(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월15일
(11) 등록번호 10-2755259
(24) 등록일자 2025년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 409/06 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 333/56 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 409/06 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7031242
(22) 출원일자(국제) 2019년04월01일
심사청구일자 2022년02월16일
(85) 번역문제출일자 2020년10월29일
(65) 공개번호 10-2020-0139203
(43) 공개일자 2020년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/025088
(87) 국제공개번호 WO 2019/195124
국제공개일자 2019년10월10일
(30) 우선권주장
62/652,018 2018년04월03일 미국(US)
62/809,956 2019년02월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2018067423 A1
WO2015077354 A1

(73) 특허권자
머크 샤프 앤드 돔 엘엘씨
미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
알트만, 마이클, 디.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
캐쉬, 브랜든, 디.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이상남

전체 청구항 수 : 총 27 항 심사관 : 이기철

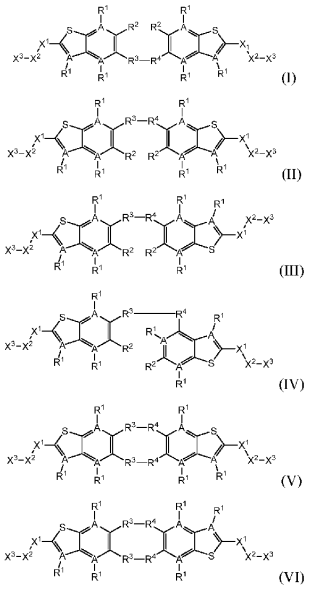
(54) 발명의 명칭 **STING 효능제로서의 벤조티오펜 및 관련 화합물**

(57) 요 약

제I형 인터페론 생산의 유도제로서, 특히 STING 활성제로서 유용할 수 있는 하기 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 (여기서, 모든 가변기는 본원에 정의되어 있음)이 제공된다. 또한 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 이러한 화합물의 합성 방법, 및 면역 반응을 유도하고/거나, STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하고/거나, 세포 증식 장애, 예컨대 암을 치료하기 위

(뒷면에 계속)

해 이러한 화합물을 투여하는 것을 포함하는 이러한 화합물의 용도가 제공된다.



(52) CPC특허분류
A61K 31/4365 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 333/56 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
C07D 495/04 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)

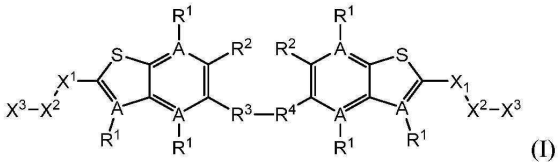
(72) 발명자
칠더스, 매튜 로이드
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
커밍, 재러드, 엔.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
디몽, 두안, 이.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
하이들, 앤드류 마크
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
헨더슨, 티모시, 제이.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
쥬얼, 제임스, 피.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
라슨, 매튜, 에이.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
임, 종원
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
루, 민
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
오데, 리안, 디.
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33
트로터, 벤자민 웨슬리
미국 02115-5727 매사추세츠주 보스톤 애비뉴 루이즈 파스퇴르 33

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I)

여기서

각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고;

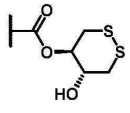
각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고;

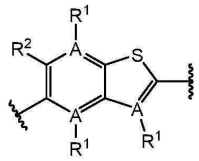
임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고;

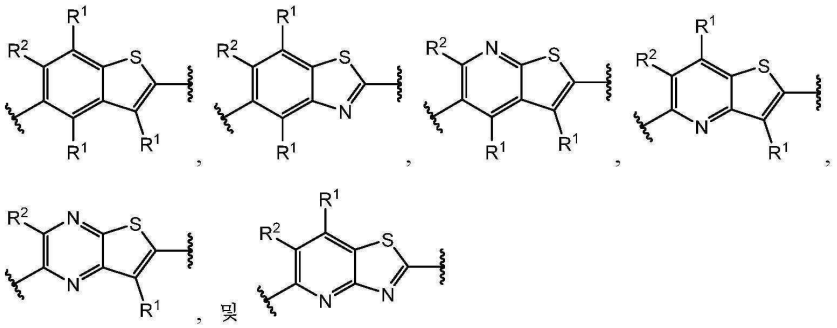
각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

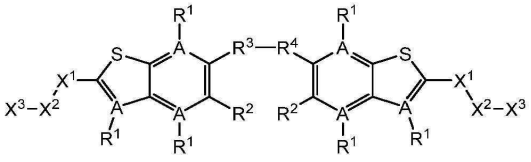
각각의  은 독립적으로



으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(II)

여기서

각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 N(R^6)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고;

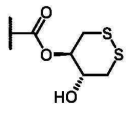
각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^1은 독립적으로 C=O, -CH_2-, -CHF-, 및 -CF_2-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, N(R^6)$_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 N(R^6)$_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고;

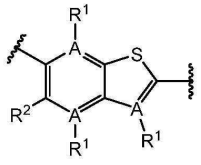
임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고;

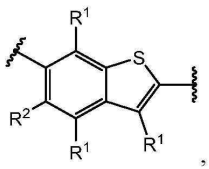
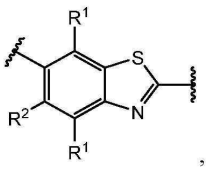
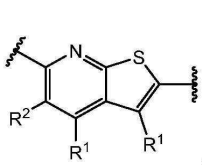
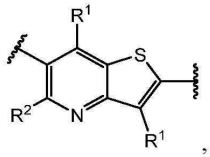
각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

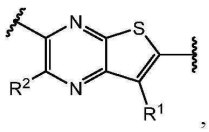
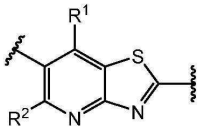
각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 4

제3항에 있어서,

각각의  은 독립적으로

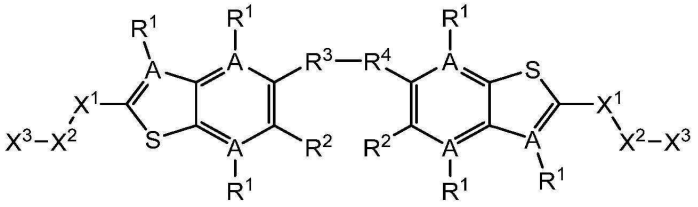
 ,  ,  ,  ,

 , 및 

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(III)

여기서

각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 R^3은 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 G를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 G로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 G 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고;

임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^4에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고;

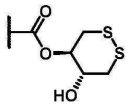
각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고;

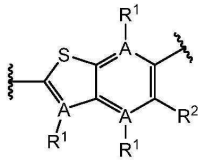
임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고;

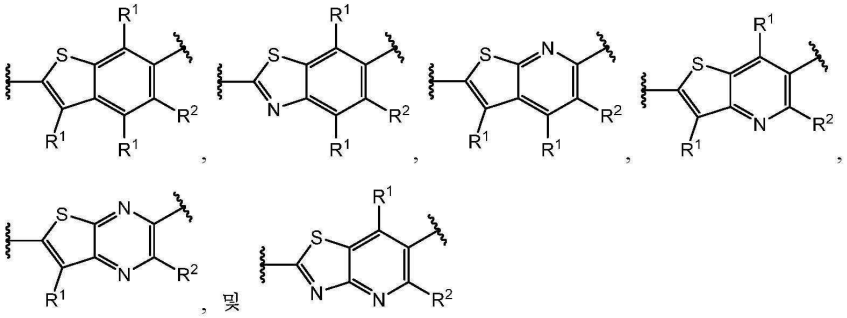
각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

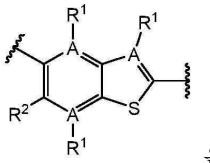
청구항 6

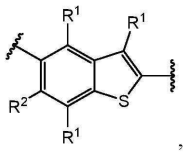
제5항에 있어서,

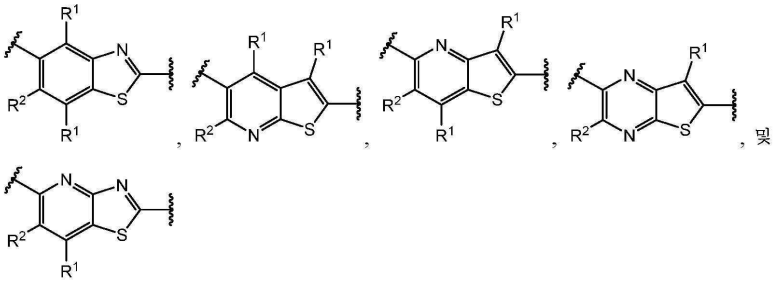
 은 독립적으로



으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

 은

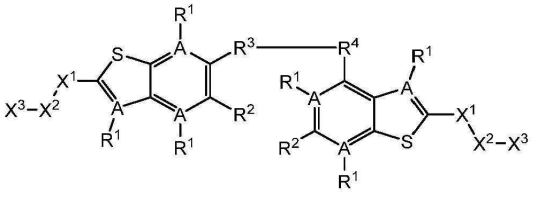
 ,



으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(IV)

여기서

각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

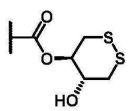
각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고;

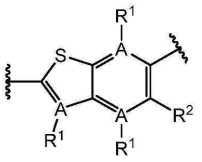
임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고;

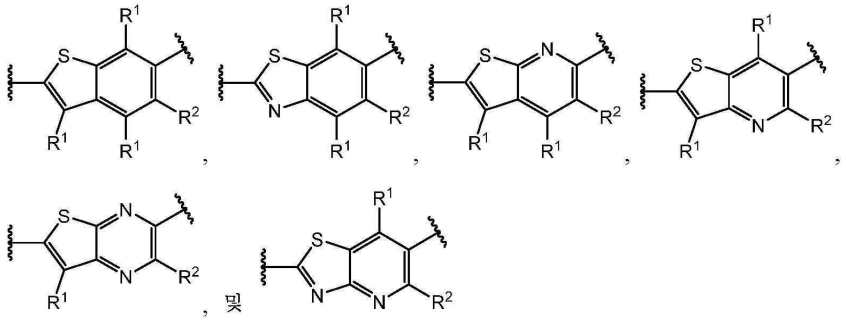
각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

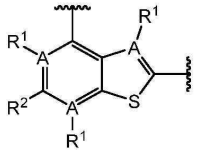
청구항 8

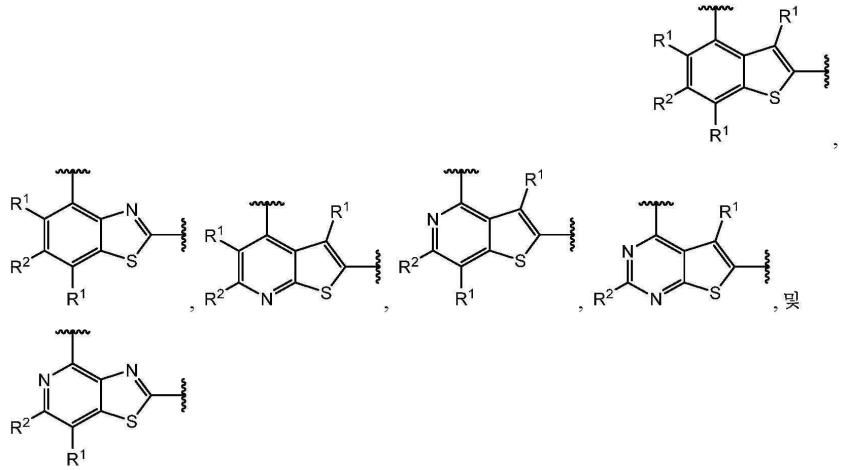
제7항에 있어서,


은 독립적으로


, 및

으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

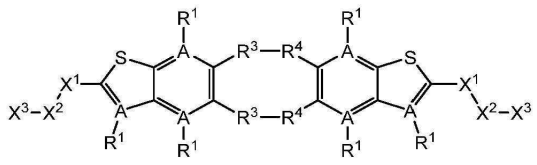

은



으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:


(V)

여기서

각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

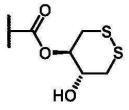
R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 N(R^6)-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고;

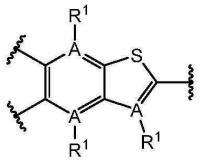
임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고;

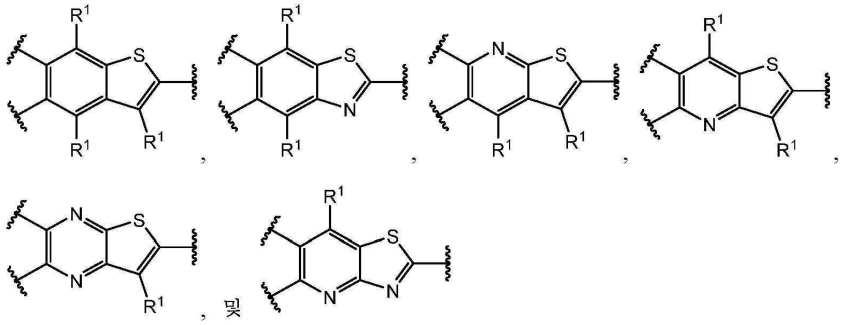
각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 10

제9항에 있어서,

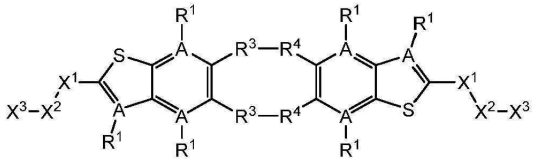
각각의  은 독립적으로



으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(VI)

여기서

각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

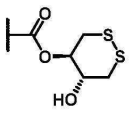
각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고;

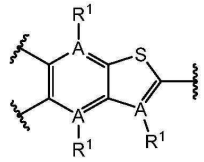
임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고;

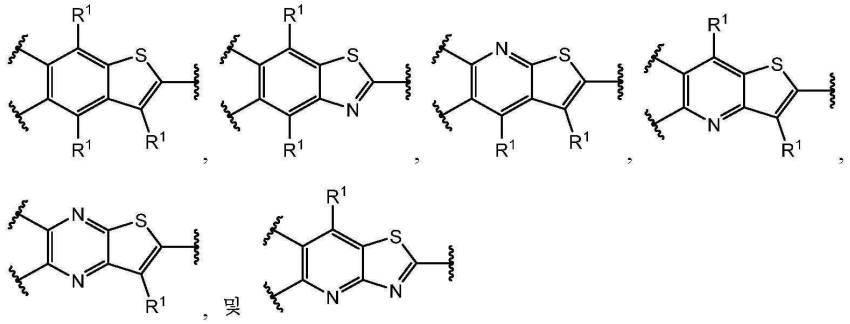
각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 12

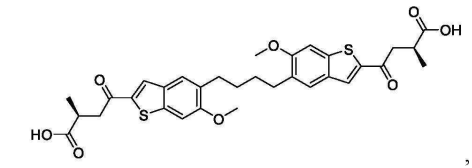
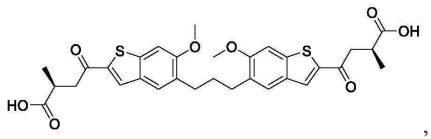
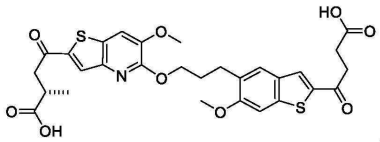
제11항에 있어서,

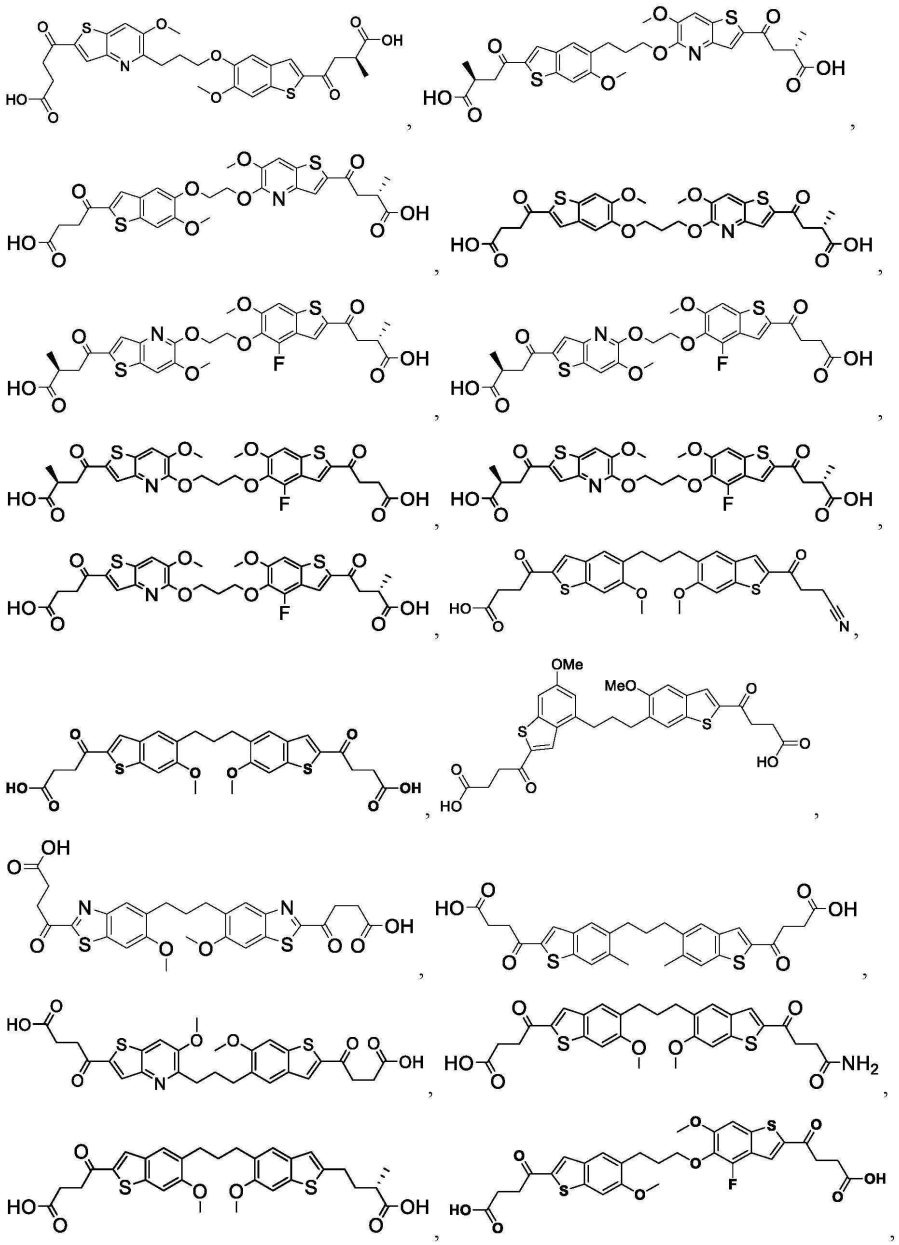
각각의  은 독립적으로

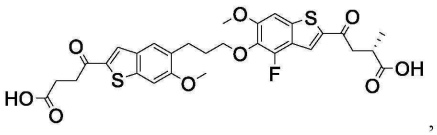
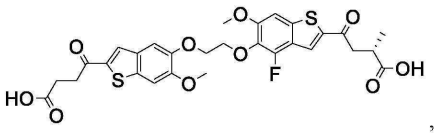
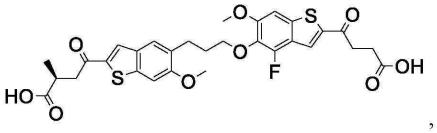
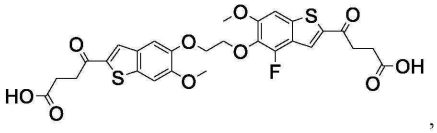


