2$ 계산값 : C, 67.95; H, 6.94; N, 17.22
실험값 : C, 67.78; H, 6.72; N, 16.92.

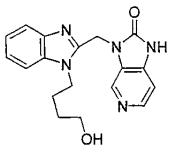
실시예 98



실시예72에 설명된 것과 같은 과정에 따라 아세테이트 중간체의 합성을 거쳐 실시예98을 제조하고, 이어서 실시예73에 설명된 것과 같은 과정에 따라 알콜의 탈보호를 바로 했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.43-1.48 (m, 2 H), 1.66-1.69 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 3.37-3.41 (m, 2 H), 4.35 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 5.46 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.17-7.27 (m, 3 H), 7.57-7.60 (m, 2 H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H);
MS m/e 378 (MH^+).

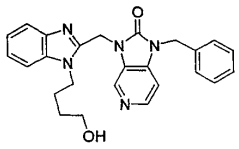
실시예 99



실시예17에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예98로부터 실시예99를 제조했다.

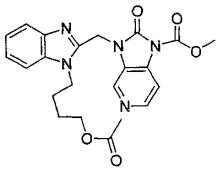
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.44-1.48 (m, 2 H), 1.65-1.68 (m, 2 H), 3.38-3.42 (m, 2 H), 4.34 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 11.59 (s, 1 H);
MS m/e 338 (MH^+).

실시예 100



^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.54-1.60 (m, 2 H), 1.86-1.92 (m, 2 H), 3.52 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.45 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 5.65 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.21-7.32 (m, 4 H), 7.34-7.37 (m, 3 H), 7.52-7.55 (m, 1 H), 7.63 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H);
MS m/e 428 (MH^+).

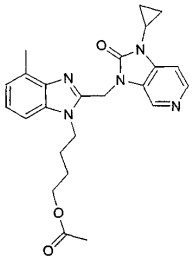
실시예 101



피리딘 (1 ml)중의 실시예99(34 mg, 0.1 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 2.0 mg, 0.02 mmol)에 무수 아세트산 (22 mg, 0.22 mmol)을 실온에서 첨가했다. 12시간동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc (10 ml)로 희석하고, H_2O 및 염수로 2회 세척했다. 모은 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 20:1)로 정제하여 35 mg (82% 수율)의 실시예101를 백색 고체로 얻었다.

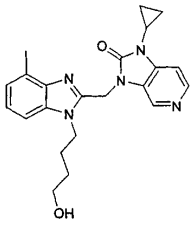
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.69-1.82 (m, 4 H), 2.00 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 4.06 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.34 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.26-7.32 (m, 3 H), 7.75-7.78 (m, 1 H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H);
MS m/e 422 (MH^+).

실시예 102



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.64-0.68 (m, 2 H), 0.81-0.86 (m, 2 H), 1.28-1.37 (m, 4 H), 1.72 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.73-2.77 (m, 1 H), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.07 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 5.25 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 5.25 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H);
MS m/e 434 (MH^+).

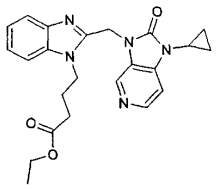
실시예 103



실시예73에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예102로부터 실시예103을 제조했다.

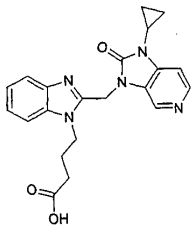
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90-0.95 (m, 2 H), 1.05-1.10 (m, 2 H), 1.35-1.41 (m, 2 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.97-3.00 (m, 1 H), 4.27 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.43 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H);
MS m/e 392 (MH^+).

실시예 104



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.02 (m, 2 H), 1.14-1.18 (m, 2 H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.38 (t, J = 7.15 Hz, 2 H), 2.91-2.96 (m, 1 H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.38 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.16 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.24-7.30 (m, 4 H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H);
MS m/e 419 (MH^+).

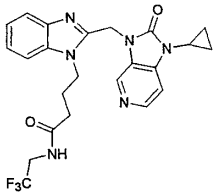
실시예 105



실시예104(346 mg, 0.83 mmol) 및 수산화 나트륨 수용액 (1N, 4.1 mL, 4.13 mmol)을 실온에서 14시간동안 MeOH (5 mL)에서 교반했다. 혼합물을 HCl로 중화시키고, 이어서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피으로 정제하여 실시예105를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.13-1.16 (m, 2 H), 1.22-1.25 (m, 2 H), 2.36-2.41 (m, 4 H), 3.09-3.12 (m, 1 H), 4.56 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 7.47-7.57 (m, 4 H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H);
MS m/e 392 (MH^+).

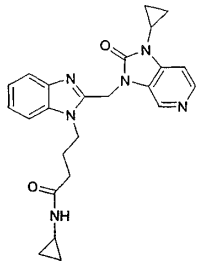
실시예 106



실시예105(0.23 g, 0.50 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (HOBT, 75 mg, 0.54 mmol), 트리플루오로에틸아민 히드로클로리드 (75 mg, 0.54 mmol), 및 N-메틸모폴린 (0.21 g, 2.16 mmol)의 용액을 균일한 용액을 얻을 때까지 실온에서 30분간 교반했다. 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로리드 (EDAC, 103 mg, 0.54 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12시간동안 교반했다. 용액을 농축하고 잔류물을 EtOAc에 재용해시키고, 물 및 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 35 mg (18% 수율)의 실시예106을 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89-0.93 (m, 2 H), 1.06-1.08 (m, 2 H), 1.86-1.89 (m, 2 H), 2.27-2.30 (m, 2 H), 2.98-3.00 (m, 1 H), 4.31-4.34 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.25-7.29 (m, 2 H), 7.57-7.58 (m, 2 H) 8.25-8.26 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H), 8.57-8.60 (m, 1 H);
MS m/e 472 (MH^+).

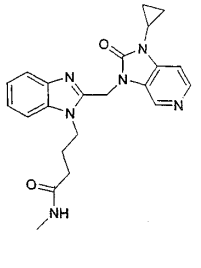
실시예 107



니트(neat) 시클로프로필아민 (1.22 g, 21.40 mmol)중의 실시예104(100 mg, 0.24 mmol)을 18시간동안 밀봉된 튜브내에서 105 ℃로 가열했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예107을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.45-0.48 (m, 2 H), 0.74-0.78 (m, 2 H), 0.98-1.03 (m, 2 H), 1.14-1.18 (m, 2 H), 1.99-2.04 (m, 2 H), 2.20 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.67-2.70 (m, 1 H), 2.92-2.96 (m, 1 H), 4.37 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1 H0, 7.24-7.29 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H);
MS m/e 431 (MH^+).