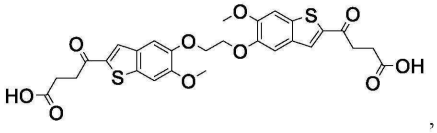
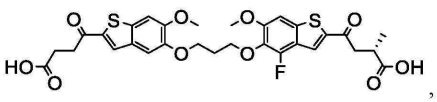
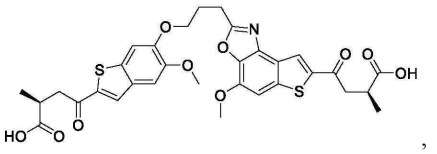
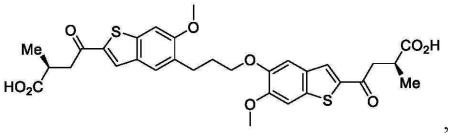
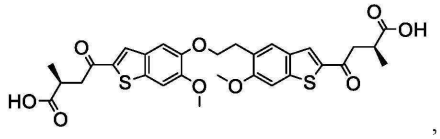
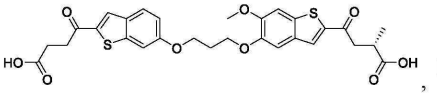
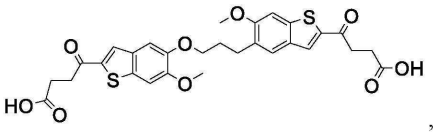
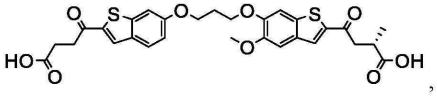
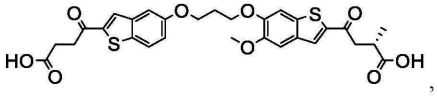
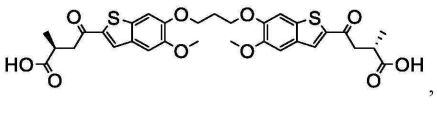
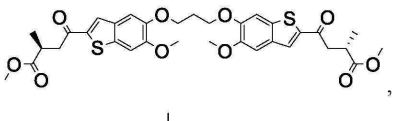
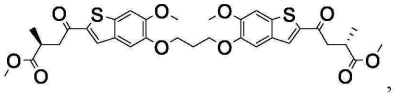
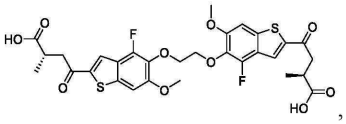
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

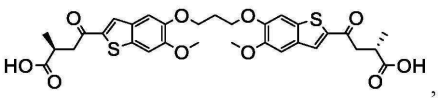
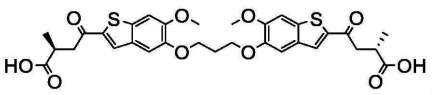
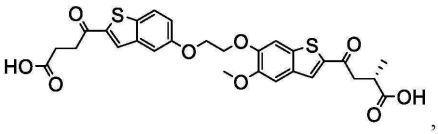
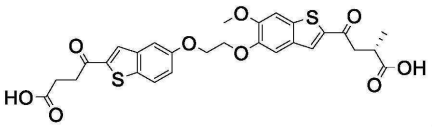
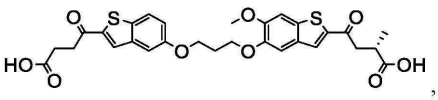
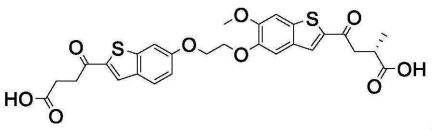
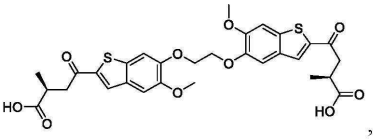
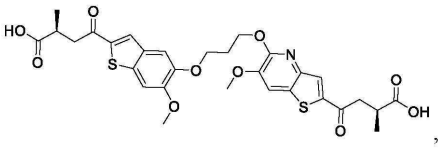
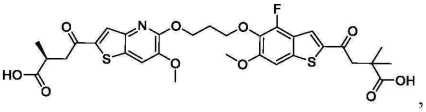
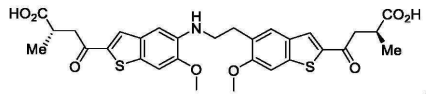
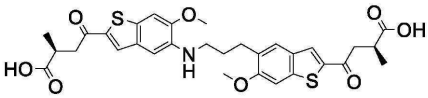
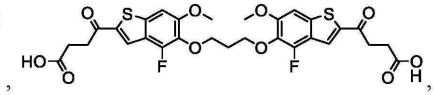
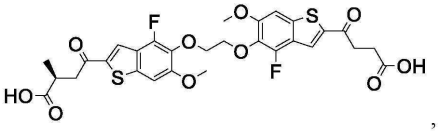
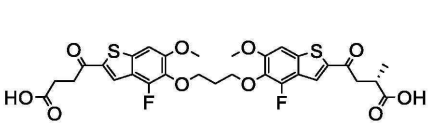
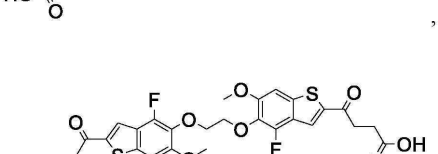
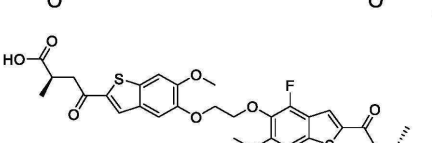
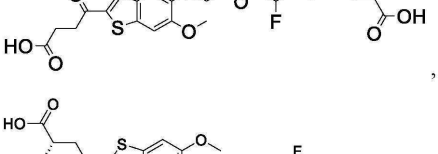
청구항 13

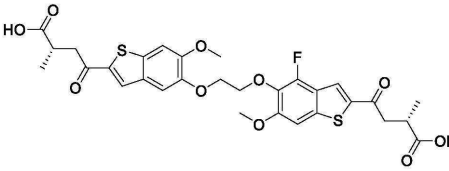
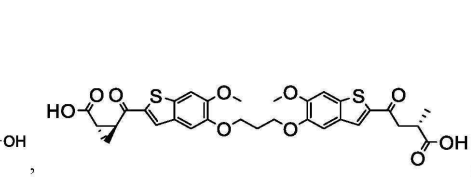
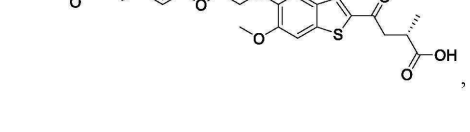

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

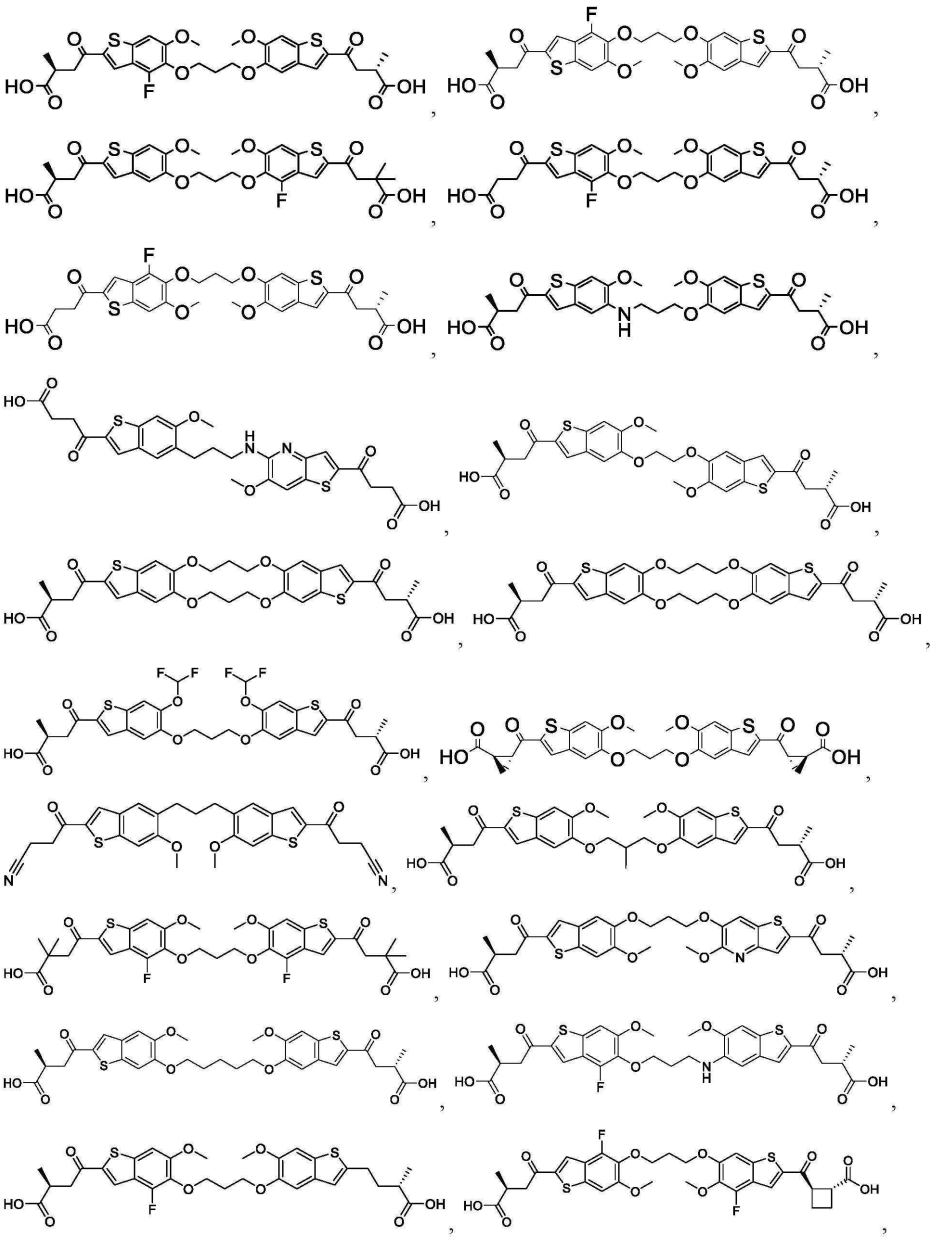
,

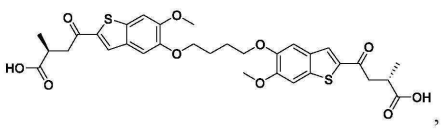
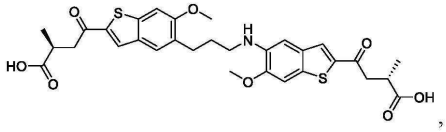
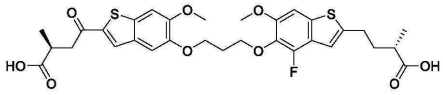
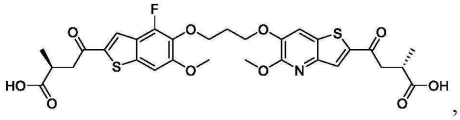
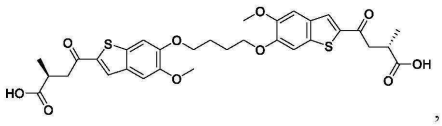
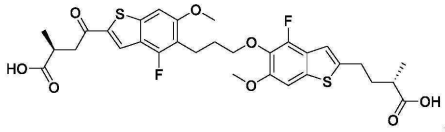
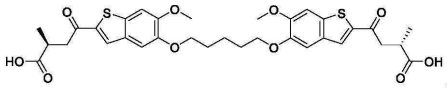
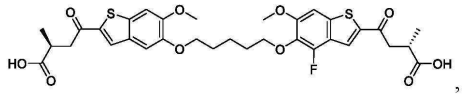
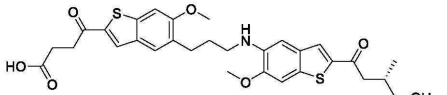
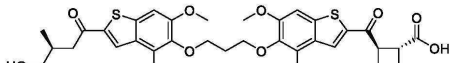
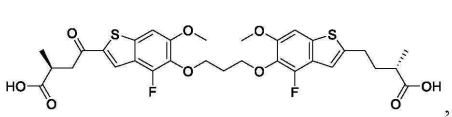
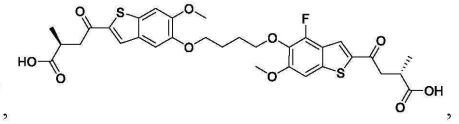
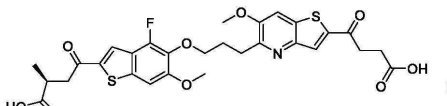
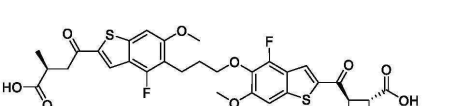
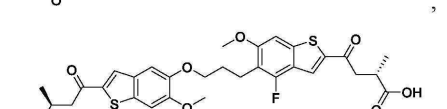
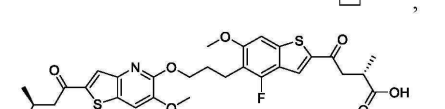
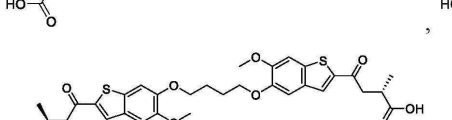
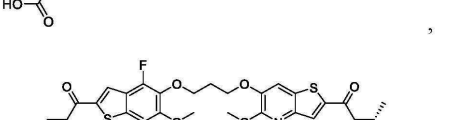
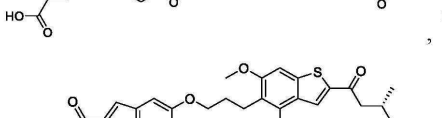
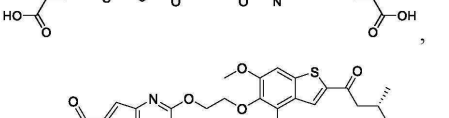
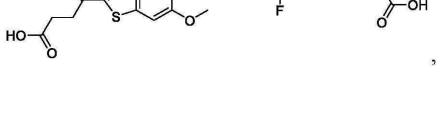
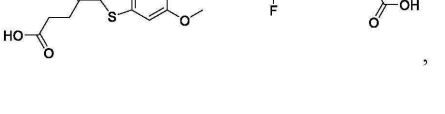
,

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

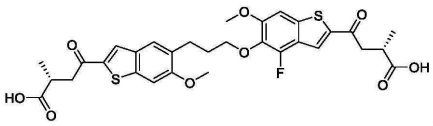
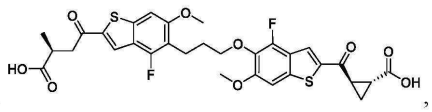
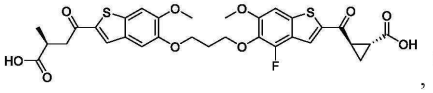
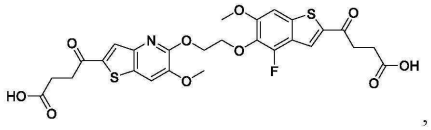
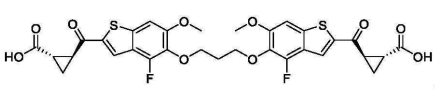
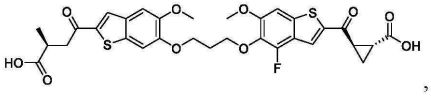
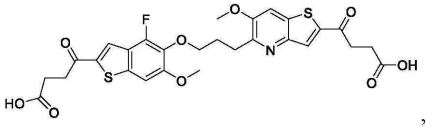
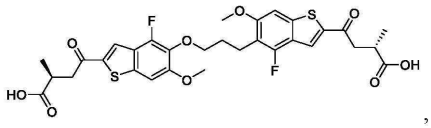
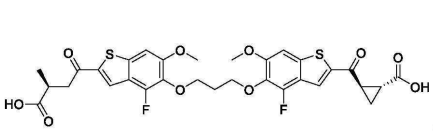
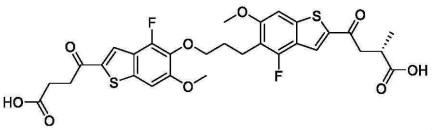
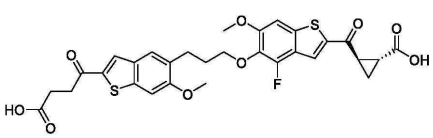
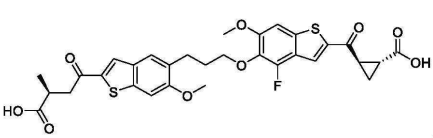
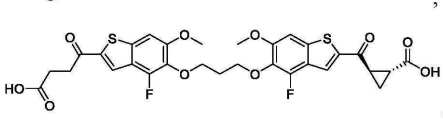
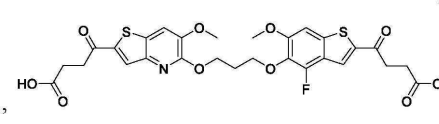
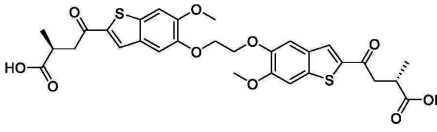
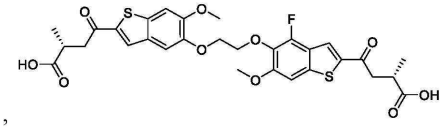
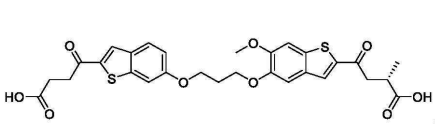
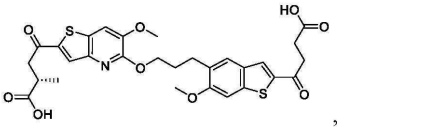
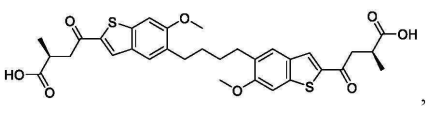
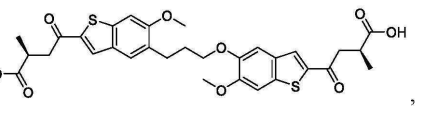
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

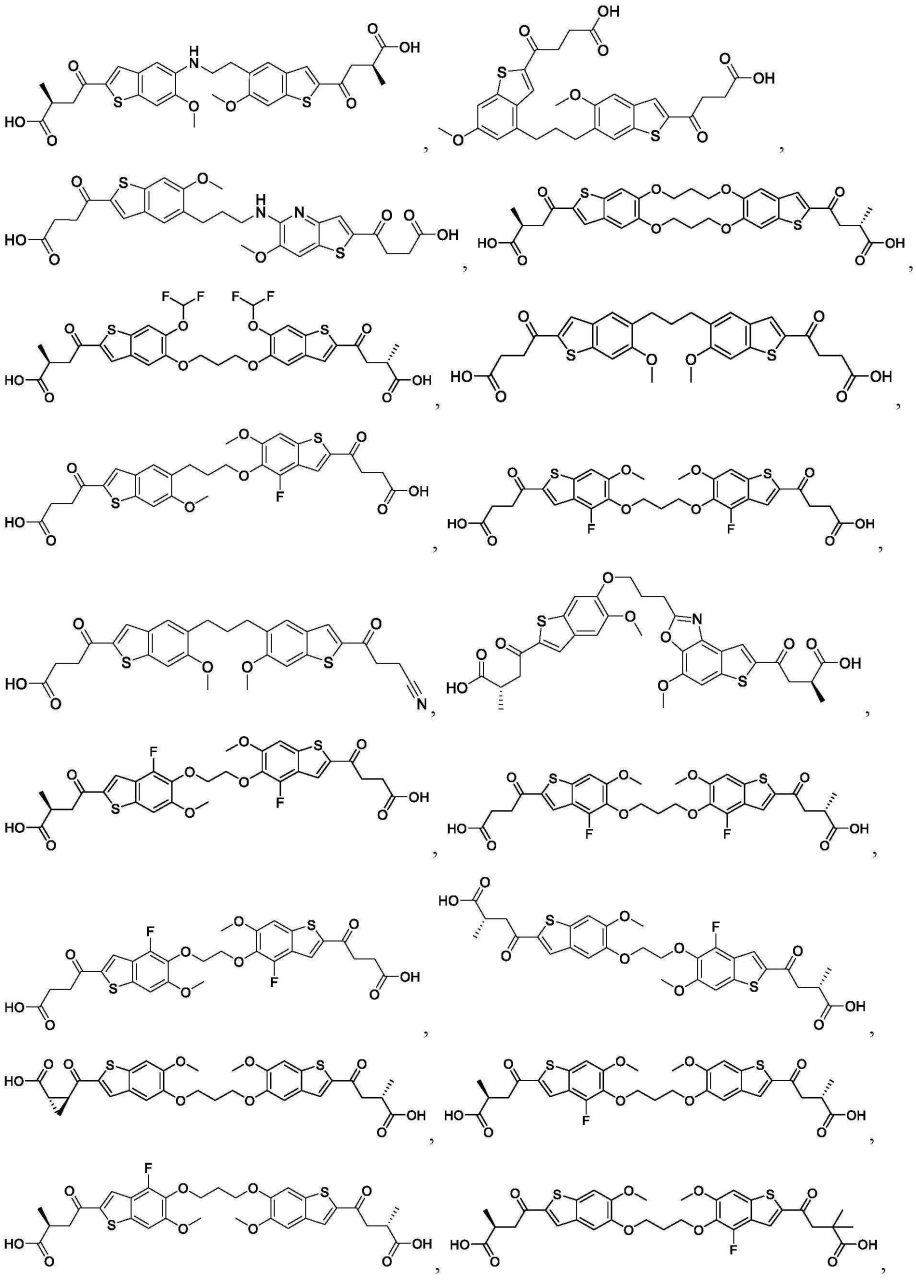
,

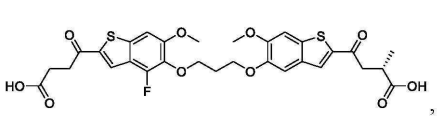
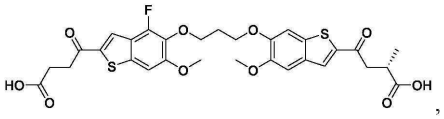
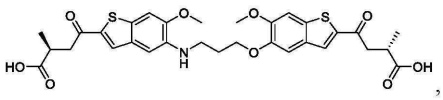
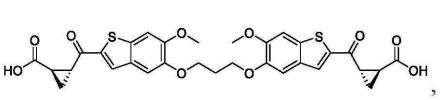
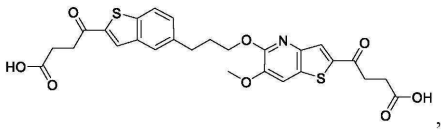
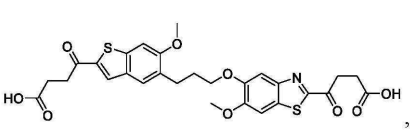
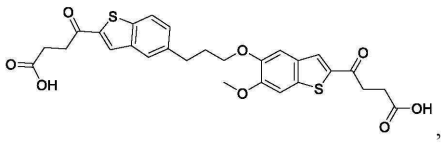
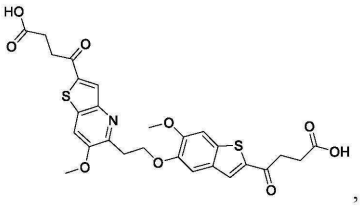
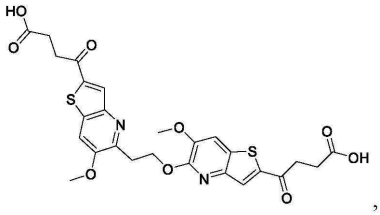
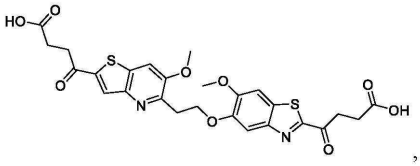
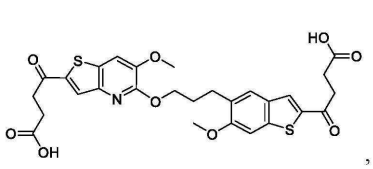
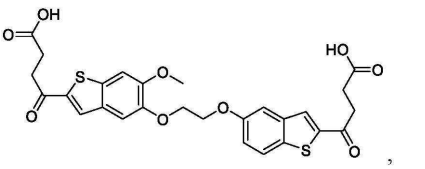
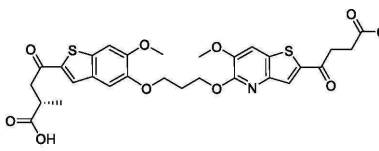
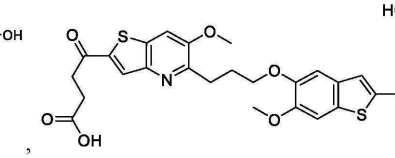
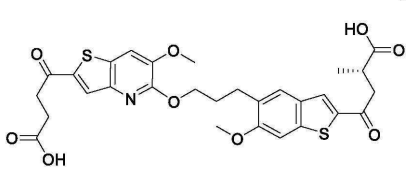
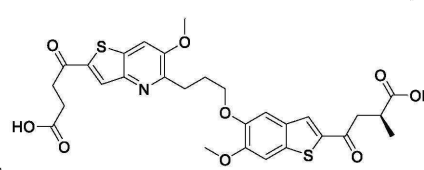
,

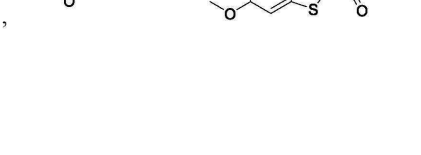
,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

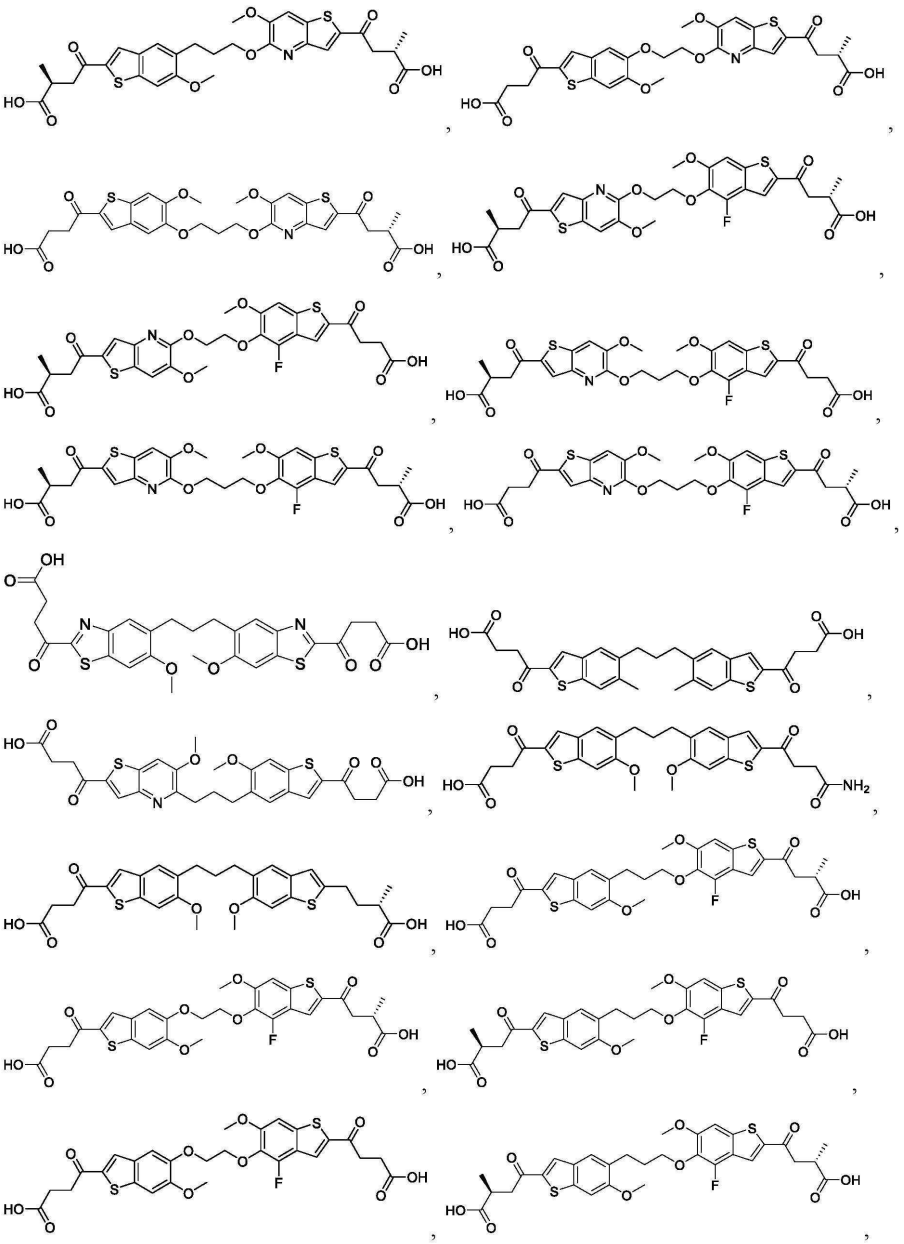
,

,

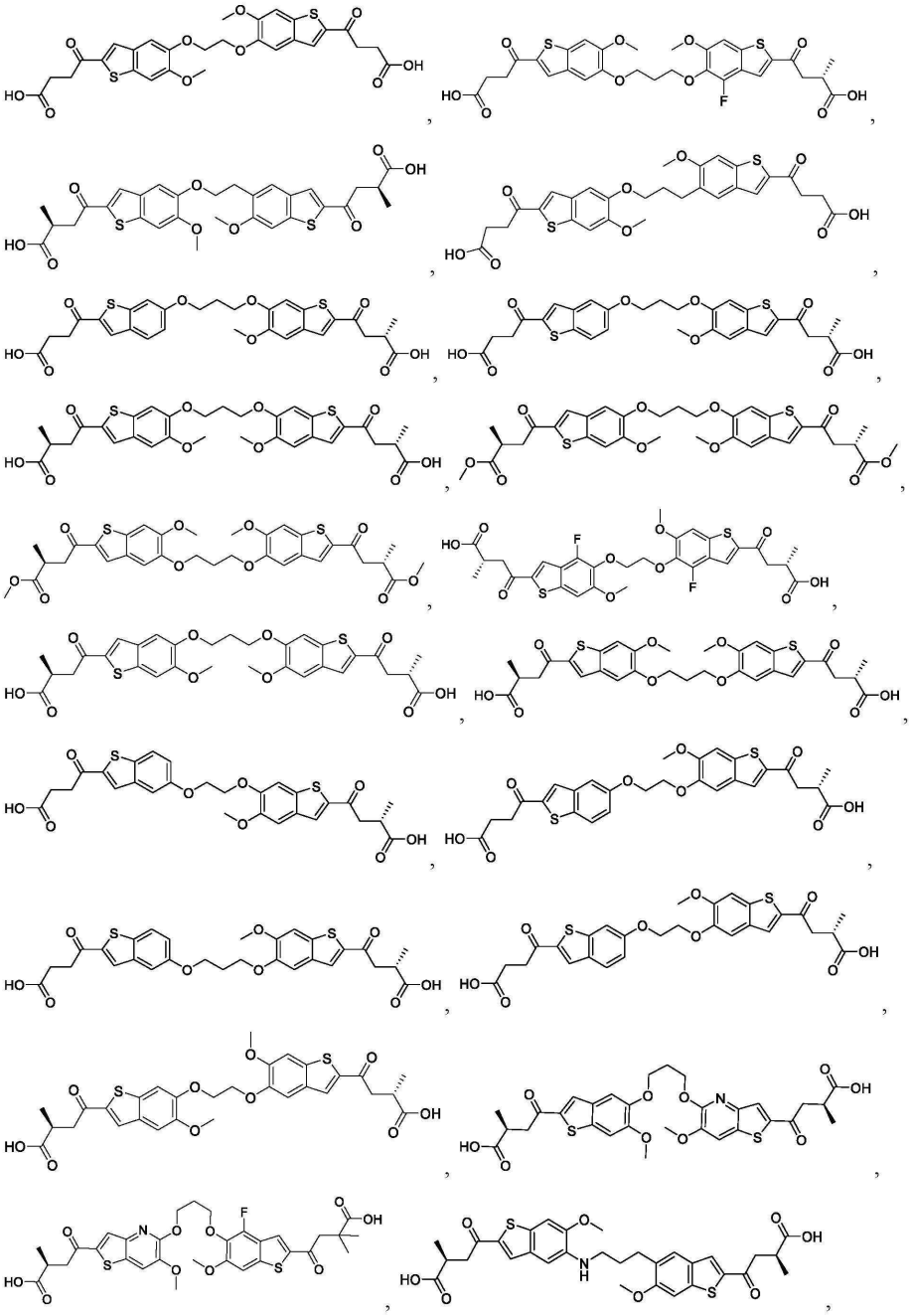
,

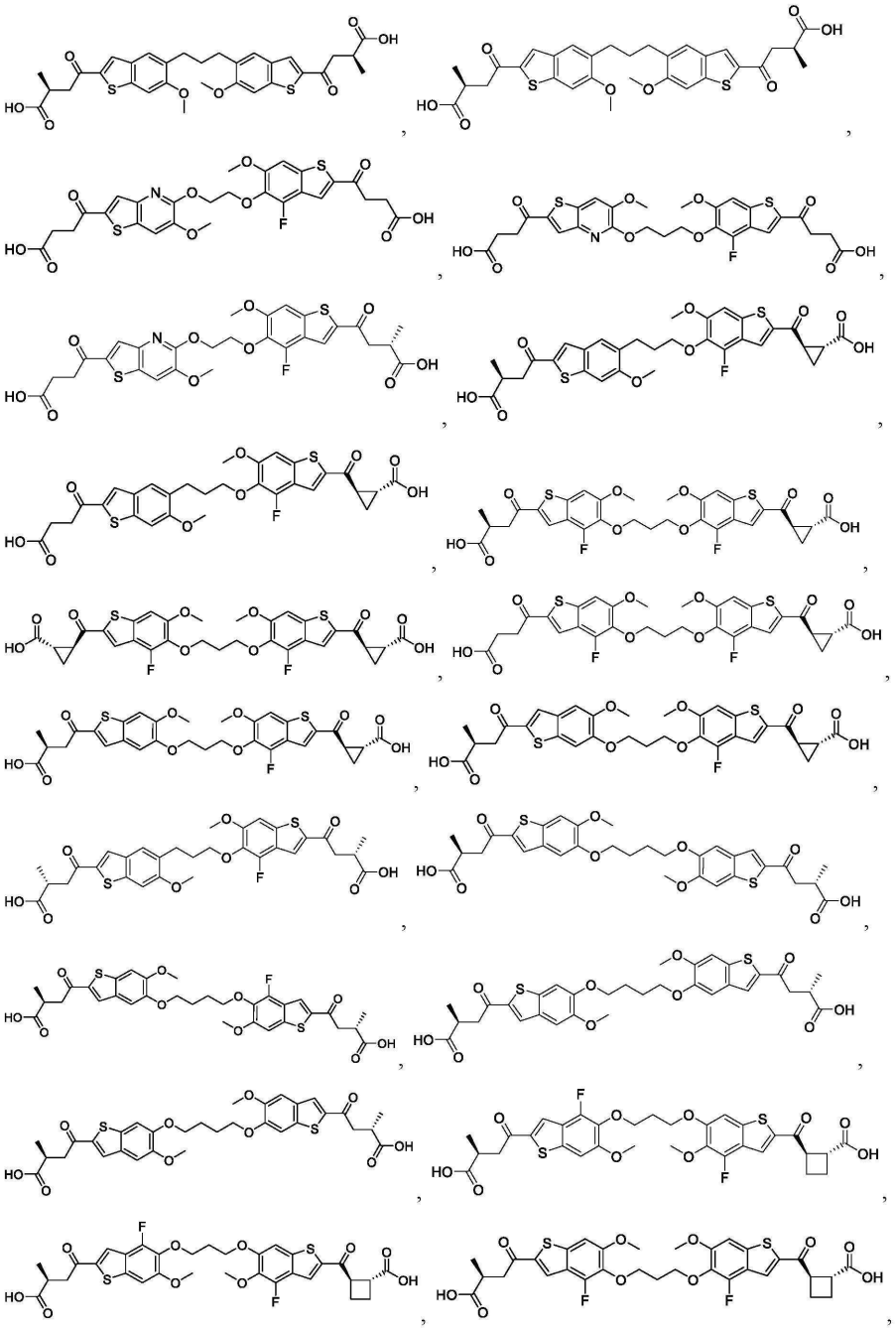
,

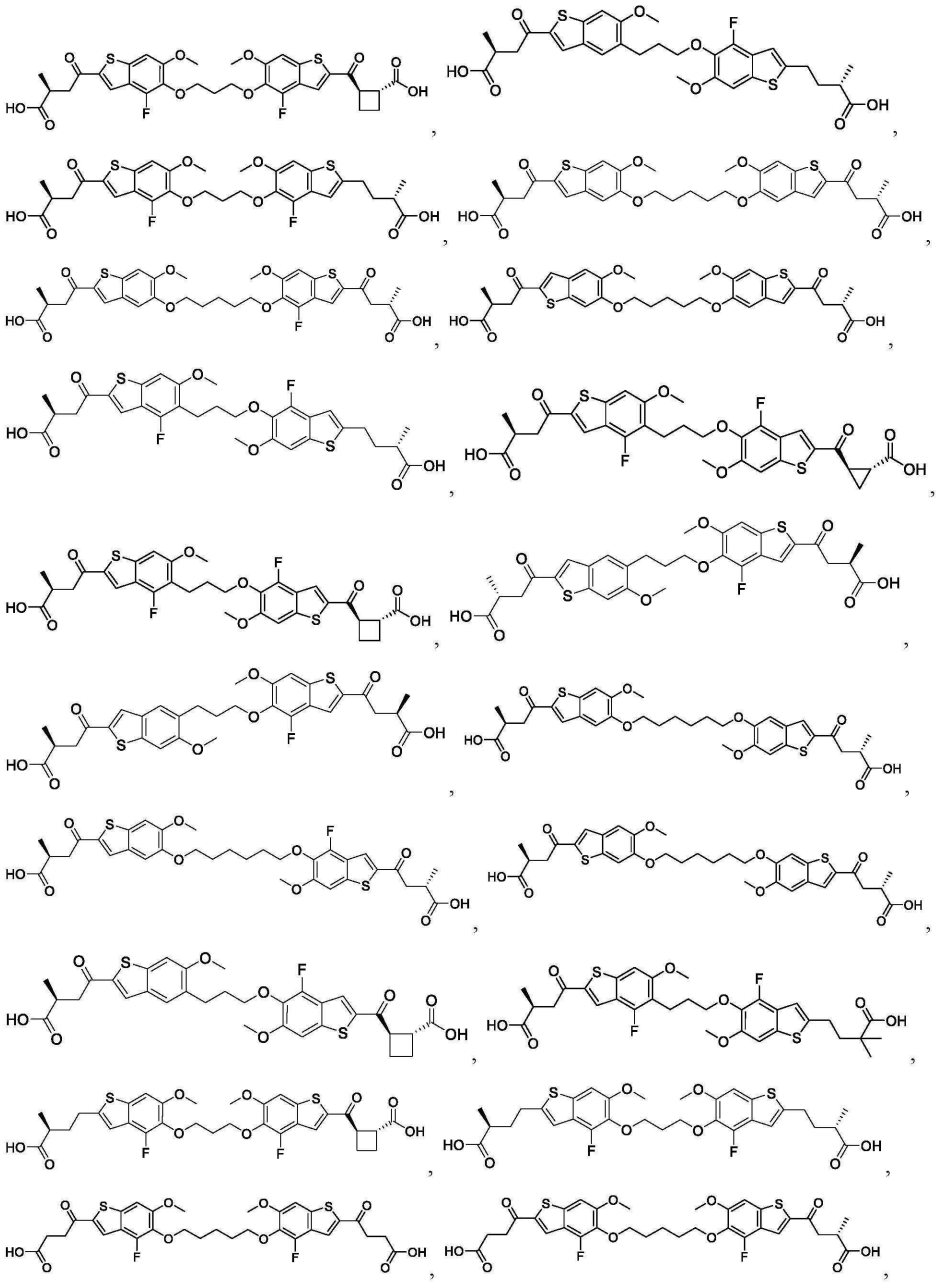
,

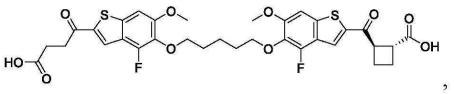
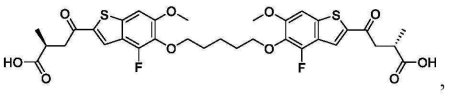
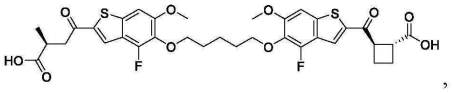
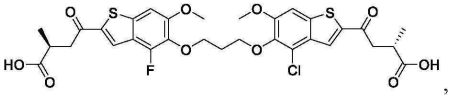
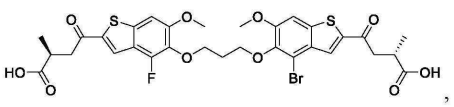
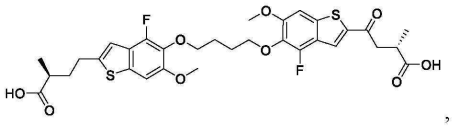
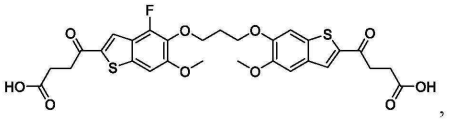
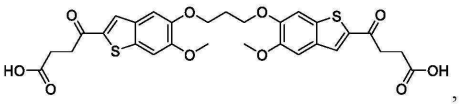
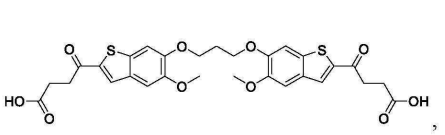
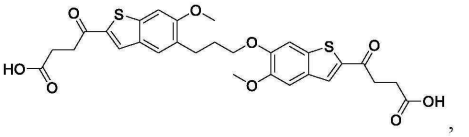
,