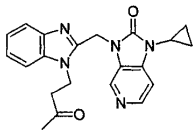
실시예 108



메틸아민 (40% 수용액, 4 mL)중의 실시예104(52 mg, 0.12 mmol)를 18시간동안 밀봉된 튜브내에서 120℃로 가열했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 실시예108을 시스/트랜스 로타머 2:1 혼합물로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.96-1.00 (m, 2 H), 1.08-1.14 (m, 2 H), 1.94-2.02 (m, 2 H), 2.19-2.23 (m, 2 H), 2.75 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.88-2.92 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 2 H), 5.33, 5.34 (s, 2 H), 7.07, 7.10 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.11-7.27 (m, 2 H), 7.66-7.71 (m, 1 H), 8.25, 8.28 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.57, 8.63 (s, 1 H);
MS m/e 405 (MH^+).

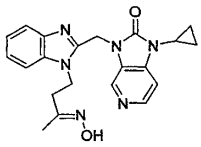
실시예 109



EtOH (10 ml)중의 실시예47(500 mg, 1.64 mmol) 및 메틸 비닐 케톤 (574 mg, 8.2 mmol)의 혼합물을 8시간동안 환류시키며 가열했다. 냉각시킨 후에, 고체를 여과로 모아 378 mg (61%)의 실시예109를 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.01-1.05 (m, 2 H), 1.15-1.19 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.91-2.96 (m, 3 H), 4.60 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 7.17 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.24-7.30 (m, 2 H), 7.32-7.34 (m, 1 H), 7.73-7.75 (m, 1 H), 8.34 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H);
MS m/e 376 (MH^+).

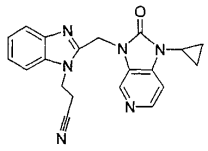
실시예 110



MeOH (2 ml)중의 실시예109(37 mg, 0.10 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로리드 (7.6 mg, 0.11 mmol)를 2시간동안 환류시키며 가열하고, EtOAc (20 ml)로 희석하고 $NaHCO_3$ 포화수용액으로 세척했다. 유기층을 분리하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켜 34 mg (87% 수율)의 실시예110을 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.01-1.05 (m, 2 H), 1.15-1.19 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 2.64 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 2.89-2.92 (m, 1 H), 4.58 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.12-7.31 (m, 4 H), 7.69-7.72 (m, 1 H), 8.29 (d, J= 4.8 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H);
MS m/e 391 (MH^+).

실시예 111



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.03-1.07 (m, 2 H), 1.16-1.20 (m, 2 H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.93-2.97 (m, 1 H), 4.78 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 7.18 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.30-7.36 (m, 3 H), 7.81-7.82 (m, 1 H), 8.36 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H);

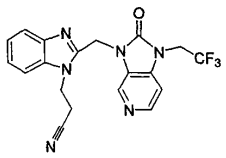
IR (KBr, cm^{-1}) 3405, 1709, 1605, 1500, 1466, 1455, 1411, 1179, 750;

MS m/e 359 (MH^+);

$C_{20}H_{18}N_6O \bullet 0.5H_2O$ 계산값 : C, 65.38; H, 5.21; N, 22.87

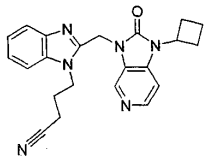
실험값 : C, 65.49; H, 5.09; N, 22.41.

실시예 112



^{1}H NMR (CD_3OD) δ 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.72-4.82 (m, 4 H), 5.59 (s, 2 H), 7.28-7.38 (m, 3 H), 7.60-7.64 (m, 2 H), 8.29 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H).

실시예 113



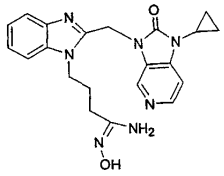
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.90-2.10 (m, 4 H), 2.43-2.49 (m, 4 H), 2.80-2.89 (m, 2 H), 4.48 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.84-4.90 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.21-7.38 (m, 4 H), 7.77-7.79 (m, 1 H), 8.34 (d, J= 5.5 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H);

MS m/e 387 (MH^+);

$C_{22}H_{22}N_6O$ 계산값 : C, 68.37; H, 5.73; N, 21.74

실험값 : C, 68.21; H, 5.83; N, 21.71.

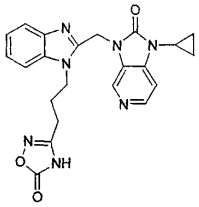
실시예 114



실시예26(610 mg, 1.62 mmol), 히드록실아민 히드로클로리드 (408 mg, 5.87 mmol) 및 탄산칼륨 (450 mg, 3.24 mmol)를 18시간동안 80℃에서 EtOH 및 H20 (2:1비의 혼합물, 60 mL)중에서 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 $H_2$0로 희석하여 무기염이 불용되도록 하였다. 백색 고체를 여과하고, 고진공에서 건조시켜 545 mg (83% 수율)의 실시예114를 백색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90-0.93 (m, 2 H), 1.05-1.07 (m, 2 H), 1.87-1.90 (m, 2 H), 2.06 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.00-3.02 (m, 1 H), 4.32 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 5.46 (bs, 2 H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H).

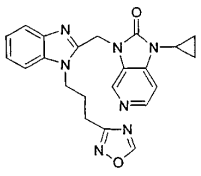
실시예 115



실시예114(210 mg, 0.52 mmol)를 포스겐(톨루엔 중 20%, 2.56 g, 5.2 mmol)으로 처리하고 환류하도록 12시간동안 가열했다. 추가적인 포스겐 (톨루엔 중 20%, 2.56 g, 5.2 mmol)을 첨가하고 환류하도록 추가로 6시간동안 가열했다. 용액을 농축시켜 부피 절반으로 만들고 백색 고체를 여과로 단리시켜 138 mg (62% 수율)의 실시예115를 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.05-1.05 (bs, 2 H), 1.15-1.16 (m, 2 H), 2.21-2.26 (m, 2 H), 2.71-2.75 (m, 2 H), 3.15-3.17 (m, 1 H), 4.51-4.58 (m, 2 H), 5.74-5.78 (m, 2 H), 7.37-7.40 (m, 1 H), 7.45-7.47 (m, 1 H), 7.63-7.66 (m, 1 H), 7.84-7.89 (m, 2 H), 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.92-8.95 (m, 1 H);
MS m/e 432 (MH^+).

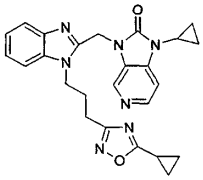
실시예 116



실시예114(100 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 트리에틸오르토포르메이트 (2.5 mL)중에서 환류하도록, 12시간동안 가열했다. 용액을 농축하고, 잔류물을 제조용 HPLC (C18, 구배, 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함하는 0-100% MeOH/H_2O)로 정제했다. 생성물을 디옥산 중의 4N HCl로 처리하고, 농축하여 38 mg (35% 수율)의 실시예116을 염산염으로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.97-1.02 (m, 2 H), 1.10-1.16 (m, 2 H), 2.25-2.35 (m, 2 H), 2.95-2.99 (m, 2 H), 3.14-3.16 (m, 1 H), 4.55-4.65 (m, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 7.39-7.41 (m, 1 H), 7.46-7.48 (m, 1 H), 7.66-7.68 (m, 1 H), 7.84-7.90 (m, 2 H), 8.64 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H);
MS m/e 416 (MH^+).