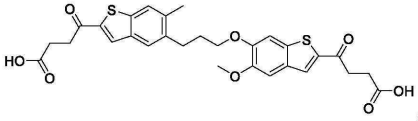
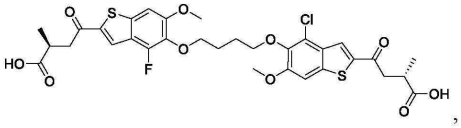
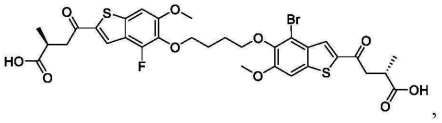
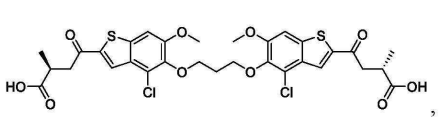
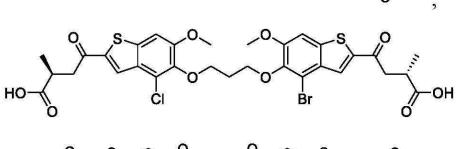
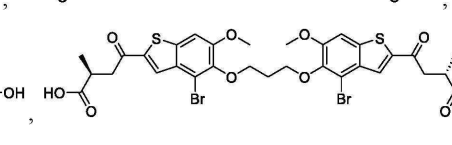
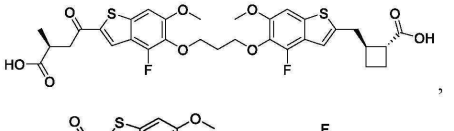
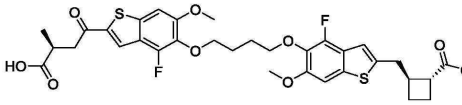







,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

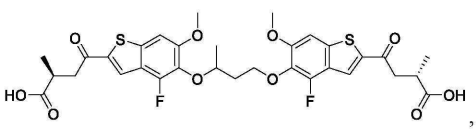
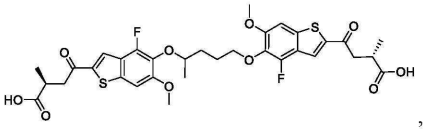
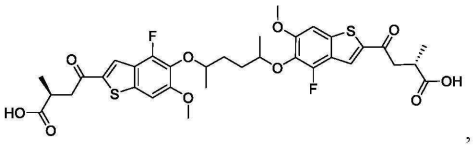
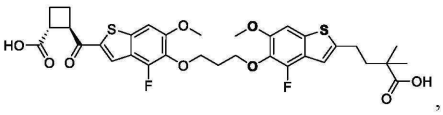
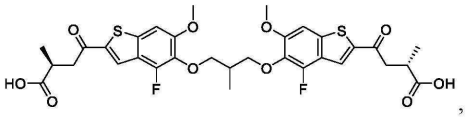
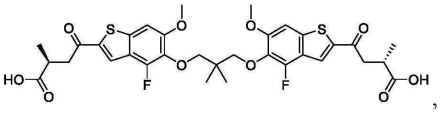
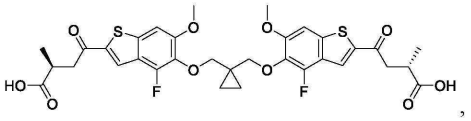
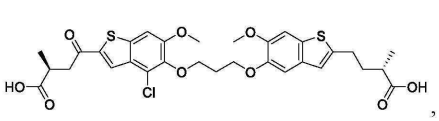
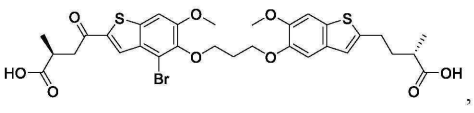
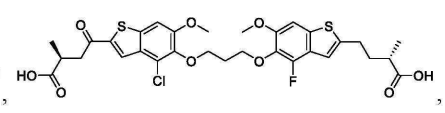
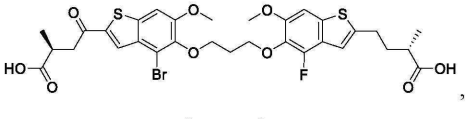
,

,

,

,

,

,

,

,

,

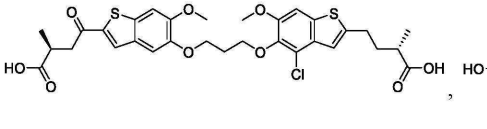
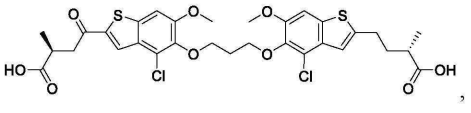
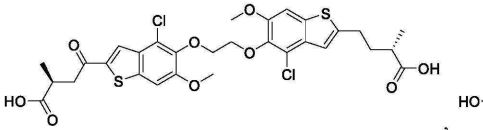
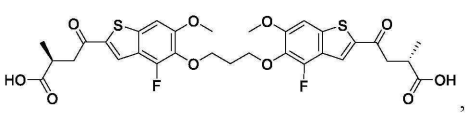
,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

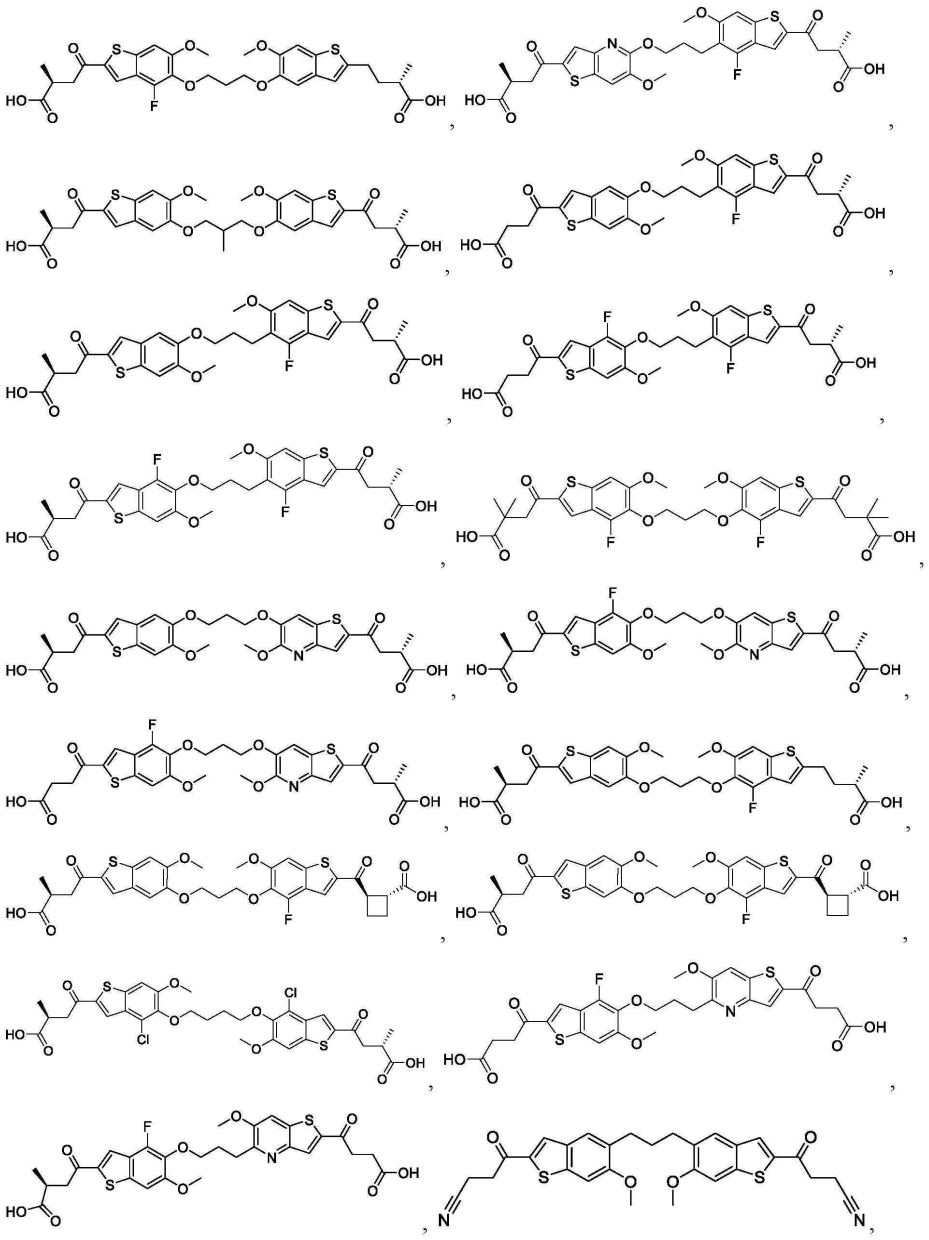
,

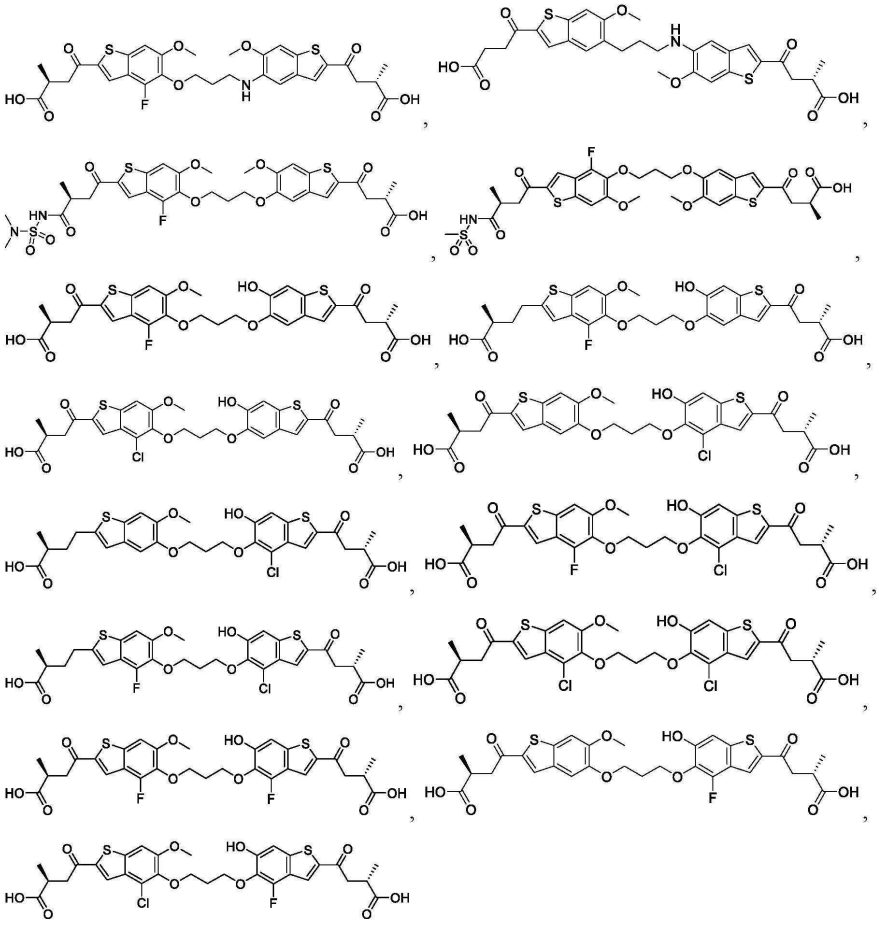
,

,

,

,





및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

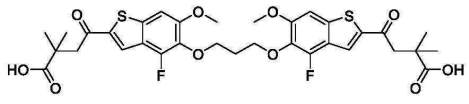
청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 15

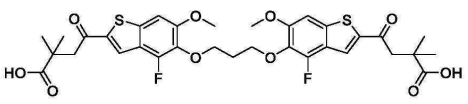
대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

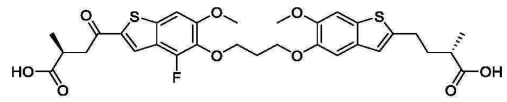


및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

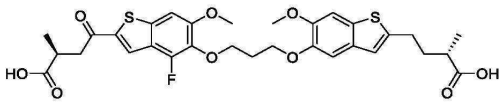
청구항 17

제16항에 있어서,  인 화합물.

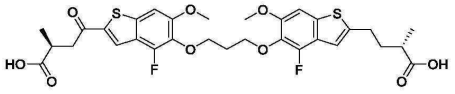
청구항 18

 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

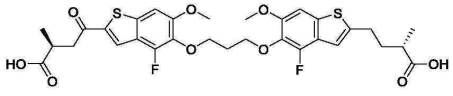
청구항 19

제18항에 있어서,  인 화합물.

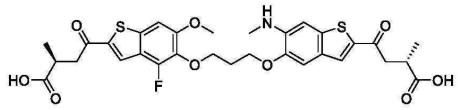
청구항 20

 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

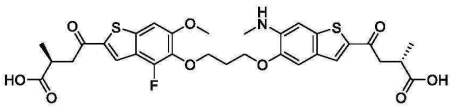
청구항 21

제20항에 있어서,  인 화합물.

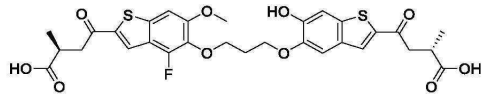
청구항 22

 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

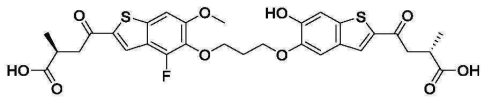
청구항 23

제22항에 있어서,  인 화합물.

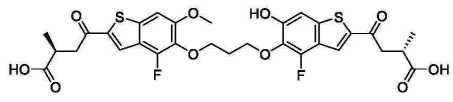
청구항 24

 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

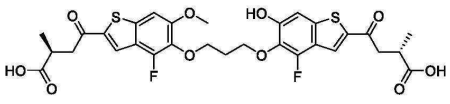
제24항에 있어서,  인 화합물.

청구항 26

 및 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합

물.

청구항 27

제26항에 있어서,  인 화합물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 개시내용은 STING (인터페론 유전자의 자극제) 경로를 활성화시키는 STING 효능제로서 유용할 수 있는 화합물 및 그의 유도체에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 이러한 화합물의 합성 방법, 및 면역 반응을 유도하고/거나, STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하고/거나, 세포 증식 장애, 예컨대 암을 치료하기 위해 이러한 화합물을 투여하는 것을 포함하는 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0003] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 언급

[0004] 본 출원의 서열 목록은 파일명 "24578_SEQLIST-FEB2019", 생성일 2019년 3월 1일, 및 25KB의 크기로 ASCII-포맷된 서열 목록으로서 EFS-Web을 통해 전자적으로 제출된다. EFS-Web을 통해 제출된 이러한 서열 목록은 명세서의 일부이고, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0005] 면역계는 숙주의 항상성을 유지하기 위해 상이한 유형의 위협을 인식하고 무력화시키도록 진화해왔고, 이는 일반적으로 2개의 부문: 적응성 및 선천성으로 나뉘어진다. 적응 면역계는 숙주에서 자연 발현되지 않는 항원을 외래로서 인식하고 많은 백혈구 하위세트의 협응 작용을 통해 항-항원 반응을 탑재하도록 특화된다. 적응 면역

반응의 특징은 대면한 항원에 대해 "기억" 또는 장기 지속 면역을 제공하는 능력이다. 이러한 특이적이고 장기 지속되는 효과는 숙주 건강 및 생존에 중요하지만, 적응 면역 반응은 전면적 반응을 생성하기 위해서는 시간을 필요로 한다.

[0006] 선천성 면역계는 이러한 시간 지연을 보상하고, 상이한 손상 또는 위험 신호에 대해 신속하게 작용하도록 특화된다. 이는 박테리아, 바이러스, 기생충 및 다른 감염성 위협에 대한 1차 방어를 제공하지만, 이는 또한 세포 또는 조직 손상과 연관된 특정 위험 신호에 대해서도 강하게 반응한다. 선천성 면역계는 어떠한 항원 특이성도 갖지 않지만, 다양한 이펙터 메카니즘에 반응한다. 옵소닌화, 식세포작용, 보체계의 활성화, 및 가용성 생물활성 분자 예컨대 시토카인 또는 케모카인의 생산은 선천성 면역계가 그의 반응을 매개하는 모든 메카니즘이다. 상기 기재된 이들 손상-연관 분자 패턴 (DAMP) 또는 병원체-연관 분자 패턴 (PAMP)에 반응함으로써, 선천성 면역계는 숙주에게 광범위한 위협에 대한 넓은 보호를 제공할 수 있다.

[0007] 유리 시토졸 DNA 및 RNA는 이들 PAMP 및 DAMP 중에 속한다. 시토졸 DNA의 주요 센서가 cGAS (시클릭 GMP-AMP 신타제)라는 것이 최근에 입증되었다. 시토졸 DNA를 인식하면, cGAS는 ER-막횡단 어댑터 단백질 STING에 강하게 결합하는 비정형 제2 메신저인 시클릭-디뉴클레오티드 2'3'-cGAMP의 생성을 촉매한다. cGAMP-결합된 STING에 의한 입체형태적 변화를 거쳐, 이는 핵주위 구획으로 전위되고, 중요 전사 인자 IRF-3 및 NF-κB의 활성화를 유도한다. 이는 제I형 인터페론의 강한 유도 및 염증유발 시토카인 예컨대 IL-6, TNF-α 및 IFN-γ의 생산으로 이어진다.