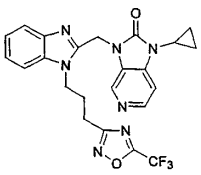
실시예 117



실시예114(250 mg, 0.62 mmol)의 혼합물을 시클로프로판카르보닐 클로리드 (354 mg, 3.39 mmol) 및 피리딘(2 mL)과 환류하도록, 12시간동안 가열했다. 용액을 농축하고 잔류물을 제조용 HPLC (C18, 구배, 0.1% 트리플루오로아세트산을 포함하는 0-100% MeOH/H_2O)로 정제했다. 생성물을 디옥산 중의 4N HCl로 처리하고, 농축하여 80 mg (28% 수율)의 실시예117을 염산염으로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.04-1.06 (m, 4H), 1.13-1.15 (m, 2 H), 1.20-1.23 (m, 2 H), 2.21-2.31 (m, 2 H), 2.83-2.85 (m, 2 H), .3.11-3.19 (m, 1 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 4.55-4.57 (m, 2 H), 5.75 (s, 2 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.45-7.52 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz , 1 H), 7.83-7.85 (m, 2 H), 8.62 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H);
MS m/e 456 (MH^+).

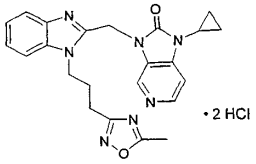
실시예 118



트리플루오로아세트 안하이드라이드를 사용하여 실시예117에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예118을 제조했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.02-1.05 (m, 2 H), 1.12-1.16 (m, 2 H), 2.31-2.34 (m, 2 H), 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.13-3.16 (m, 1 H), 4.59 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.74 (s, 2 H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H);
MS m/e 483 (MH^+).

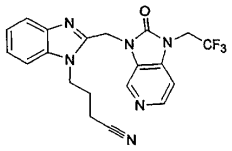
실시예 119



무수 아세트산을 사용하여 실시예117에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예119를제조했다.

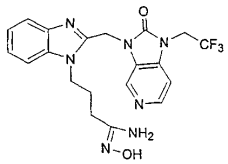
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.01-1.05 (m, 2 H), 1.13-1.15 (m, 2 H), 2.24-2.28 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.85-2.88 (m, 1 H), 3.15-3.18 (m, 2 H), 4.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.71 (bs, 2 H), 7.29-7.38 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.80-7.86 (m, 2 H), 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H);
MS m/e 430 (MH^+).

실시예 120



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.06-2.12 (m, 2 H), 2.63 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.42 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.92 (q, J = 9.3 Hz, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H).

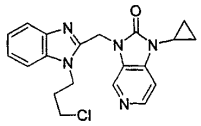
실시예 121



실시예114에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예120으로부터 실시예121을 제조했다.

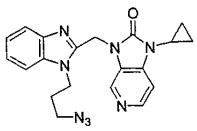
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91-1.98 (m, 2 H), 2.30 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.37 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.91 (q, J = 9.1 Hz, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 7.15-7.18 (m, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.06 (bs, 1 H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H);
MS m/e 448 (MH^+).

실시예 122



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.06 (m, 2 H), 1.15-1.19 (m, 2 H), 2.14-2.19 (m, 2 H), 2.91-2.95 (m, 1 H), 3.55 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.52 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.14-7.15 (m, 1 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.39-7.40 (m, 1 H), 7.76-7.78 (m, 1 H), 8.34 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H);
MS m/e 382 (MH^+);
$C_{20}H_{20}ClN_5O$ 계산값 : C, 62.90; H, 5.27; N, 18.34
실험값 : C, 62.58; H, 5.17; N, 18.18.

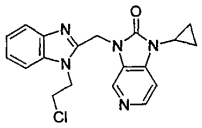
실시예 123



DMF (2 ml)중의 실시예122(38 mg, 0.10 mmol) 및 소듐 아지드 (20 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 2시간동안 70℃로 가열했다. 최종 용액을 EtOAc (10 ml)로 희석하고 H_2O (3 x 10 ml) 및 염수로 세척했다. 모은 유기 추출액을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피(구배, CH_2Cl_2/MeOH, 40:1 에서 20:1)로 정제하여 33 mg (85% 수율)의 실시예123을 백색 고체로 얻었다.

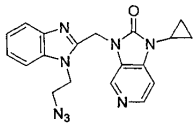
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.05 (m, 2 H), 1.13-1.19 (m, 2 H), 1.91-1.97 (m, 2 H), 2.90-2.94 (m, 1 H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.43 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 7.33-7.35 (m, 1 H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H);
MS m/e 388 (MH^+);
$C_{20}H_{20}N_8O$ 계산값 : C, 61.84; H, 5.19; N, 28.84
실험값 : C, 61.59; H, 5.27; N, 28.50.

실시예 124



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.02-1.05 (m, 2 H), 1.15-1.19 (m, 2 H), 2.90-2.95 (m, 1 H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.76 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.28-7.32 (m, 3 H), 7.78-7.80 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H);
MS m/e 368 (MH^+).

실시예 125

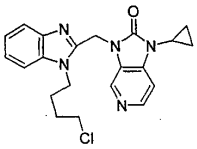


실시예123에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예124로부터 실시예125를 제조했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.01-1.06 (m, 2 H), 1.16-1.20 (m, 2 H), 2.92-2.96 (m, 1 H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.54 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.29-7.32 (m, 3 H), 7.78-7.81 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H);
MS m/e 375 (MH^+);

$C_{19}H_{18}N_8O \cdot 0.25\ H_2O$ 계산값 : C, 60.23; H, 4.92; N, 29.57
실험값 : C, 60.30; H, 4.85; N, 29.44.

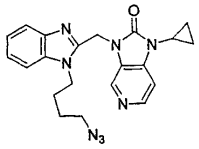
실시예 126



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.04 (m, 2 H), 1.16-1.20 (m, 2 H), 1.79-1.81 (m, 4 H), 2.92-2.96 (m, 1 H), 3.49-3.50 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.13 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.26-7.33 (m, 3 H), 7.76-7.79 (m, 1 H), 8.83 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H);
MS m/e 396 (MH^+);

$C_{21}H_{22}ClN_5O \cdot 0.20\ H_2O$ 계산값 : C, 63.14; H, 5.64; N, 17.53
실험값 : C, 62.74; H, 5.54; N, 17.57.

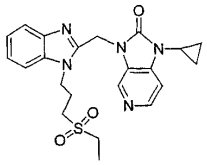
실시예 127



실시예123에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예126로부터 실시예127을 제조했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.99-1.02 (m, 2 H), 1.15-1.19 (m, 2 H), 1.58-1.63 (m, 2 H), 1.69-1.75 (m, 2 H), 2.90-2.95 (m, 1 H), 3.27 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 4.32 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.25-7.31 (m, 3 H), 7.76-7.77 (m, 1 H), 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H);
MS m/e 403 (MH^+).

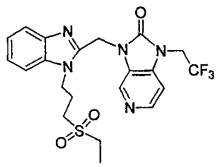
실시예 128



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.91-0.94 (m, 2 H), 1.04-1.09 (m, 2 H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.06-2.13 (m, 2 H), 2.98-3.02 (m, 1 H), 3.11 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.16-3.21 (m, 2 H), 4.86 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.18-7.21 (m, 1 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3421, 1610, 1706, 1500, 1458, 1409, 1298, 1131, 751;
MS m/e 440 (MH^+);

$C_{22}H_{25}N_5O_3S \bullet 2\,H_2O$ 계산값:		C, 55.56; H, 6.15; N, 14.73
	실험값:	C, 55.29; H, 5.89; N, 14.59.

실시예 129



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 2.14-2.16 (m, 2 H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.22 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.50 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.91 (q, J = 9.3 Hz, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H);

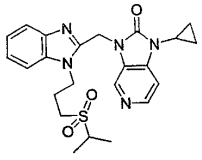
IR (KBr, cm^{-1}) 3430, 2945, 1726, 1615, 1500, 1411, 1266, 1170, 1125, 745;

MS m/e 482 (MH^+);

$C_{21}H_{22}F_3N_5O_3S \bullet 0.25\ H_2O$ 계산값 : C, 51.90; H, 4.67; N, 14.41

실험값 : C, 51.69; H, 4.74; N, 14.17.

실시예 130



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.92-0.93 (m, 2 H), 1.05-1.07 (m, 2 H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 2.98-3.02 (m, 1 H), 3.16-3.20 (m, 2 H), 3.28-3.30 (m, 1 H), 4.49 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.21 (t, J= 7.1 Hz, 1 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H);

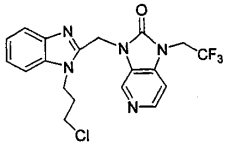
IR (KBr, cm^{-1}) 2926, 1720, 1604, 1498, 1471, 1420, 1267, 1126, 746;

MS m/e 454 (MH^+);

$C_{23}H_{27}N_5O_3S \bullet 0.7\ H_2O$ 계산값 : C, 59.26; H, 6.14; N, 15.02

실험값 : C, 59.58; H, 6.10; N, 14.63.

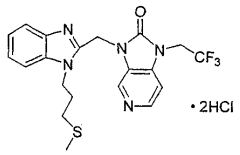
실시예 131



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.03-2.17 (m, 2 H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.45-4.54 (m, 4 H), 5.44 (s, 2 H), 7.01 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.24-7.32 (m, 2 H), 7.37-7.41 (m, 2 H), 7.73-7.78 (m, 1 H), 8.36 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H);

MS m/e 424 (MH^+).

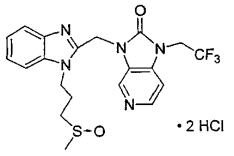
실시예 132



과량의 메탄티올로 포화된 DMF (10 mL)에 수산화 나트륨(미네랄 오일중 60% 분산액, 56 mg, 1.39 mmol)을 -78 ℃에 첨가했다. 혼합물을 0℃까지 덥히고 30분간 교반했다. 그런 후 혼합물을 DMF (2 mL) 중의 실시예131(394 mg, 0.93 mmol)의 용액에 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반했다. 용매를 고진공에서 증발시켰다. 잔류물을 진한 HCl로 중화시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2로 희석하고, $NaHCO_3$ 수용액 및 H_20로 세척시키고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (구배, EtOAc에서 EtOAc/MeOH까지 직선, 10:1)로 정제하여 374 mg (93% 수율)의 실시예132를 얻었다. 실시예132(200 mg, 0.46 mmol)을 디옥산중의 4N HCl 과량이 있는 MeOH중의 실시예132의 용액으로 처리하여 HCl염으로 전환시킨 후 용매를 증발시켜 223 mg (96% 수율)을 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.14 (s, 3 H), 2.30-2.39 (m, 2 H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.78 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.01 (q, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.05 (s, 2 H), 7.62-7.75 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.99-8.04 (m, 2 H), 8.71 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3412, 2762, 1760, 1655, 1624, 1519, 1264, 1169, 1119, 834, 752;
MS m/e 436 (MH^+).

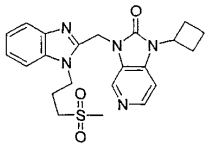
실시예 133



H_20 (5 mL)중의 실시예 132 (174 mg, 0.40 mmol) 및 소듐 페리오데이트 (94 mg, 0.44 mmol)를 0℃에서 교반했다. 고체를 녹이기 위해 혼합물에 DMF (2 mL)를 첨가하고 얻어진 용액을 실온에서 48시간동안 교반했다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, 물로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (구배, EtOAc에서 EtOAc/MeOH까지 직선, 5: 1)로 정제하여 145 mg (81% 수율)의 실시예133를 얻고, 이것을 4N HCl이 있는 MeOH 중 실시예133의 용액으로 처리한 후 용매를 증발시켜 HCl염으로 전환시켰다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.02-2.15 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.43-4.56 (m, 4 H), 5.43 (s, 2 H), 7.02 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.74-7.77 (m, 1 H), 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3412, 2854, 1760, 1656, 1624, 1519, 1264, 1169, 1120, 753;
MS m/e 452 (MH^+);
$C_{20}H_{20}F_3N_5O_2S \bullet 2HCl \bullet H_2O$ 계산값 : C, 44.29; H, 4.46; N, 12.91
실험값 C, 44.08; H, 4.93; N, 11.54.

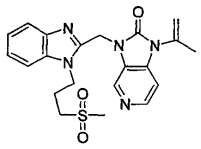
실시예 135



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.73-1.92 (m, 2 H), 2.13-2.16 (m, 2 H), 2.31-2.33 (m, 2 H), 2.79-2.83 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.24 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.49 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 4.85-4.92 (m, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 7.19-7.20 (m,1 H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.05 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H);
MS m/e 440 (MH^+);

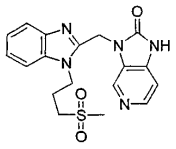
$C_{22}H_{25}N_5O_3S$ 계산값 : C, 60.11; H, 5.73; N, 15.93
실험값 : C, 60.09; H, 5.76; N, 15.89.

실시예 136



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.12-2.18 (m, 5 H), 3.00 (s, 3 H), 3.24 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.51 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.45-5.48 (m, 3 H), 7.19-7.28 (m, 3 H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H);
MS m/e 426 (MH^+).

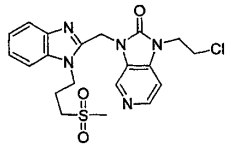
실시예 137



실시예17에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예136으로부터 실시예137를 제조했다.

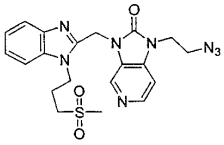
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.12-2.16 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.24 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.17-7.20 (m, 1 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H);
MS m/e 386 (MH^+).