[0008] 면역계의 다양한 세포에 대한 제I형 인터페론 및 염증유발 시토카인의 중요성은 매우 잘 확립되어 있다. 특히, 이들 분자는 수지상 세포 및 대식세포가 항원을 섭취하고, 프로세싱하고, T-세포에 제시 및 교차-제시하는 능력을 증진시킴으로써 T-세포 활성화를 강하게 강화시킨다. 이들 항원-제시 세포의 T-세포 자극 능력은 중요 공동-자극 분자, 예컨대 CD80 또는 CD86의 상향-조절에 의해 증대된다. 마지막으로, 제I형 인터페론은 그의 동족 수용체와 신속하게 결속되어 인터페론-반응성 유전자의 활성화를 촉발할 수 있고, 이는 적응 면역 세포 활성화에 유의하게 기여할 수 있다.

[0009] 치료 관점으로부터, 제I형 인터페론은 인간 B형 간염 바이러스 및 C형 간염 바이러스 복제를 직접적으로 억제하고, 바이러스 감염된 세포에 대한 면역 반응을 자극함으로써 항바이러스 활성을 갖는 것으로 제시된다. 제I형 인터페론 생산을 유도할 수 있는 화합물이 백신에 사용되며, 여기서 이는 항원에 대한 특이적 면역 반응을 증진시키고, 투여량을 감소시키고 면역 반응을 확장시킴으로써 부작용을 최소화하는 아주반트로서 작용한다.

[0010] 또한, 인터페론, 및 인터페론 생산을 유도할 수 있는 화합물은 인간 암의 치료에서 잠재적 용도를 갖는다. 이러한 분자는 다중 활성 경로를 갖는 항암제로서 잠재적으로 유용하다. 인터페론은 인간 종양 세포 증식을 직접적으로 억제할 수 있고, 다양한 승인된 화학요법제와 상승작용적일 수 있다. 제I형 인터페론은 적응성 및 선천성 면역 세포 둘 다의 활성화를 유도함으로써 항종양 면역 반응을 유의하게 증진시킬 수 있다. 마지막으로, 종양 침습성은 인터페론에 의해 조직 재형성과 관련된 효소 발현을 조정함으로써 억제될 수 있다.

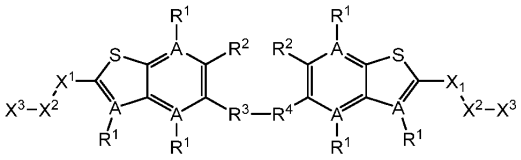
[0011] 항바이러스제 및 항암제로서의 제I형 인터페론 및 제I형 인터페론-유도 화합물의 잠재력의 관점에서, 강력한 제I형 인터페론 생산을 유도할 수 있는 새로운 작용제에 대한 필요가 남아있다. cGAS-STING 시토졸 DNA 감각 경로가 제I형 인터페론을 유도하는 유의한 능력을 갖는다는 것을 입증하는 데이터 바디가 증가함에 따라, STING 활성화제의 개발은 오늘날의 항종양 요법 전망에서 신속하게 중요한 위치를 차지하고 있다.

발명의 내용

[0012] 발명의 개요

[0013] 본 개시내용은 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이들 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 면역 반응을 유도하고/거나, STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하고/거나, 세포 증식 장애를 치료하기 위한 작용제로서 유용할 수 있다.

[0014] 본 개시내용은 화학식 I의 신규 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 하기 구조 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

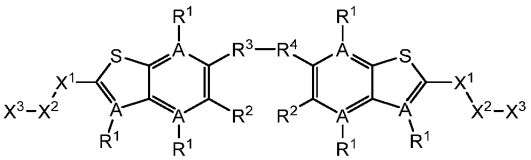


(I)

[0015]

[0016] 화학식 I의 화합물의 용도 및 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 또한 개시된다.

[0017] 본 개시내용은 또한 화학식 II의 신규 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 하기 구조 화학식 II를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

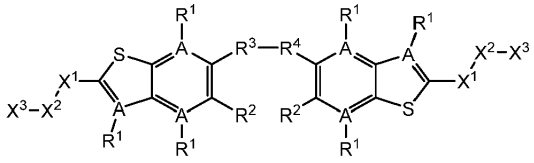


(II)

[0018]

[0019] 화학식 II의 화합물의 용도 및 화학식 II의 화합물의 제조 방법이 또한 개시된다.

[0020] 본 개시내용은 또한 화학식 III의 신규 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 하기 구조 화학식 III를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

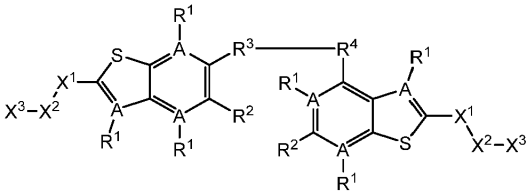


(III)

[0021]

[0022] 화학식 III의 화합물의 용도 및 화학식 III의 화합물의 제조 방법이 또한 개시된다.

[0023] 본 개시내용은 또한 화학식 IV의 신규 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 하기 구조 화학식 IV를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

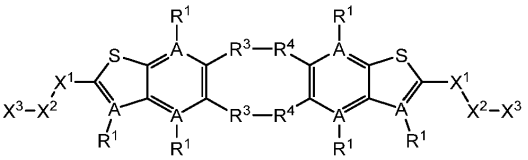


(IV)

[0024]

[0025] 화학식 IV의 화합물의 용도 및 화학식 IV의 화합물의 제조 방법이 또한 개시된다.

[0026] 본 개시내용은 또한 화학식 V의 신규 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 하기 구조 화학식 V를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

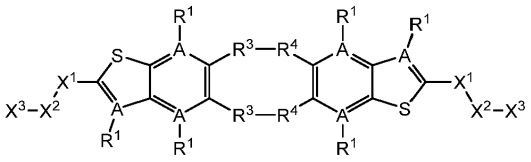


(V)

[0027]

[0028] 화학식 V의 화합물의 용도 및 화학식 V의 화합물의 제조 방법이 또한 개시된다.

[0029] 본 개시내용은 또한 화학식 VI의 신규 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 하기 구조 화학식 VI를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



(VI)

[0030]

[0031] 화학식 VI의 화합물의 용도 및 화학식 VI의 화합물의 제조 방법이 또한 개시된다.

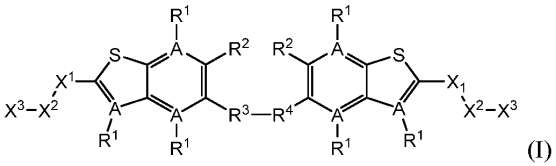
[0032] 본 발명의 다른 실시양태, 측면 및 특색은 하기 설명, 실시예 및 첨부된 청구범위에 추가로 기재되거나, 또는 그로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 발명의 상세한 설명:

[0034] 본 개시내용은 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이들 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 면역 반응을 유도하고/거나, STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하고/거나, 세포 증식 장애를 치료하기 위한 작용제로서 유용할 수 있다.

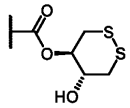
[0035] 제1 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



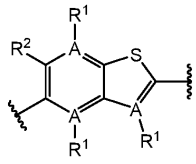
(I)

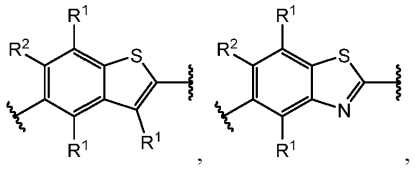
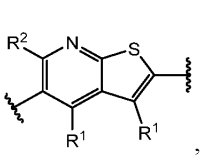
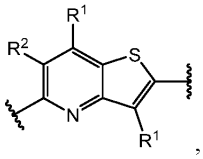
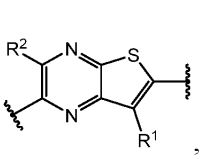
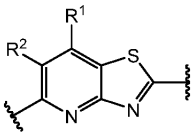
[0036]

[0037] 여기서 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고; 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상

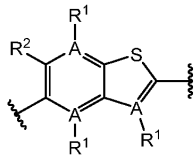
의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고; 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

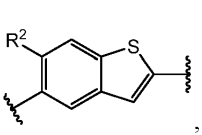
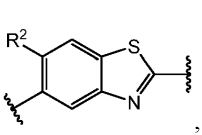
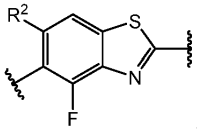
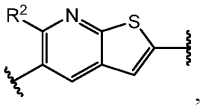
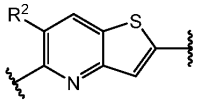
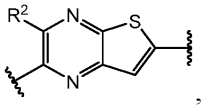
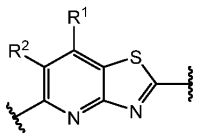
[0038] 제1 실시양태의 제1 측면에서, 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서,

[0039] 각각의  은 독립적으로

[0040]  , ,  ,  ,  , 및 

[0041] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서,

[0042] 각각의  은 독립적으로

[0043]  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 

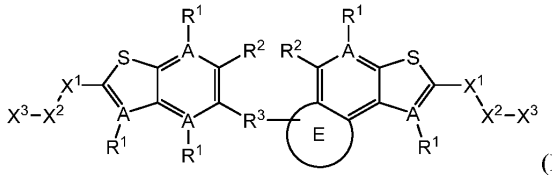
[0044] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제1 실시양태의 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0045] 제1 실시양태의 제2 측면에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 할로겐으로 이루어진 군으

로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제1 실시양태의 화학식 I에 또는 상기 제1 측면에 제공된 바와 같다.

[0046] 제1 실시양태의 제3 측면에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, OC_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, 및 $N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, Br, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH=CH_2$, OCH_3, $OCFH_2$, OCF_2H, OCF_3, 및 $N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, CH_3, OCH_3, 및 OCF_2H로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제1 실시양태의 화학식 I에 또는 제1 또는 제2 측면에 제공된 바와 같다.

[0047] 제1 실시양태의 제4 측면에서, R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환된다. 이러한 제4 측면의 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_{2-8}-$, $-O(CH_2)_{1-7}-$, $-O(CH_2)_{1-6}O-$, $-NH(CH_2)_{1-7}-$, 및 $-NH(CH_2)_{1-6}O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 특정한 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3O-$, $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$, $-O(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5O-$, $-NH(CH_2)_2-$, $-NH(CH_2)_3-$, 및 $-NH(CH_2)_3O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 구체적 경우에서, R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환된다. 이러한 경우에서, 화학식 I의 구조는 하기 화학식 Ia이다:



(Ia)

[0048]

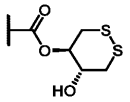
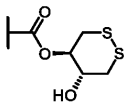
[0049] 여기서 모든 기는 화학식 I에 제공된 바와 같다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제1 실시양태의 화학식 I에 또는 제1 내지 제3 측면에 제공된 바와 같다.

[0050] 제1 실시양태의 제5 측면에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터

선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, CH_3, 및 CHF_2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제1 실시양태의 화학식 I에 또는 제1 내지 제4 측면에 제공된 바와 같다.

[0051] 제1 실시양태의 제6 측면에서, 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, X^1은 C=O 및 $-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, X^1은 C=O이다. 이러한 실시양태에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제1 실시양태의 화학식 I에 또는 제1 내지 제5 측면에 제공된 바와 같다.

[0052] 제1 실시양태의 제7 측면에서, 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있다. 이러한 측면의 제1 경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제1 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 제2 경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 제2 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 측면의 제3 경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 제3 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제1 실시양태의 화학식 I에 또는 제1 내지 제6 측면에 제공된 바와 같다.

[0053] 제1 실시양태의 제8 측면에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우

에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 더 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 COOH, $COOCH_3$, $CONH_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제1 실시양태의 화학식 I에 또는 제1 내지 제7 측면에 제공된 바와 같다.

[0054] 제1 실시양태의 제9 측면에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H이다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제1 실시양태의 화학식 I에 또는 제1 내지 제8 측면에 제공된 바와 같다.

[0055] 제1 실시양태의 제10 측면은 (a) 상기 기재된 제1 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0056] 제1 실시양태의 제11 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제1 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0057] 제1 실시양태의 제12 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0058] 제1 실시양태의 제13 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제1 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0059] 제1 실시양태의 제14 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0060] 제1 실시양태의 제15 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제1 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

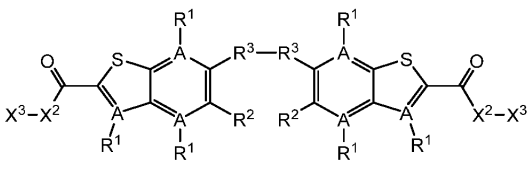
[0061] 제1 실시양태의 제16 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0062] 제1 실시양태의 제17 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제1 실시양태의 이러한 제17 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

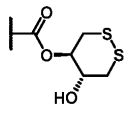
[0063] 제1 실시양태의 제18 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제11 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제1 실시양태의 이러한 제18 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0064] 본원에 기재된 제1 실시양태의 각각의 측면에서, 제1 실시양태 및 그의 다양한 측면 및 경우의 화학식 I의 가변기 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^9, A, X^1, X^2 및 X^3은 각각 서로 독립적으로 선택되며, 단 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, 및 R^9 중 적어도 1개는 H가 아니다.

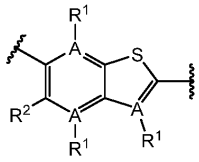
[0065] 제2 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

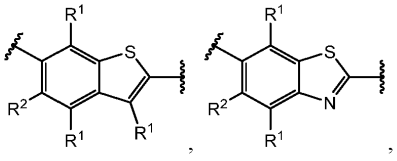
[0066] 
(II)

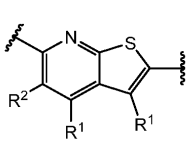
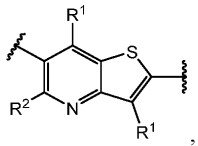
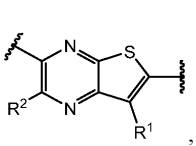
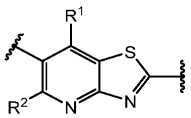
[0067] 여기서 각각의 $A\text{-}R^1$은 독립적으로 $C\text{-}R^1$ 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6

알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고; 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고; 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0068] 제2 실시양태의 제1 측면에서, 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서,

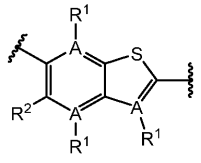
[0069] 각각의  은 독립적으로

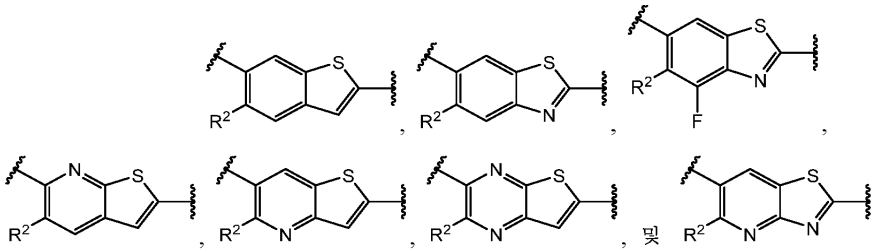
 , ,

 ,  ,  , 및 

[0070]

[0071] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서,

[0072] 각각의  은 독립적으로



[0073] 및

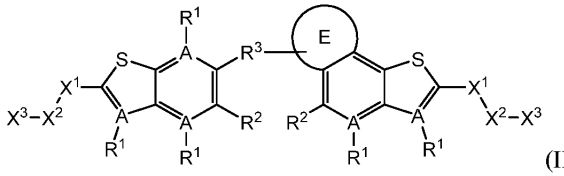
[0074] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제2 실시양태의 화학식 II에 제공된 바와 같다.

[0075] 제2 실시양태의 제2 측면에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제2 실시양태의 화학식 II에 또는 상기 제1 측면에 제공된 바와 같다.

[0076] 제2 실시양태의 제3 측면에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, OC_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, 및 $N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, Br, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH=CH_2$, OCH_3, $OCFH_2$, OCF_2H, OCF_3, 및 $N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, CH_3, OCH_3, 및 OCF_2H로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제2 실시양태의 화학식 II에 또는 제1 또는 제2 측면에 제공된 바와 같다.

[0077] 제2 실시양태의 제4 측면에서, R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환된다. 이러한 제4 측면의 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_{2-8}$-,

$-O(CH_2)_{1-7}-$, $-O(CH_2)_{1-6}O-$, $-NH(CH_2)_{1-7}-$, 및 $-NH(CH_2)_{1-6}O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 특정한 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3O-$, $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$, $-O(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5O-$, $-NH(CH_2)_2-$, $-NH(CH_2)_3-$, 및 $-NH(CH_2)_3O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 구체적 경우에서, R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 N(R^6)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환된다. 이러한 경우에서, 화학식 II의 구조는 하기 화학식 IIa이다:



(IIa)

[0078]

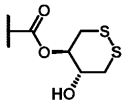
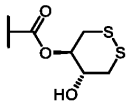
[0079] 여기서 모든 기는 화학식 II에 제공된 바와 같다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제2 실시양태의 화학식 II에 또는 제1 내지 제3 측면에 제공된 바와 같다.

[0080] 제2 실시양태의 제5 측면에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, CH_3, 및 CHF_2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제2 실시양태의 화학식 II에 또는 제1 내지 제4 측면에 제공된 바와 같다.

[0081] 제2 실시양태의 제6 측면에서, 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, X^1은 C=O 및 $-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, X^1은 C=O이다. 이러한 실시양태에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제2 실시양태의 화학식 II에 또는 제1 내지 제5 측면에 제공된 바와 같다.

[0082] 제2 실시양태의 제7 측면에서, 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, N(R^6)$_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 N(R^6)$_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있다. 이러한 측면의 제1 경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제1 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 제2 경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부

착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 제2 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 측면의 제3 경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 제3 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제2 실시양태의 화학식 II에 또는 제1 내지 제6 측면에 제공된 바와 같다.

[0083] 제2 실시양태의 제8 측면에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 더 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 COOH, $COOCH_3$, $CONH_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제2 실시양태의 화학식 II에 또는 제1 내지 제7 측면에 제공된 바와 같다.

[0084] 제2 실시양태의 제9 측면에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H이다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제2 실시양태의 화학식 II에 또는 제1 내지 제8 측면에 제공된 바와 같다.

[0085] 제2 실시양태의 제10 측면은 (a) 상기 기재된 제2 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0086] 제2 실시양태의 제11 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제2 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0087] 제2 실시양태의 제12 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0088] 제2 실시양태의 제13 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제2 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0089] 제2 실시양태의 제14 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0090] 제2 실시양태의 제15 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제2 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0091] 제2 실시양태의 제16 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물

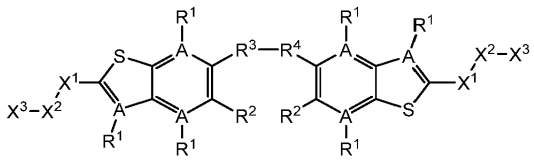
을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0092] 제2 실시양태의 제17 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제2 실시양태의 이러한 제17 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0093] 제2 실시양태의 제18 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제11 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제2 실시양태의 이러한 제18 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

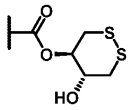
[0094] 본원에 기재된 제2 실시양태의 각각의 측면에서, 제2 실시양태 및 그의 다양한 측면 및 경우의 화학식 II의 가변기 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^9, A, X^1, X^2 및 X^3은 각각 서로 독립적으로 선택되며, 단 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, 및 R^9 중 적어도 1개는 H가 아니다.