실시예 138



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.16-2.22 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 3.09 (t, J= 7.3 Hz, 2 H), 3.88 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.51 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 7.20 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.28-7.34 (m, 2 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H), 8.36 (d, J = 5 .1 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H);
MS m/e 448 (MH^+).

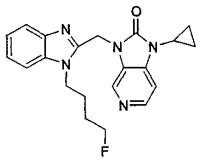
실시예 139



실시예123에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예138로부터 실시예139를 제조했다.

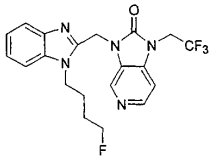
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.18-2.24 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.73 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.51 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.26-7.33 (m, 2 H), 7.33-7.38 (m, 1 H), 7.77-7.79 (m, 1 H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H);
MS m/e 455 (MH^+);
$C_{20}H_{22}N_8O_3S \bullet 0.5\ H_2O$ 계산값 : C, 51.83; H, 5.00; N, 24.17
실험값 C, 51.85; H, 4.82; N, 23.97.

실시예 140



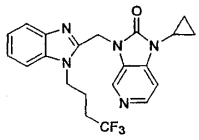
^{1}H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0.89-0.92 (m, 1 H), 1.06-1.08 (m, 1 H), 1.65-1.72 (m, 2 H), 2.96-2.99 (m, 1 H), 4.35-4.50 (m, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 7.17-7.20 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 2 H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H);
MS m/e 380 (MH^+).

실시예 141



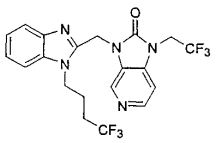
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.67-1.77 (m, 4 H), 4.37-4.42 (m, 3 H), 4.49-4.51 (m, 1 H), 4.92 (q, J = 9.2 Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.7, 1 H), 7.44 (d, J = 4.3, 1 H), 7.57-7.61 (m, 2 H), 8.30-8.33 (bs, 1 H), 8.49-8.51 (bs, 1 H);
MS m/e 422 (MH^+).

실시예 142



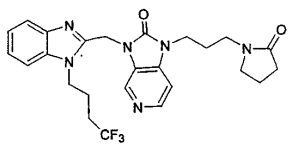
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.03-1.04 (m, 2 H), 1.14-1.16 (m, 2 H), 2.06-2.08 (m, 2 H), 3.11-3.18 (m, 1 H), 4.52-4.55 (m, 4 H), 5.70 (s, 2 H), 7.34-7.39 (m, 1 H), 7.43-7.47 (m, 1 H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H);
MS m/e 416 (MH^+).

실시예 143



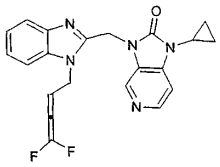
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.84-1.87 (m, 2 H), 4.50-4.53 (m, 4 H), 5.14 (q, J = 9.0 Hz, 2 H), 5.74 (s, 2 H), 7.30-7.32 (m, 1 H), 7.37-7.40 (m, 1 H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.0, 1 H), 8.05 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 9.04 (s, 1 H);
MS m/e 458 (MH^+).

실시예 144



^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.85-1.92 (m, 6 H), 2.18 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 2.36-2.41 (m, 2 H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.88 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.43 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 7.19 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H);
MS m/e 501 (MH^+).

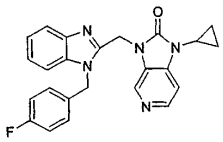
실시예 145



4-브로모-1,1,2-트리플루오로-1-부텐과 반응식 I-C에 설명된 일반적인 커플링 과정에 따라 반응시켜 실시예145를 제조하고, 제거 생성물을 얻었다.

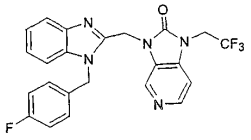
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.96-0.99 (m, 2 H), 1.14-1.16 (m, 2 H), 3.15-3.17 (m, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.72 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 5.81 (d, J = 17.4 Hz, 1 H), 6.77-6.86 (m, 1 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H);
MS m/e 394 (MH^+).

실시예 146



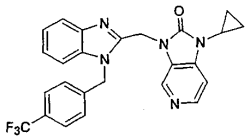
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.64-0.66 (m, 2 H), 0.97-0.98 (m, 2 H), 2.77-2.78 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 6.77-6.81 (m, 2 H), 6.94 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.21-7.23 (m, 2 H), 7.40-7.42 (m, 1 H), 7.68-7.70 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H);MS m/e 413 (MH^+).

실시예 147



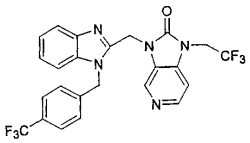
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.74-4.79 (m, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 6.96-7.04 (m, 4 H), 7.17-7.25 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H);
MS m/e 456 (MH^+).

실시예 148



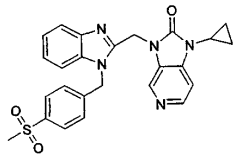
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.53-0.56 (m, 2 H), 0.92-0.96 (m, 2 H), 2.66-2.69 (m, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.71 (s, 2 H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.23-7.25 (m, 2 H), 7.40-7.42 (m, 3 H), 7.72-7.74 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H);
MS m/e 464 (MH^+).

실시예 149



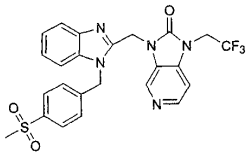
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.68-4.70 (m, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 5.74 (s, 2 H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.22-7.23 (m, 2H), 7.31 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.64-7.70 (m, 1 H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H);
MS m/e 464 (MH^+).

실시예 150



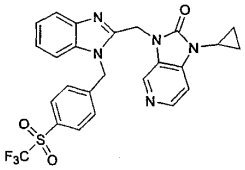
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.76-0.77 (m, 2 H), 1.05-1.07 (m, 2 H), 2.92-2.96 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 5.56 (s, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.26-7.28 (m, 2 H), 7.47-7.49 (m, 1 H), 7.68-7.71 (m, 2 H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.58 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H);
MS m/e 474 (MH^+).

실시예 151



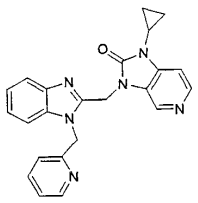
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.20 (s, 3 H), 4.95-5.02 (m, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 7.26-7.29 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.51-7.53 (m, 1 H), 7.64-7.66 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H);
MS m/e 516 (MH^+).

실시예 152



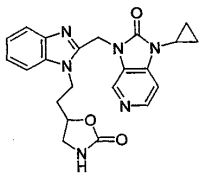
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.78-0.81 (m, 2 H), 1.05-1.09 (m, 2 H), 2.95-2.98 (m, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 7.30 (dd, J = 3.0, 6.1 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.48-7.51 (m, 2 H), 7.71 (dd, J = 3.0, 6.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H);
MS m/e 528 (MH^+).

실시예 153



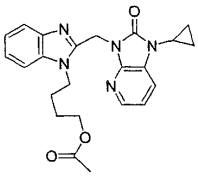
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.68-0.71 (m, 2 H), 0.96-1.00 (m, 2 H), 2.79-2.82 (m, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.69 (s, 2 H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.16-7.21 (m, 4 H), 7.43-7.45 (m, 1 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H);

실시예 154



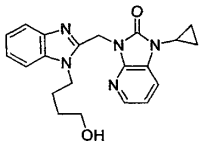
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.16-1.20 (m, 2 H), 1.21-1.27 (m, 2 H), 2.44-2.48 (m, 1 H), 2.51-2.56 (m, 1 H), 3.18-3.22 (m, 1 H), 3.32-3.34 (m, 1 H), 3.74-3.78 (m, 1 H), 4.73-4.78 (m, 1 H), 4.81-4.89 (m, 2 H), 6.01 (d, 2 H), 7.63-7.67 (m, 1 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H);
MS m/e 419 (MH^+).

실시예 155



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.03 (m, 2 H), 1.08-1.12 (m, 2 H), 1.68-1.74 (m, 2 H), 1.84-1.90 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 3.47-3.51 (m, 2 H), 4.09 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.99-7.01 (m, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 2 H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.06-8.07 (m, 1 H);
MS m/e 420 (MH^+).

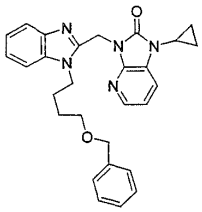
실시예 156



실시예73에 설명된 것과 같은 과정에 따라 실시예155로부터 실시예156을 제조했다.

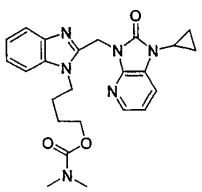
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.01-1.04 (m, 2 H), 1.13-1.68 (m, 2 H), 1.63-1.68 (m, 2 H), 1.94-2.01 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 3.01-3.04 (m, 1 H), 3.60 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.69 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 5.73 (s, 2 H), 7.19-7.22 (m, 1 H), 7.63-7.69 (m, 3 H), 7.74-7.76 (m, 1 H), 7.98 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.03-8.04 (m, 1 H);
MS m/e 478 (MH^+);
$C_{21}H_{23}N_5O_2 \bullet CH_4O_3S \bullet 0.75\ H_2O$ 계산값: C, 54.21; H, 5.85; N, 14.22
실험값: C, 54.25; H, 5.90; N, 14.38.

실시예 157



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98-1.01 (m, 2 H), 1.07-1.10 (m, 2 H), 1.65-1.71 (m, 2 H), 1.84-1.90 (m, 2 H), 2.86-2.90 (m, 1 H), 3.47-3.51 (m, 2 H), 4.43 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.97-6.99 (m, 1 H), 7.18-7.33 (m, 9 H), 7.72-7.74 (m, 1 H), 8.03-8.06 (m, 1 H);
MS m/e 468 (MH^+).

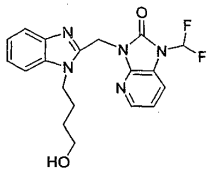
실시예 158



DMF (2 mL)중의 실시예156(52 mg, 0.14 mmol) 및 수산화나트륨 (6.6 mg, 0.16 mmol)의 현탁액에 0℃에서 N, N-디메틸카르바모일 클로리드 (16.2 mg, 0.15 mmol)를 첨가했다. 얻어진 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 물로 세척했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2/MeOH, 40: 1 에서 20: 1)로 정제하여 35 mg (56% 수율)의 실시예158을 오프-화이트색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.03 (m, 2 H), 1.08-1.12 (m, 2 H), 1.68-1.74 (m, 2 H), 1.84-1.90 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.90-2.93 (m, 4 H), 4.09 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.99-7.01 (m, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 2 H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.06-8.07 (m, 1 H);
MS m/e 449 (MH^+).

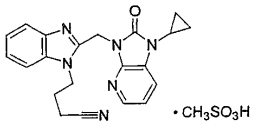
실시예 159



실시예72에 설명된 것과 같은 과정에 따라 아세테이트 중간체의 합성을 거쳐 실시예159을 제조하고, 이어서 실시예73에 설명된 것과 같은 과정에 따라 알콜의 탈보호를 했다.

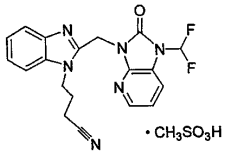
^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.44-1.54 (m, 2 H), 1.77-1.86 (m, 2 H), 3.41 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.46 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 7.21 (dd, J = 5.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.28-7.40 (m, 2 H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.84 (t, J = 57.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3275, 2941, 1751, 1623, 1606, 1466, 2503, 1031, 772, 746;
MS m/e 388 (MH^+);
$C_{19}H_{19}F_2N_5O_2 \cdot 0.25\ H_2O$ 계산값 : C, 58.23; H, 5.02; N, 17.87
실험값 : C, 58.42; H, 4.79; N, 17.64.

실시예 160



^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.02-1.05 (m, 2 H), 1.11-1.17 (m, 2 H), 2.32-2.38 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.01-3.05 (m, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 7.20-7.22 (m, 1 H), 7.64-7.76 (m, 4 H), 7.99-8.05 (m, 2 H);
MS m/e 373 (MH^+);
$C_{19}H_{18}N_8O \cdot 1.0\ H_2O \cdot 1.0\ CH_4SO_3$ 계산값 : C, 54.31; H, 5.39; N, 17.27
실험값 : C, 54.58; H, 5.37; N, 17.37.

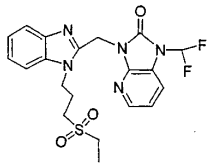
실시예 161



^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.37-2.40 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.82 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.62 (t, J = 58.0 Hz, 1 H), 7.65-7.79 (m, 4 H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J = 1.3, 5.3 Hz, 1 H);
IR (KBr, cm^{-1}) 3449, 3064, 2953, 1758, 1466, 1410, 1230, 1156, 1048, 771, 551;
MS m/e 383 (MH^+);

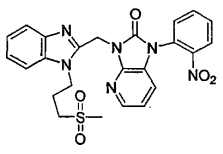
$C_{19}H_{16}F_2N_6O \bullet 0.5\ H_2O \bullet 1.0\ CH_3SO_3H$ 계산값: C, 49.28; H, 4.34; N, 17.24
실험값: C, 49.36; H, 4.42; N, 16.95.

실시예 162



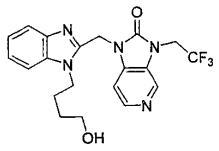
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.50-2.57 (m, 2 H), 3.15 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.86 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 7.24-7.27 (m, 1 H), 7.59-7.68 (m, 3 H), 7.62 (t, J = 58.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1 H);
MS m/e 450 (MH^+).