[0095] 제3 실시양태는 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

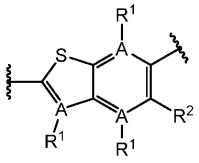
[0096] 

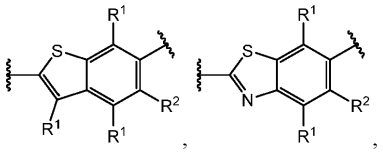
(III)

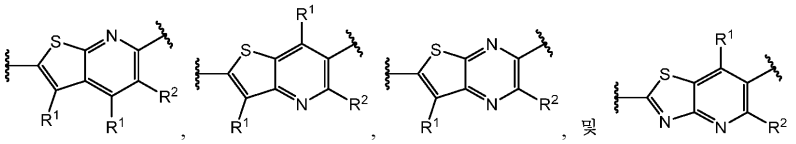
[0097] 여기서 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고 ; R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 R^3은 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 G를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 G로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 G 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고; 임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^4에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고; 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의

해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고; 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

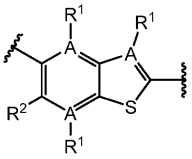
[0098] 제3 실시양태의 제1 측면에서, 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서,

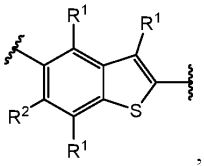
[0099] 각각의  은 독립적으로

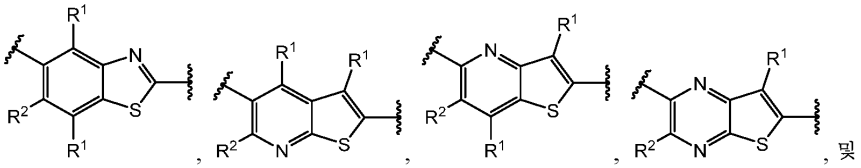


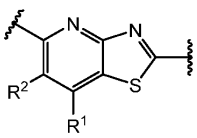
[0100] 

[0101] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

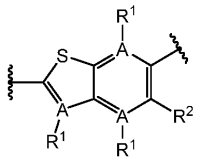
[0102]  은

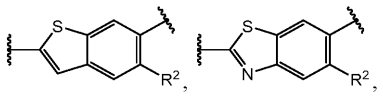


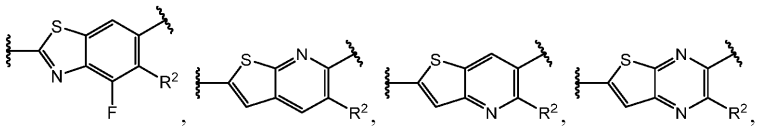


[0103] 

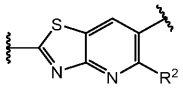
[0104] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서,

[0105] 각각의  은 독립적으로

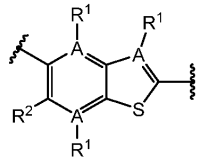




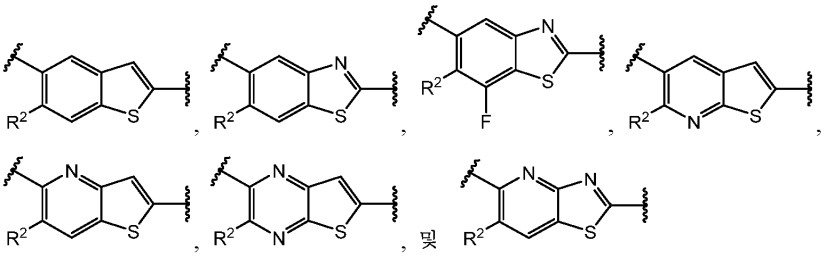
[0106]



[0107] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0108] 각각의  은

[0109]



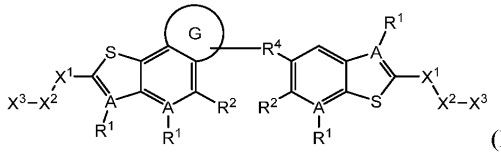
[0110] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제3 실시양태의 화학식 III에 제공된 바와 같다.

[0111] 제3 실시양태의 제2 측면에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제3 실시양태의 화학식 III에 또는 상기 제1 측면에 제공된 바와 같다.

[0112] 제3 실시양태의 제3 측면에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로

이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, OC_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, 및 $N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, Br, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH=CH_2$, OCH_3, $OCFH_2$, OCF_2H, OCF_3, 및 $N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, CH_3, OCH_3, 및 OCF_2H로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제3 실시양태의 화학식 III에 또는 제1 또는 제2 측면에 제공된 바와 같다.

[0113] 제3 실시양태의 제4 측면에서, R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 R^3은 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 G를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 G로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 G 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환되고; 임의로 R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^4에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환된다. 이러한 제4 측면의 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_{2-8}-$, $-O(CH_2)_{1-7}-$, $-O(CH_2)_{1-6}O-$, $-NH(CH_2)_{1-7}-$, 및 $-NH(CH_2)_{1-6}O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 특정한 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3O-$, $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$, $-O(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5O-$, $-NH(CH_2)_2-$, $-NH(CH_2)_3-$, 및 $-NH(CH_2)_3O-$으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 구체적 경우에서, R^3은 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 G를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 G로부터의 R^4에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 여기서 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환된다. 이러한 경우에서, 화학식 III의 구조는 하기 화학식 IIIa이다:

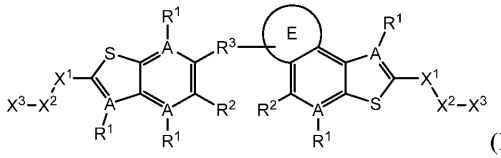


(IIIa)

[0114]

[0115] 여기서 모든 기는 화학식 III에 제공된 바와 같다. 이러한 제4 측면의 추가의 구체적 경우에서, R^4는 인접한 C-R^1 및 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 융합된 고리 E를 형성할 수 있고, 상기 고리는 페닐, 또는 O, S, N, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 고리 E로부터의 R^3에 대한 결합은 치환을 위한 개방 원자가를 갖는 상기 고리 E 상의 원자로부터의 것이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 고리는 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군 중 1개 이상의 구성원으로 임의로 치환된다. 이러한 경우에서, 화학식 III의 구조는 하기 화학식 IIIb

이다:

[0116] 

(IIIb)

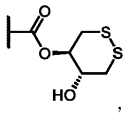
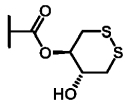
[0117] 여기서 모든 기는 화학식 III에 제공된 바와 같다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제1 실시양태의 화학식 III에 또는 제1 내지 제3 측면에 제공된 바와 같다.

[0118] 제3 실시양태의 제5 측면에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, CH_3, 및 CHF_2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제3 실시양태의 화학식 III에 또는 제1 내지 제4 측면에 제공된 바와 같다.

[0119] 제3 실시양태의 제6 측면에서, 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, X^1은 C=O 및 $-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, X^1은 C=O이다. 이러한 실시양태에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제3 실시양태의 화학식 III에 또는 제1 내지 제5 측면에 제공된 바와 같다.

[0120] 제3 실시양태의 제7 측면에서, 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있다. 이러한 측면의 제1 경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제1 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 제2 경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 제2 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 측면의 제3 경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 제3 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이

들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제3 실시양태의 화학식 III에 또는 제1 내지 제6 측면에 제공된 바와 같다.

[0121] 제3 실시양태의 제8 측면에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 더 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 COOH, $COOCH_3$, $CONH_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제3 실시양태의 화학식 III에 또는 제1 내지 제7 측면에 제공된 바와 같다.

[0122] 제3 실시양태의 제9 측면에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H이다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제3 실시양태의 화학식 III에 또는 제1 내지 제6 측면에 제공된 바와 같다.

[0123] 제3 실시양태의 제10 측면은 (a) 상기 기재된 제3 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0124] 제3 실시양태의 제11 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제3 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0125] 제3 실시양태의 제12 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0126] 제3 실시양태의 제13 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제3 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0127] 제3 실시양태의 제14 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0128] 제3 실시양태의 제15 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제3 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0129] 제3 실시양태의 제16 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

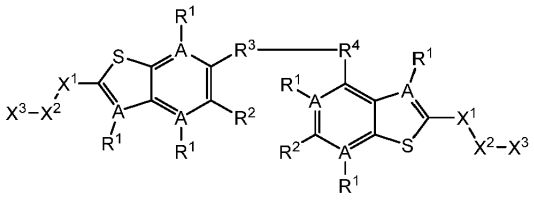
[0130] 제3 실시양태의 제17 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제3 실시양태의 이러한 제17 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0131] 제3 실시양태의 제18 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제11 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제3 실시양태의 이러한 제18 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0132] 본원에 기재된 제3 실시양태의 각각의 측면에서, 제3 실시양태 및 그의 다양한 측면 및 경우의 화학식 III의 가변기 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^9, A, X^1, X^2 및 X^3은 각각 서로 독립적으로 선택되며, 단 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8,

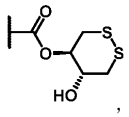
및 R^9 중 적어도 1개는 H가 아니다.

[0133] 제4 실시양태는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

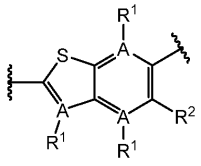


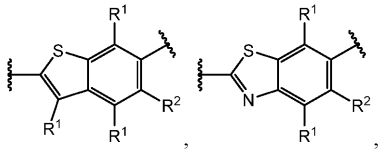
(IV)

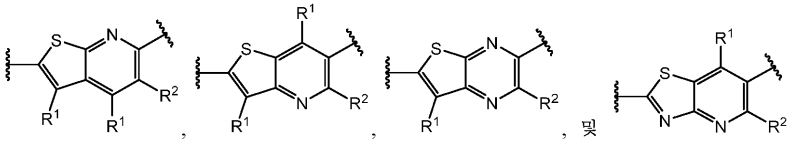
[0134]

[0135] 여기서 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고; 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

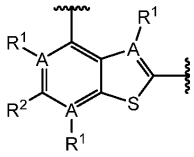
[0136] 제4 실시양태의 제1 측면에서, 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서,

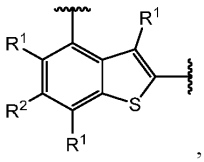
[0137] 각각의  은 독립적으로

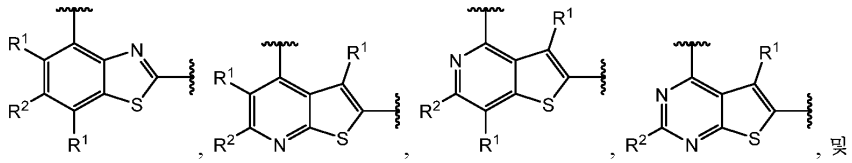


[0138] 

[0139] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

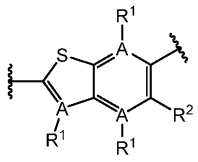
[0140]  은

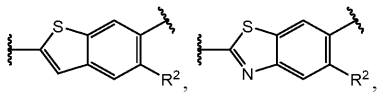


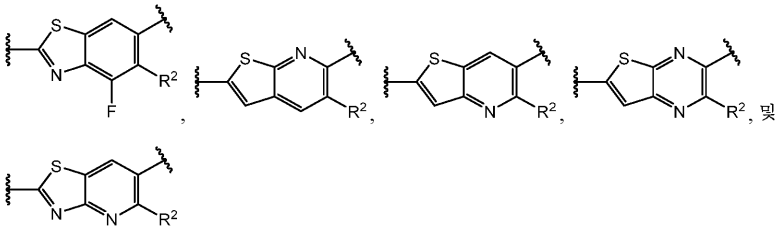


[0141]

[0142] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서,

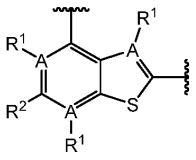
[0143] 각각의  은 독립적으로

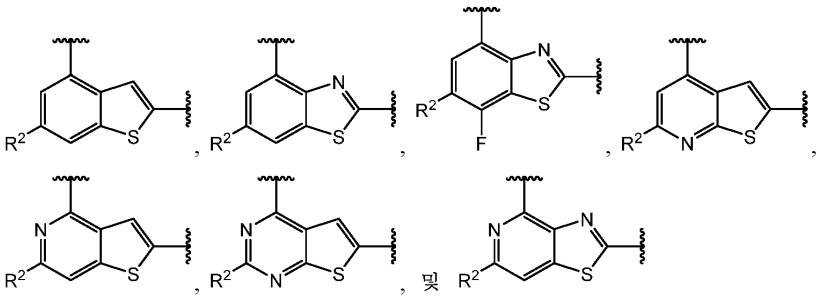




[0144]

[0145] 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0146]  은



[0147]

[0148] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제4 실시양태의 화학식 IV에 제공된 바와 같다.

[0149] 제4 실시양태의 제2 측면에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제4 실시양태의 화학식 IV에 또는 상기 제1 측면에 제공된 바와 같다.

[0150] 제4 실시양태의 제3 측면에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, OR^6에 의해 치환된 C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, 및 $N(R^6)$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 고리원을 포함하는 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3

할로알킬, OC_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, 및 $N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, Br, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH=CH_2$, OCH_3, $OCFH_2$, OCF_2H, OCF_3, 및 $N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^2는 독립적으로 H, CH_3, OCH_3, 및 OCF_2H로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제4 실시양태의 화학식 IV에 또는 제1 또는 제2 측면에 제공된 바와 같다.

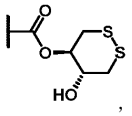
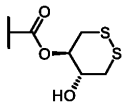
[0151] 제4 실시양태의 제4 측면에서, R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_{2-8}-$, $-O(CH_2)_{1-7}-$, $-O(CH_2)_{1-6}O-$, $-NH(CH_2)_{1-7}-$, 및 $-NH(CH_2)_{1-6}O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 특정한 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3O-$, $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$, $-O(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5O-$, $-NH(CH_2)_2-$, $-NH(CH_2)_3-$, 및 $-NH(CH_2)_3O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제4 실시양태의 화학식 IV에 또는 제1 내지 제3 측면에 제공된 바와 같다.

[0152] 제4 실시양태의 제5 측면에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, CH_3, 및 CHF_2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제4 실시양태의 화학식 IV에 또는 제1 내지 제4 측면에 제공된 바와 같다.

[0153] 제4 실시양태의 제6 측면에서, 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, X^1은 C=O 및 $-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, X^1은 C=O이다. 이러한 실시양태에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제4 실시양태의 화학식 IV에 또는 제1 내지 제5 측면에 제공된 바와 같다.

[0154] 제4 실시양태의 제7 측면에서, 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있다. 이러한 측면의 제1 경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제1 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 제2 경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 제2 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의

로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 측면의 제3 경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 제3 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제4 실시양태의 화학식 IV에 또는 제1 내지 제6 측면에 제공된 바와 같다.

[0155] 제4 실시양태의 제8 측면에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 더 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 COOH, $COOCH_3$, $CONH_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제4 실시양태의 화학식 IV에 또는 제1 내지 제7 측면에 제공된 바와 같다.

[0156] 제4 실시양태의 제9 측면에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H이다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제4 실시양태의 화학식 IV에 또는 제1 내지 제8 측면에 제공된 바와 같다.

[0157] 제4 실시양태의 제10 측면은 (a) 상기 기재된 제4 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 IV에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0158] 제4 실시양태의 제11 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제4 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 IV에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0159] 제4 실시양태의 제12 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0160] 제4 실시양태의 제13 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제4 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 IV에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0161] 제4 실시양태의 제14 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0162] 제4 실시양태의 제15 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제4 실시양태 또는 제1 내지 제9 측면의 상기 화학식 IV에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0163] 제4 실시양태의 제16 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제10 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

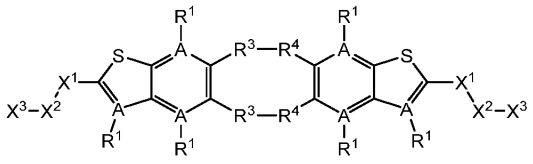
[0164] 제4 실시양태의 제17 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상

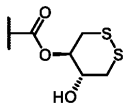
허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제4 실시양태의 이러한 제17 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0165] 제4 실시양태의 제18 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제11 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제4 실시양태의 이러한 제18 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

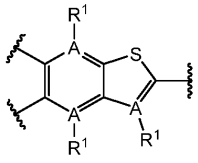
[0166] 본원에 기재된 제4 실시양태의 각각의 측면에서, 제4 실시양태 및 그의 다양한 측면 및 경우의 화학식 IV의 가변기 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^9, A, X^1, X^2 및 X^3은 각각 서로 독립적으로 선택되며, 단 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, 및 R^9 중 적어도 1개는 H가 아니다.

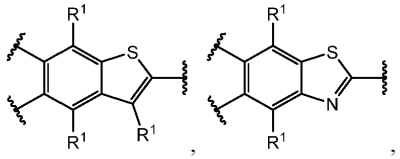
[0167] 제5 실시양태는 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

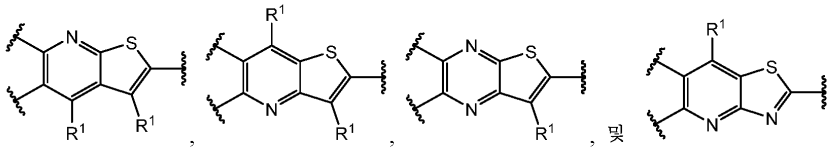
[0168] 
(V)

[0169] 여기서 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고; 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0170] 제5 실시양태의 제1 측면에서, 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서,

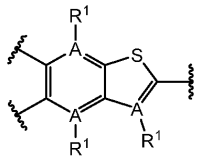
[0171] 각각의  은 독립적으로

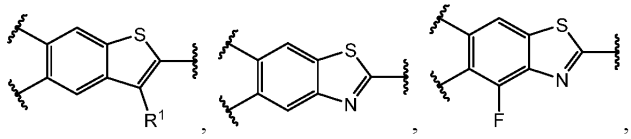


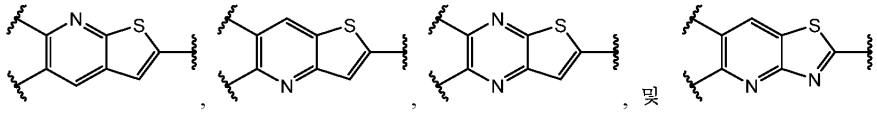


[0172]

[0173] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서,

[0174] 각각의  은 독립적으로





[0175]

[0176] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제5 실시양태의 화학식 V에 제공된 바와 같다.

[0177] 제5 실시양태의 제2 측면에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제5 실시양태의 화학식 V에 또는 상기 제1 측면에 제공된 바와 같다.

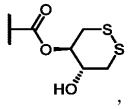
[0178] 제5 실시양태의 제3 측면에서, R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_{2-8}-$, $-O(CH_2)_{1-7}-$, $-O(CH_2)_{1-6}O-$, $-NH(CH_2)_{1-7}-$, 및 $-NH(CH_2)_{1-6}O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 특정한 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3O-$, $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$, $-O(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5O-$, $-NH(CH_2)_2-$, $-NH(CH_2)_3-$, 및

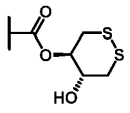
-NH(CH_2)$_3$O-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제5 실시양태의 화학식 V에 또는 제1 및 제2 측면에 제공된 바와 같다.

[0179] 제5 실시양태의 제4 측면에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, CH_3, 및 CHF_2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제5 실시양태의 화학식 V에 또는 제1 내지 제3 측면에 제공된 바와 같다.

[0180] 제5 실시양태의 제5 측면에서, 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, -CH_2-, -CHF-, 및 -CF_2-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, X^1은 C=O 및 -CH_2-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, X^1은 C=O이다. 이러한 실시양태에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제5 실시양태의 화학식 V에 또는 제1 내지 제4 측면에 제공된 바와 같다.

[0181] 제5 실시양태의 제6 측면에서, 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있다. 이러한 측면의 제1 경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제1 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 제2 경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 제2 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 측면의 제3 경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 제3 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제5 실시양태의 화학식 V에 또는 제1 내지 제5 측면에 제공된 바와 같다.

[0182] 제5 실시양태의 제7 측면에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6,

$C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 더 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 COOH, $COOCH_3$, $CONH_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제5 실시양태의 화학식 V에 또는 제1 내지 제6 측면에 제공된 바와 같다.

[0183] 제5 실시양태의 제8 측면에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H이다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제5 실시양태의 화학식 V에 또는 제1 내지 제7 측면에 제공된 바와 같다.