실시예 163



^{1}H NMR (DMSO-d_6, 65 ^{0}C) δ 2.81-2.34 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.28 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 4.57 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 7.14-7.19 (m, 2 H), 7.25-7.27 (m, 1 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.80-7.84 (m, 1 H), 7.91 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.98-8.02 (m, 1 H), 8.09 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.25-8.27 (m, 1 H);
MS m/e 507 (MH^+).

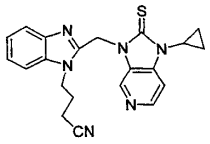
실시예 164



실시예72에 설명된 것과 같은 과정에 따라 아세테이트 중간체의 합성을 거쳐 실시예164를 제조하고, 이어서 실시예73에 설명된 것과 같은 과정에 따라 알콜의 탈보호를 했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.65 (m, 2 H), 1.73-1.80 (m, 2 H), 3.64-3.70 (m, 2 H), 4.33 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 4.53-4.60 (m, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 7.24-7.37 (m, 3 H), 7.60 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.77-7.81 (m, 1 H), 8.35-8.38 (m, 2 H);
MS m/e 420 (MH^+).

실시예 165

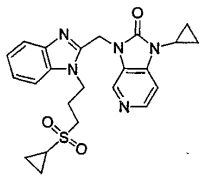


톨루엔 및 디옥산의 혼합물(9:1 비, 10 mL)중의 실시예 26 (100 mg, 0.27 mmol) 및 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디술피드 (라웨슨(Lawesson)의 시약, 130 mg, 0.32 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 15시간동안 130℃에서 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 H_2O에 분산시키고, CH_2Cl_2로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 제조용 TLC (CH_2Cl_2 중 5% MeOH)로 정제하고, Et_2O로부터 분쇄시켜 5 mg (5 % 수율)의 실시예165을 오프-화이트색 고체로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.05-1.10 (m, 2 H), 1.21-1.25 (m, 2 H), 2.07-2.15 (m, 2 H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.23-3.26 (m, 1 H), 4.49 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.90 (s, 2 H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H);

MS m/e 389 (MH^+)

실시예 166



^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.07 (m, 4 H), 1.15-1.18 (m, 2 H), 1.16-1.23 (m, 2 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.32-2.38 (m, 1 H), 2.96-2.30 (m, 1 H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.53 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.27-7.33 (m, 2 H), 7.38-7.39 (m, 1 H), 7.77-7.79 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H);
MS m/e 452 (MH^+).

본 발명의 화합물들은 통상적인 비독성인 제약학적으로 허용되는 담체, 보조약 및 부형제를 포함하는 단위제형으로, 경구로, 비경구로(피하 주사, 정맥내 주사, 근육내주사, 흉골내(intrasternal)주사 또는 주입기술을 포함함), 비강내로, 흡입 스프레이에 의해 또는 직장으로 투여될 수 있다.

따라서, 본 발명에 따라 RSV 감염같은 바이러스 감염을 치료하기 위한 제약 조성물 및 치료방법을 또한 제공한다. 치료는 제약학적 담체 및 본 발명의 화합물의 치료 유효량을 포함하는 제약 조성물을 그러한 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

제약 조성물은 경구로 투여가능한 현탁액 또는 타블렛, 비강 스프레이, 살균된 주사가능한 제제, 예를 들면 살균된 주사가능한 수성 또는 유성 현택액 또는 좌약의 형태일 수 있다.

현탁액으로서 경구로 투여될 때는, 이 조성물은 제약 조성물 분야에서 공지된 기술에 따라 제조되고, 벌크를 부여하기 위한 미세결정 셀룰로우즈, 현탁제로서 알긴산 또는 알긴산 나트륨, 점도 증강제로서 메틸 셀룰로우즈, 및 당 분야에서 알려진 감미제/향미제를 포함할 수 있다. 즉시 방출되는 타블렛의 경우, 이 조성물은 미세결정 셀룰로우즈, 디칼슘 포스페이트, 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 락토즈 및(또는) 당 분야에서 알려진 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제를 포함할 수 있다.

주사가능한 용액 또는 현탁액은 알려진 기술에 따라 적절한 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 (예를 들면 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거 용액 또는 등장성 염화나트륨 용액) 또는 적절한 분산 또는 습윤 및 현탁제 (예를 들면, 합성 모노 또는 디글리세리드를 포함하는, 살균된, 블랜드된, 고정된 오일 및 올레산을 포함하는 지방산)을 사용하여 제제화될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 체중 1kg당 0.1 내지 100mg의 투여량 범위에서 분할 투여로 인간에서 경구로 투여될 수 있다. 분할 투여로 경구 투여하는 경우의 바람직한 투여량 범위는 체중 1kg당 0.1 내지 10mg이다. 분할 투여로 경구 투여하는 경우의 다른 바람직한 투여량 범위는 체중 1kg당 0.1 내지 20 mg이다. 그러나, 어떤 특정 환자에 대해 명확한 투여량 범위 및 투여 빈도는 변할 수 있고, 사용된 특정의 화합물의 활성, 그 화합물의 활성유지시간 및 신진 대사 안정성, 연령, 체중, 평소 건강, 성별, 식이요법, 투여 방식 및 시간, 배설율, 약 복합, 특정 상태의 경중 및 환자의 치료 이력을 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이라는 것을 잘 이해할 수가 있을 것이다.

생물학적 활성

호흡기 합포체 바이러스(RSV)에 대한 이 화합물들의 항바이러스 활성은 페니실린, 스트렙토마이신, 글루타민 및 10% FBS(fetal bovine serum)로 보충된 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 중에서 1.5x10 ^{4} 세포/100 ㎕/웰로 96 웰 미세적정판에 씨딩된 HEp-2(ATCC CCL 23) 세포에서 측정했다. 세포를 37℃에서 밤새 인큐베이션했다. 배양 배지를 제거하고, 세포(2% FBS를 포함하는 배지중의 100㎕ 부피)를 RSV 롱 스트레인으로 5000 플라크(plaque) 형성 단위/mL로 감염시켰다 . 적절히 희석된 100㎕의 화합물을 감염 1시간 후 세포에 첨가했다. 37℃에서 4일간 인큐베이션한 후에, 상기 판을 MTT용액 (3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로미드)으로 염색시키고 37℃에서 4일간 인큐베이션했다. 배지를 세포로부터 빨아들이고, 100㎕/웰의 산성화된 이소프로판올(1리터당 900 mL 이소프로판올, 100 mL 트리톤 X100, 및 4 mL 진한 HCl)을 첨가했다. 판을 진탕시키며 실온에서 15분간 인큐베이션시키고, 540 나노미터(nm)에서 광학밀도(OD 540)눈금을 얻었다. 광학밀도눈금은 생존 세포의 수에 비례한다. 생존 세포의 수의 증가는 화합물의 보호적 항바이러스 활성을 반영한다. 화합물을 포함하는 비감염 세포의 MTT 염색과 화합물이 없는 비감염 세포를 비교한 분석으로부터 세포독성을 측정할 수 있다. 이 분석에서 대조 화합물은 2.5 ㎍/mL (10.2㎛M에 해당함)에서 100% 세포 보호를 나타내는 리바리린이다.

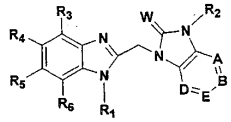
화합물의 항바이러스 활성은 분석에서 50% 세포 보호를 나타내는 농도를 나타내는 EC_{50} 로 표현된다. 본 출원에서 개시된 화합물은 EC_{50} 이 50㎛M 내지 0.001㎛M인 항바이러스 활성을 나타낸다. 리바비린은 3㎛M의 EC_{50} 을 갖는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식(I)을 갖는 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염

< 화학식 I>



(여기서, W은 0 또는 S이고;

R_1 은 -(CR'R")$_n$-X이고;

X는 H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐 (상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 각각은 1개 내지 6개의 같거나 또는 다른 할로겐원자로 임의적으로 치환됨), 할로겐, CN, OR', OCOR", NR'R", NR'COR", NR'CONR"R", NR'SO_2R", NR'COOR", COR', CR"'NNR'R", CR'NOR", COOR', CONR'R", SO_mR', PO(OR')$_2$, 아릴, 헤테로아릴 또는 비방향족 헤테로사이클이고;

m 은 0-2이고; n 는 2-6이고;

R_2 는 (i) H, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐, -$(CH_2)_tC_{3-7}$ 시클로알킬, -$(CH_2)_tC_{4-7}$ 시클로알케닐 (상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 각각은 1 내지 6개의 같거나 또는 다른 할로겐원자로 임의적으로 치환됨), SO_2R", SO_2NR'R" 또는 CN (여기서, t 는 1-6임),

(ii) (CR'R")$_n$-Y (여기서, Y는 CN, OR', OCONR'R", NR'R", NCOR', NR'SO_2R", NR'COOR", NR'CONR"R", COR', CR"'NNR'R", CR'NOR", COOR', CONR'R", SO_mR', SO_2NR'R" 또는 PO(OR')$_2$이고, 여기서, m 은 0-2이고, n' 는 1-6임),

(iii) -(CR'CR")$_n$-C_6H_4-Z (여기서 Z기는 -$(CH_2)_n$기에 대해 오르토, 메타 또는 파라위치이고, Z는 CN, OR', OCONR'R", NO_2, NR'R", NCOR', NR'SO_2R", NR'COOR", NR'CONR"R", COR', CR"'NNR'R", CR'NOR", COOR', CONR'R", SO_mR', SO_2NR'R" 또는 PO(OR')$_2$이고, m 은 0-2이고, n" 은 0-6임),

(iv) -(CR'R")$_n$"'-헤테로아릴 (여기서, n"'는 0-6임), 또는

(v) -(CR'R")$_n$"'-비방향족 헤테로사이클 (여기서, n"'은 0-6임)이고;

R_3, R_4, R_5 및 R_6는 각각 독립적으로, 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 1 내지 6개의 같거나 다른 할로겐원자로 치환된 C_{1-6}알킬, OR', CN, COR', COOR', CONR'R", 또는 NO_2이고;

A, B, E, D는 각각 독립적으로 C-H, C-Q-, N, 또는 N-O이지만, A, B, E 또는 D의 하나 이상이 C-H 또는 C-Q가 아니고(여기서, Q 는 할로겐, C_{1-3} 알킬 또는 1 내지 3개의 같거나 다른 할로겐원자로 치환된 C_{1-3} 알킬임);

R', R", R"'는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐이거나(상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 각각은 1 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환됨) 또는 R' 및 R"는 함께 3 내지 7개의 탄소원자를 갖는 시클릭 알킬기, 벤질 또는 아릴을 형성하고;

R""는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐, NR'R", CR'NR"R"', 아릴, 헤테로아릴, 비방향족 헤테로사이클이고;

비방향족 헤테로사이클은 O, S, N 및 NR'로 구성된 그룹으로부터 선택된 1개 내지 4개의 비탄소원자를 포함하는 3-7원 비방향족고리이고;

아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐 및 안트라세닐이고;

헤테로아릴은 O, S, N 또는 NR'로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 4-7원 방향족 고리이고, 상기 방향족 고리는 임의적으로 B'기에 융합될 수 있고;

B'는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 및 안트라세닐로 구성된 그룹으로부터 선택된 방향족기이고;

아릴, B', 상기 4-7원 방향족 고리 및 상기 3-7원 비방향족 고리는 각각 독립적으로 R_7, R_8, R_9, R_{10} 또는 R_{11} 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 치환체를 포함할 수 있고;

R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로

(i) H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-7} 시클로알케닐 (상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 각각은 1 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환됨); 및

(ii) 할로겐, CN, NO_2, OR', NR'R", COR', COOR', CONR'R", OCOR', NR'COR", SO_mR', SO_2NR'R", PO(OR')$_2$임).

청구항 2.

제1항에 있어서, 헤테로아릴이 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸-5-온, 1,2,3-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸라닐, 벤조[b]티오페닐, 1

H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 테트라졸 및 페녹사지닐로 구성된 그룹으로부터 선택된 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_n-X$이고;

X는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐(상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 각각 1개 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환됨), 할로겐, CN, OR', OCOR"", NR'R", NR'COR", NR'COOR", COR', CR"'NNR'R", CR'NOR", COOR', CONR'R", SO_mR', 아릴 또는 헤테로아릴이고;

m은 0-2이고; n은 2-4이고;

R_2는

(i) H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, $-(CH_2)_tC_{3-7}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_tC_{4-7}$ 시클로알케닐 (상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 각각 1개 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환됨), $SO_2R"$, $SO_2NR'R"$ 또는 CN (여기서, t는 1-6임);

(ii) $-(CH_2)_n-Y$ (여기서, Y는 CN, OR', COR', COOR', CONR'R", SO_mR', $SO_2NR'R"$, $PO(OR')_2$이고, m은 0-2이고, n'은 1-6임); 또는

(iii) $-(CH_2)_{n"}-C_6H_4-Z$ (여기서, Z기는 $-(CH_2)_{n"}$ 기에 대해 오르토, 메타 또는 파라 위치에 있을 수 있고, Z기는 CN, OR', COR' 또는 SO_mR'이고, m은 0-2이고, n"는 0-3임)이고;

R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 1 내지 6개의 같거나 다른 할로겐 원자로 임의적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,

A, B, E, D는 각각 독립적으로 C-H 또는 N이되, A, B, E 또는 D중 하나 이상이 C-H가 아닌 화합물.

청구항 4.

제2항에 있어서, R_3, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H이고, A, B 및 D는 각각 C-H이고, E는 N인 화합물.

청구항 5.

제2항에 있어서, R_3, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H이고, A, B 및 E는 각각 C-H이고, D는 N인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 청구된 것과 같은 화학식(I) 및 그의 제약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 치료를 필요로 하는 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 RSV에 감염된 포유류를 치료하는 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 청구된 것과 같은 화학식(I) 및 그의 제약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.