[0184] 제5 실시양태의 제9 측면은 (a) 상기 기재된 제5 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0185] 제5 실시양태의 제10 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제5 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0186] 제5 실시양태의 제11 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제9 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0187] 제5 실시양태의 제12 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제5 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0188] 제5 실시양태의 제13 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제9 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0189] 제5 실시양태의 제14 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제5 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

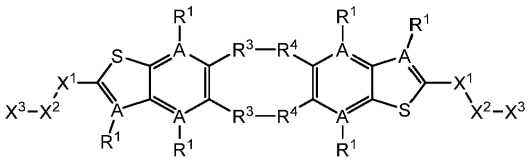
[0190] 제5 실시양태의 제15 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제9 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

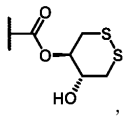
[0191] 제5 실시양태의 제16 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제5 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 V에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제5 실시양태의 이러한 제16 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0192] 제5 실시양태의 제17 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제9 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제5 실시양태의 이러한 제17 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

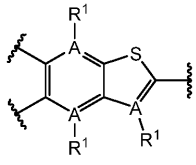
[0193] 본원에 기재된 제5 실시양태의 각각의 측면에서, 제5 실시양태 및 그의 다양한 측면 및 경우의 화학식 V의 가변기 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^9, A, X^1, X^2 및 X^3은 각각 서로 독립적으로 선택되며, 단 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, 및 R^9 중 적어도 1개는 H가 아니다.

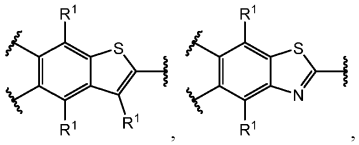
[0194] 제6 실시양태는 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

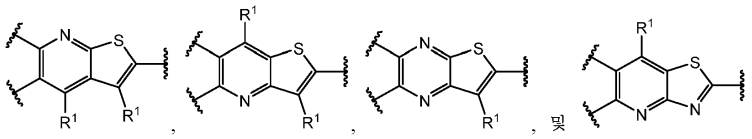
[0195]  (VI)

[0196] 여기서 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있고; 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0197] 제6 실시양태의 제1 측면에서, 각각의 A-R^1은 독립적으로 C-R^1 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서,

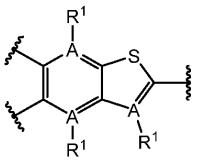
[0198] 각각의  은 독립적으로

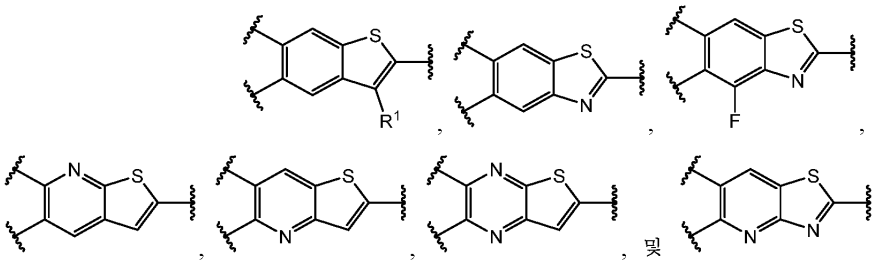
 ,

 ,

[0199] 및

[0200] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서,

[0201] 각각의  은 독립적으로

[0202] 

[0203] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제6 실시양태의 화학식 VI에 제공된 바와 같다.

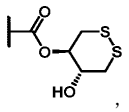
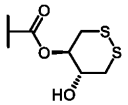
[0204] 제6 실시양태의 제2 측면에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $COOR^6$, 및 $C(O)N(R^6)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 특정한 경우에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 제6 실시양태의 화학식 VI에 또는 상기 제1 측면에 제공된 바와 같다.

[0205] 제6 실시양태의 제3 측면에서, R^3 및 R^4는 독립적으로 O-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌), C_1-C_5 알킬렌 또는 할로알킬렌, 및 $N(R^6)$-(C_1-C_4 알킬렌 또는 할로알킬렌)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_{2-8}-$, $-O(CH_2)_{1-7}-$, $-O(CH_2)_{1-6}O-$, $-NH(CH_2)_{1-7}-$, 및 $-NH(CH_2)_{1-6}O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제4 측면의 특정한 경우에서, R^3-R^4는 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3O-$, $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$, $-O(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5O-$, $-NH(CH_2)_2-$, $-NH(CH_2)_3-$, 및 $-NH(CH_2)_3O-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제6 실시양태의 화학식 VI에 또는 제1 및 제2 측면에 제공된 바와 같다.

[0206] 제6 실시양태의 제4 측면에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, CH_3, 및 CHF_2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제6 실시양태의 화학식 VI에 또는 제1 내지 제3 측면에 제공된 바와 같다.

[0207] 제6 실시양태의 제5 측면에서, 각각의 X^1은 독립적으로 C=O, $-CH_2-$, -CHF-, 및 $-CF_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, X^1은 C=O 및 $-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, X^1은 C=O이다. 이러한 실시양태에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제6 실시양태의 화학식 VI에 또는 제1 내지 제4 측면에 제공된 바와 같다

[0208] 제6 실시양태의 제6 측면에서, 각각의 X^2는 독립적으로 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, CN, OR^6, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^6에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, 및 $N(R^6)_2$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성할 수 있고; 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성할 수 있다. 이러한 측면의 제1 경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 제1 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CH_2CHR^8이고, 여기서 R^8은 H, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 제2 경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 제2 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 CHR^8CHR^8이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 상이한 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 융합된 고리를 형성한다. 이러한 측면의 제3 경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, OH에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, OC_1-C_3 알킬에 의해 치환된 C_1-C_3 알킬, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 제3 경우의 특정한 하위경우에서, 각각의 X^2는 $CH_2C(R^8)_2$이고, 여기서 각각의 R^8은 독립적으로 H 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 단일 탄소 원자 상의 2개의 R^8은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 스피로사이클을 형성한다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제6 실시양태의 화학식 VI에 또는 제1 내지 제5 측면에 제공된 바와 같다.

[0209] 제6 실시양태의 제7 측면에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$,  , SO_2R^6, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 $COOR^6$, $C(O)N(R^9)_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 보다 더 특정한 경우에서, 각각의 X^3은 독립적으로 COOH, $COOCH_3$, $CONH_2$, 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제6 실시양태의 화학식 VI에 또는 제1 내지 제6 측면에 제공된 바와 같다.

[0210] 제6 실시양태의 제8 측면에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H, $COOR^6$, 및 SO_2R^6으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 측면의 경우에서, 각각의 R^9는 독립적으로 H이다. 이러한 측면에서, 다른 모든 기는 상기 기재된 제6 실시양태의 화학식 VI에 또는 제1 내지 제7 측면에 제공된 바와 같다.

[0211] 제6 실시양태의 제9 측면은 (a) 상기 기재된 제6 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 VI에 따른 화

합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (b) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0212] 제6 실시양태의 제10 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제6 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 VI에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0213] 제6 실시양태의 제11 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제9 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0214] 제6 실시양태의 제12 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제6 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 VI에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0215] 제6 실시양태의 제13 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제9 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0216] 제6 실시양태의 제14 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제6 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 VI에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

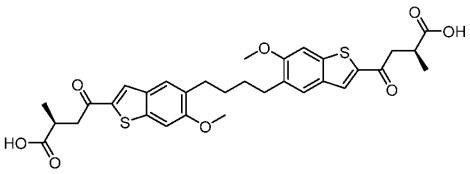
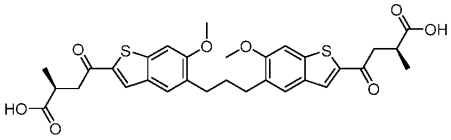
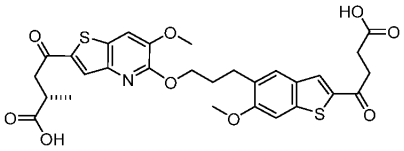
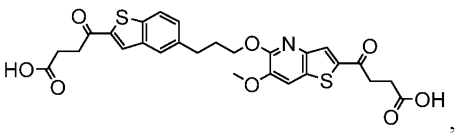
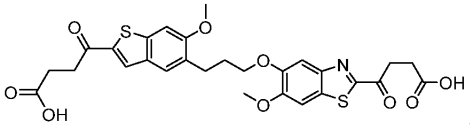
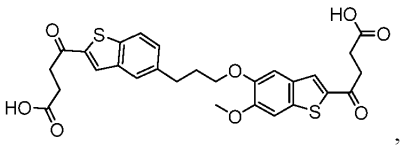
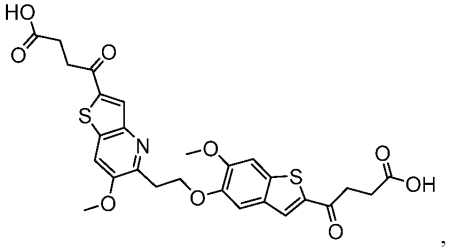
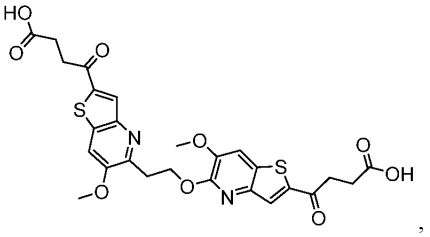
[0217] 제6 실시양태의 제15 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제9 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0218] 제6 실시양태의 제16 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제6 실시양태 또는 제1 내지 제8 측면의 상기 화학식 VI에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제6 실시양태의 이러한 제16 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

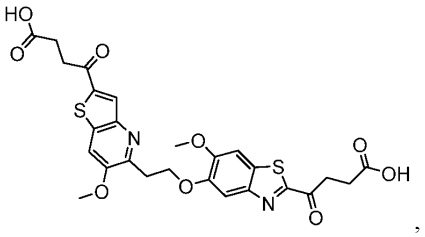
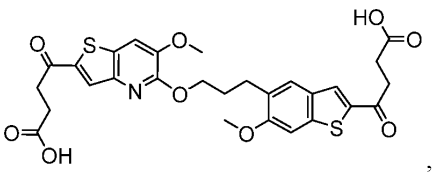
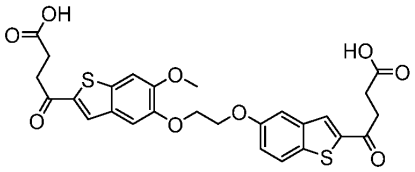
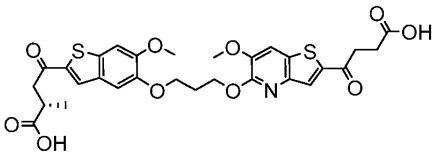
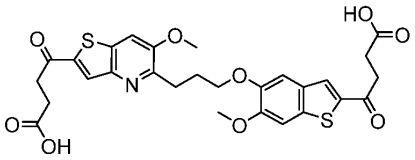
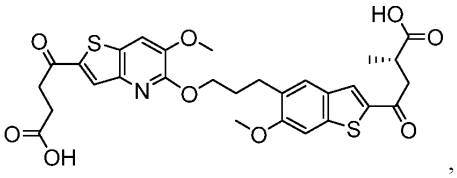
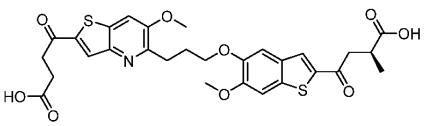
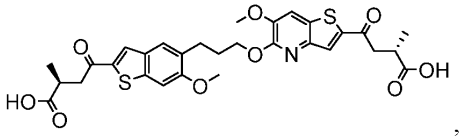
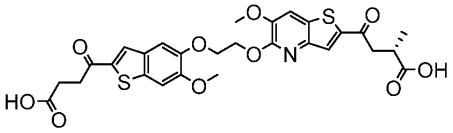
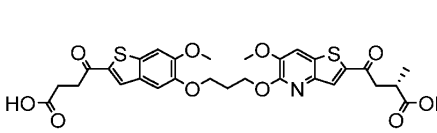
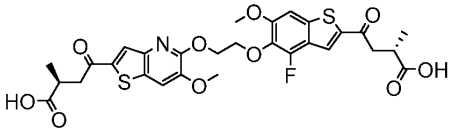
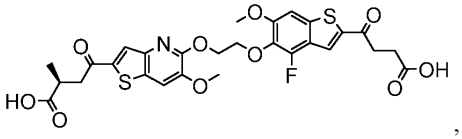
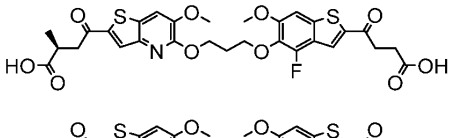
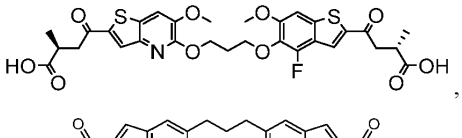
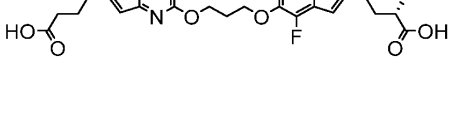
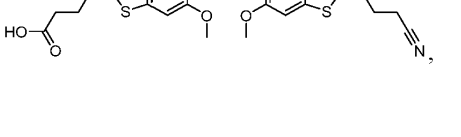
[0219] 제6 실시양태의 제17 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 기재된 제9 측면에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제6 실시양태의 이러한 제17 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0220] 본원에 기재된 제6 실시양태의 각각의 측면에서, 제6 실시양태 및 그의 다양한 측면 및 경우의 화학식 VI의 가변기 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^9, A, X^1, X^2 및 X^3은 각각 서로 독립적으로 선택되며, 단 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, 및 R^9 중 적어도 1개는 H가 아니다.

[0221] 제7 실시양태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:


,

,

,

,

,

,

,

,

[0222]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

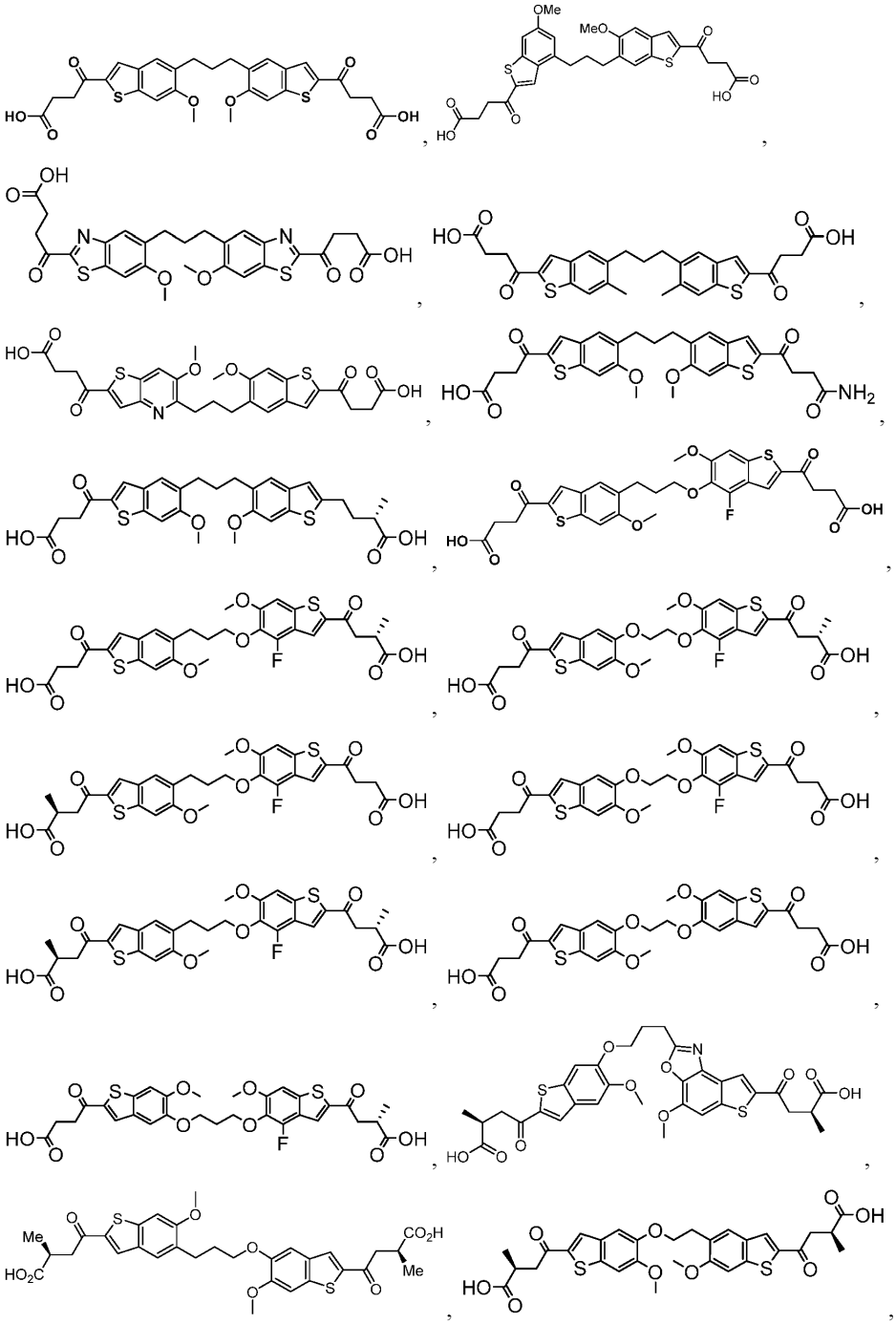
,

,

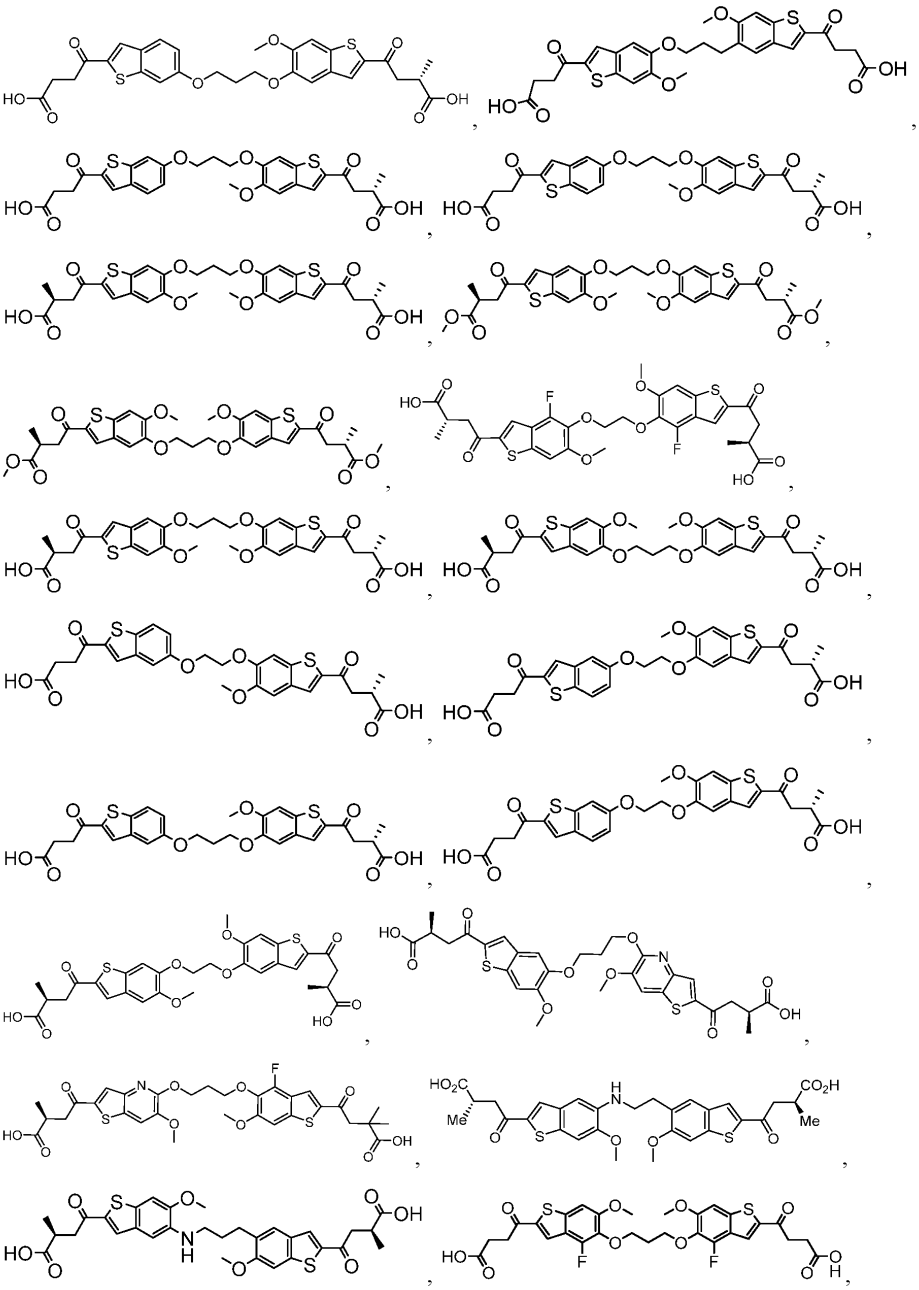
,

,

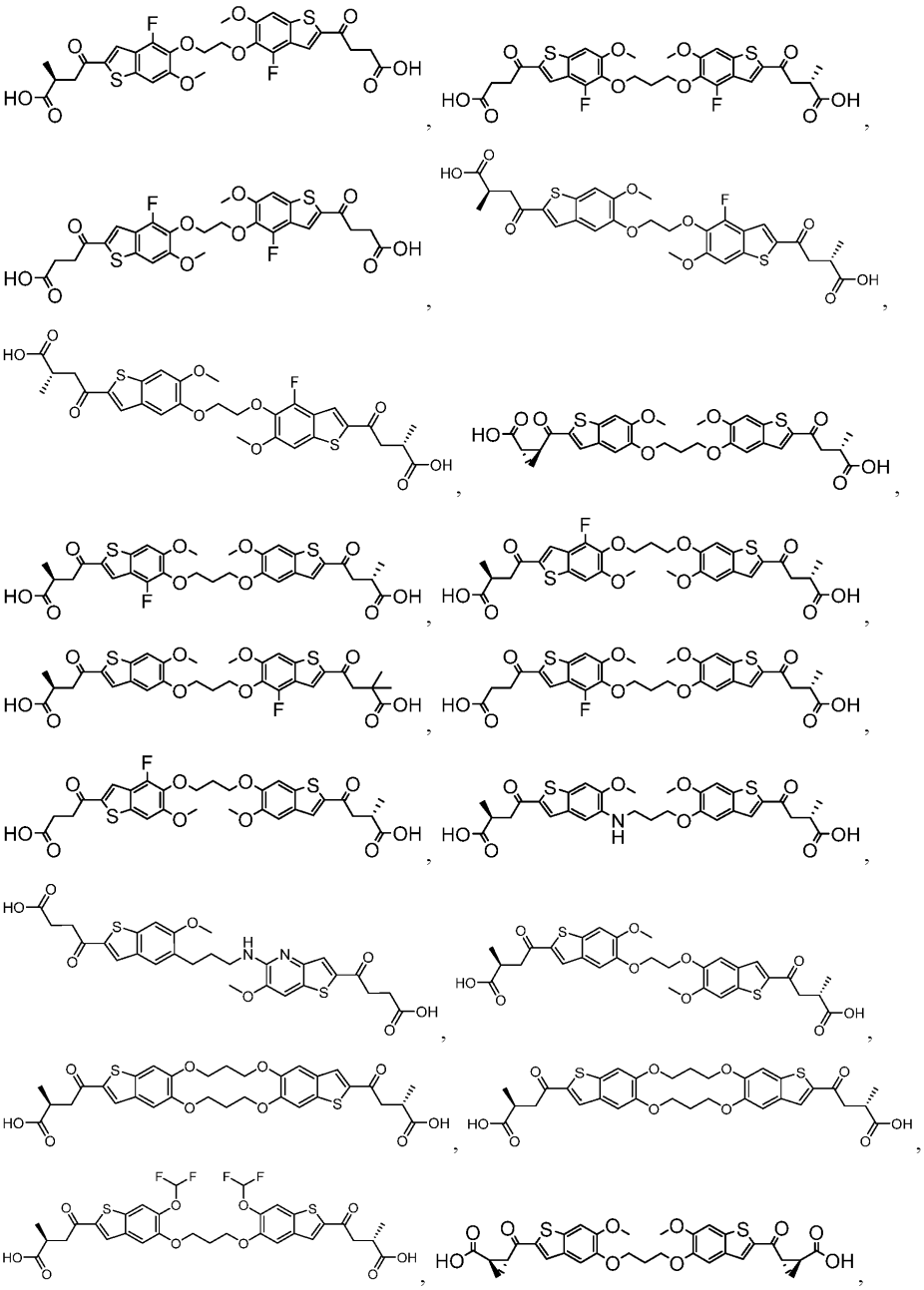
[0223]



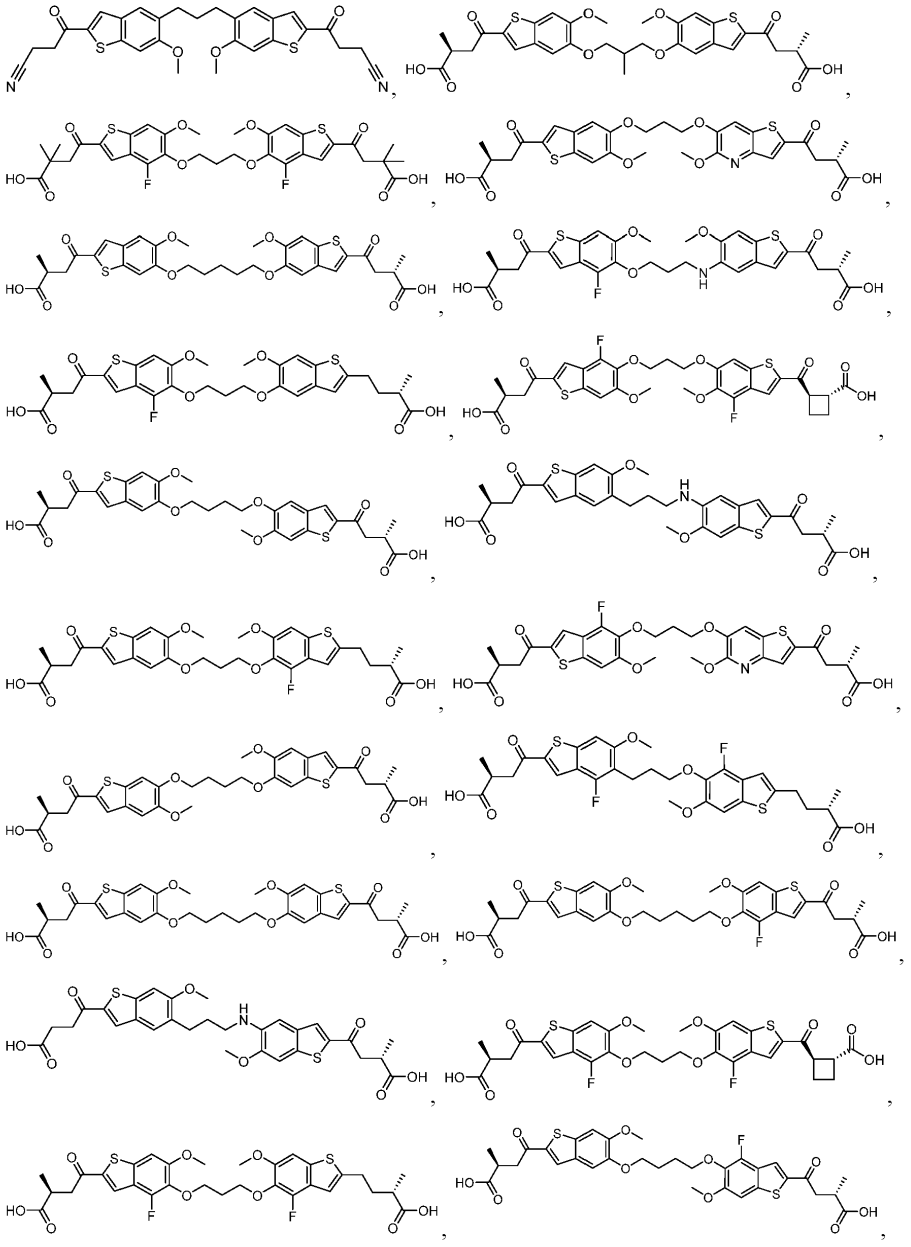
[0224]



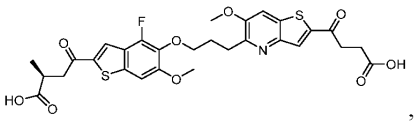
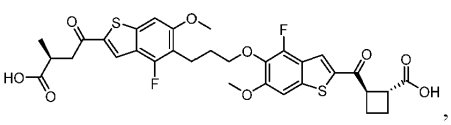
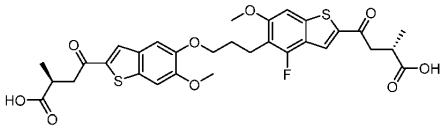
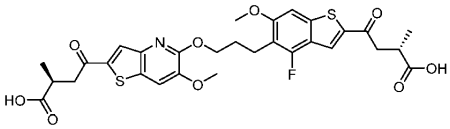
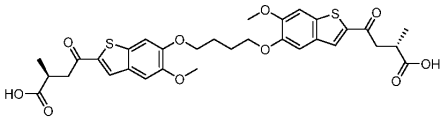
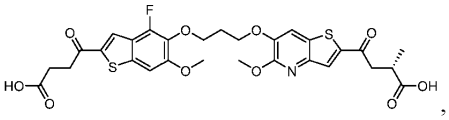
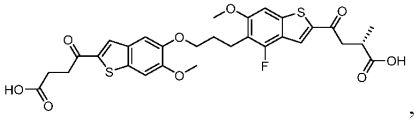
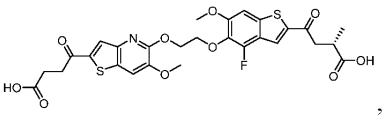
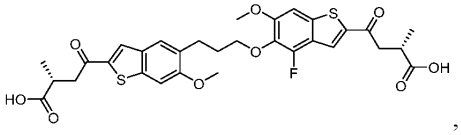
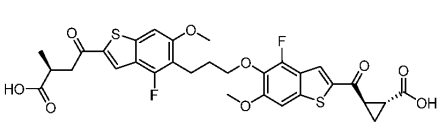
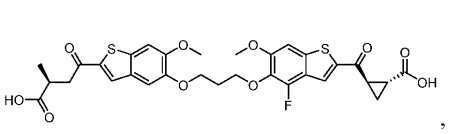
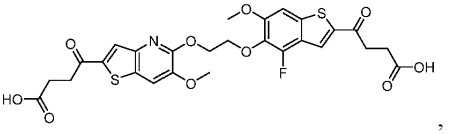
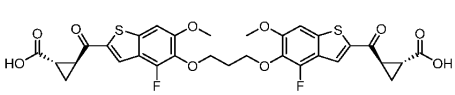
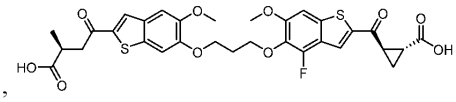
[0225]



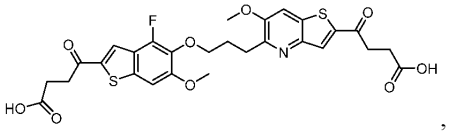
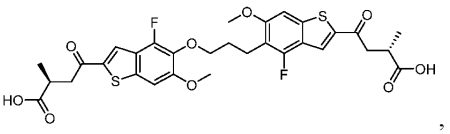
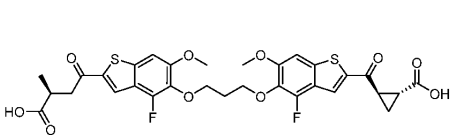
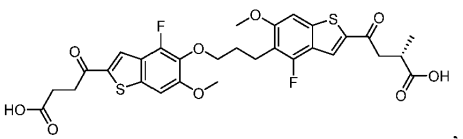
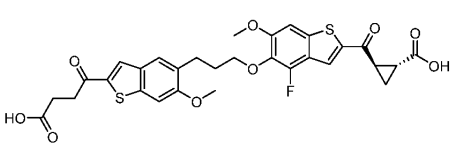
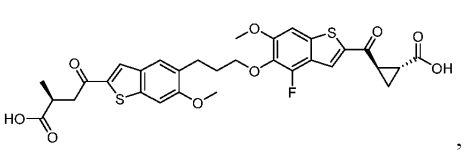
[0226]



[0227]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

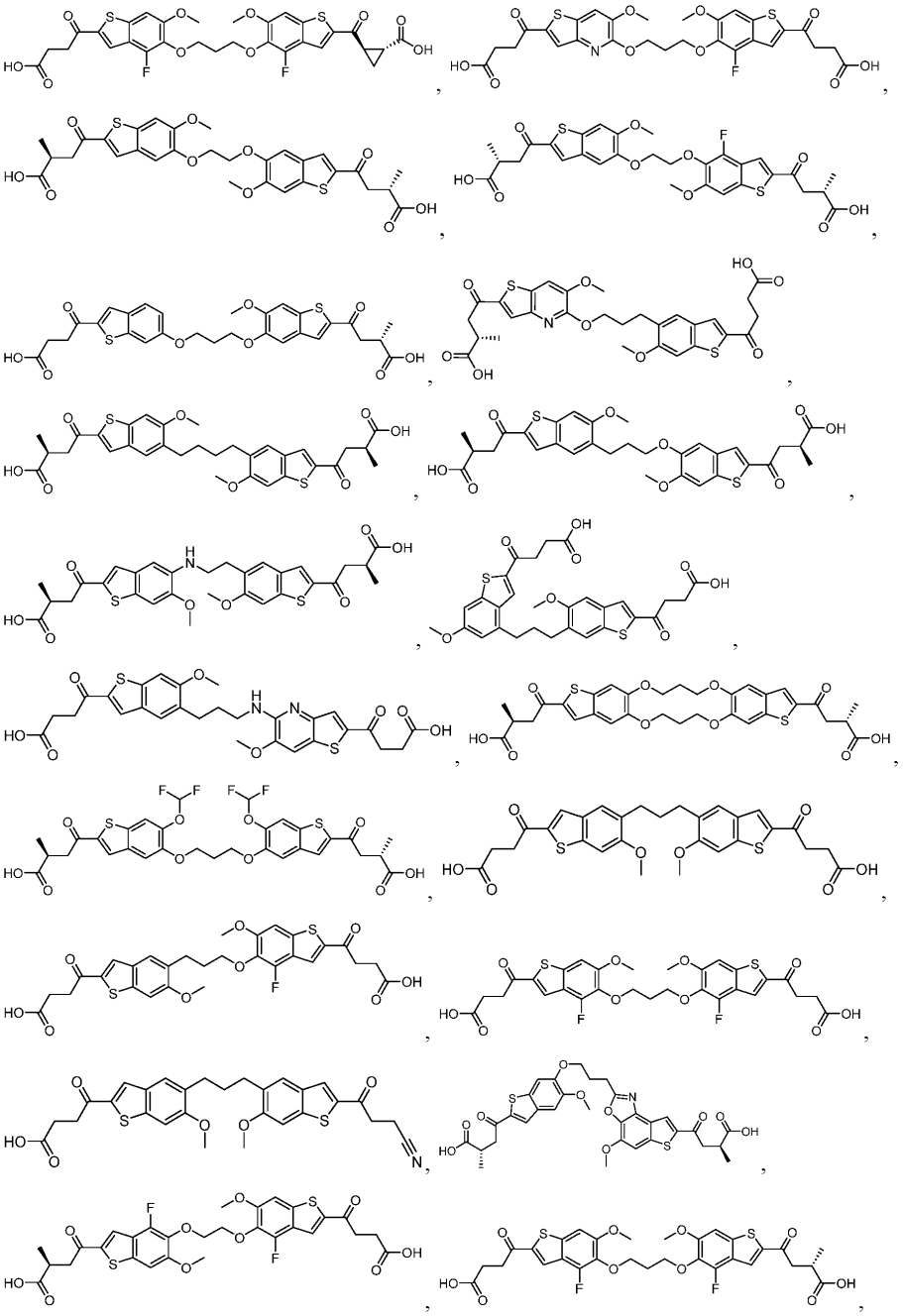
,

,

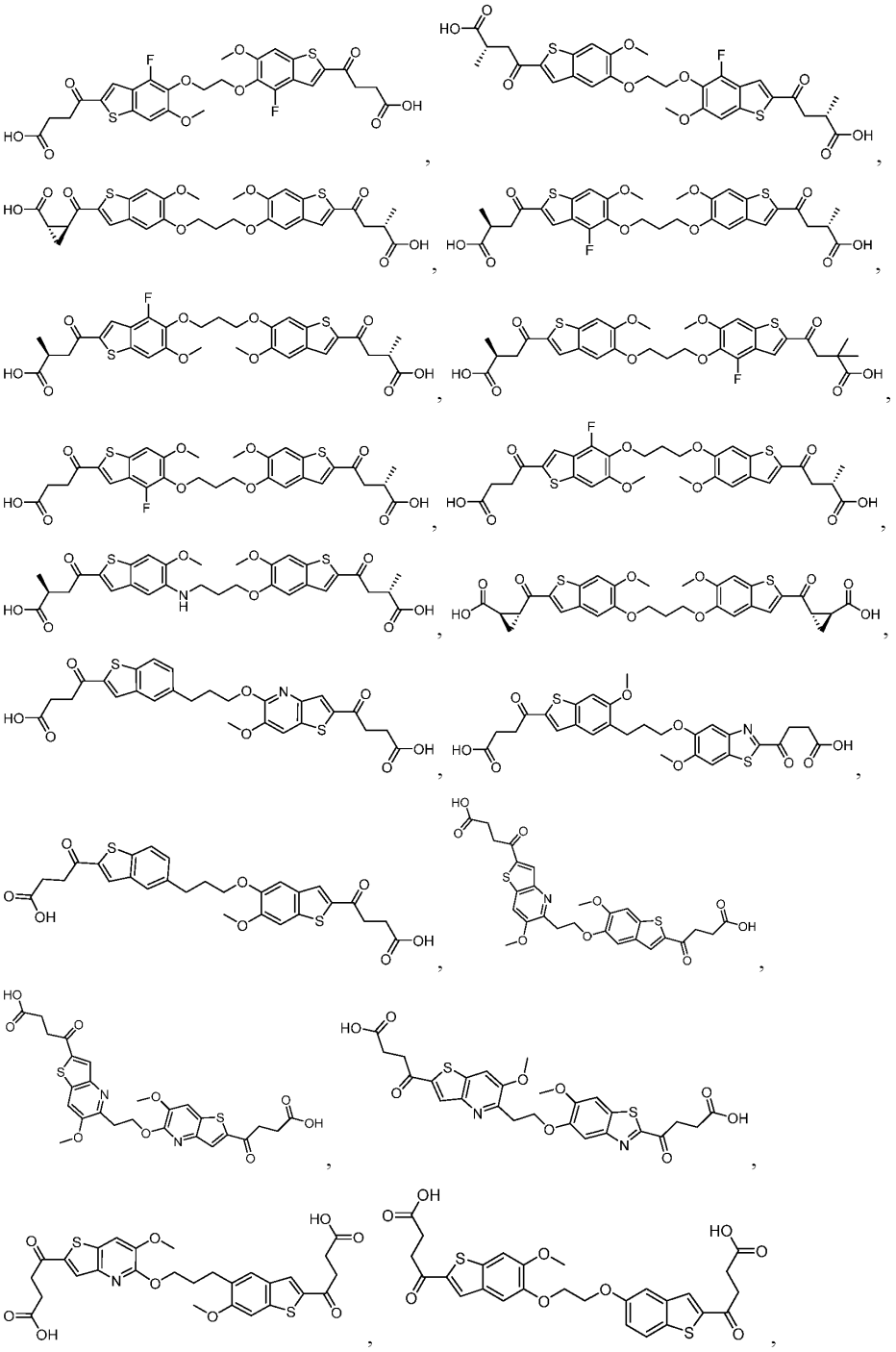
,

,

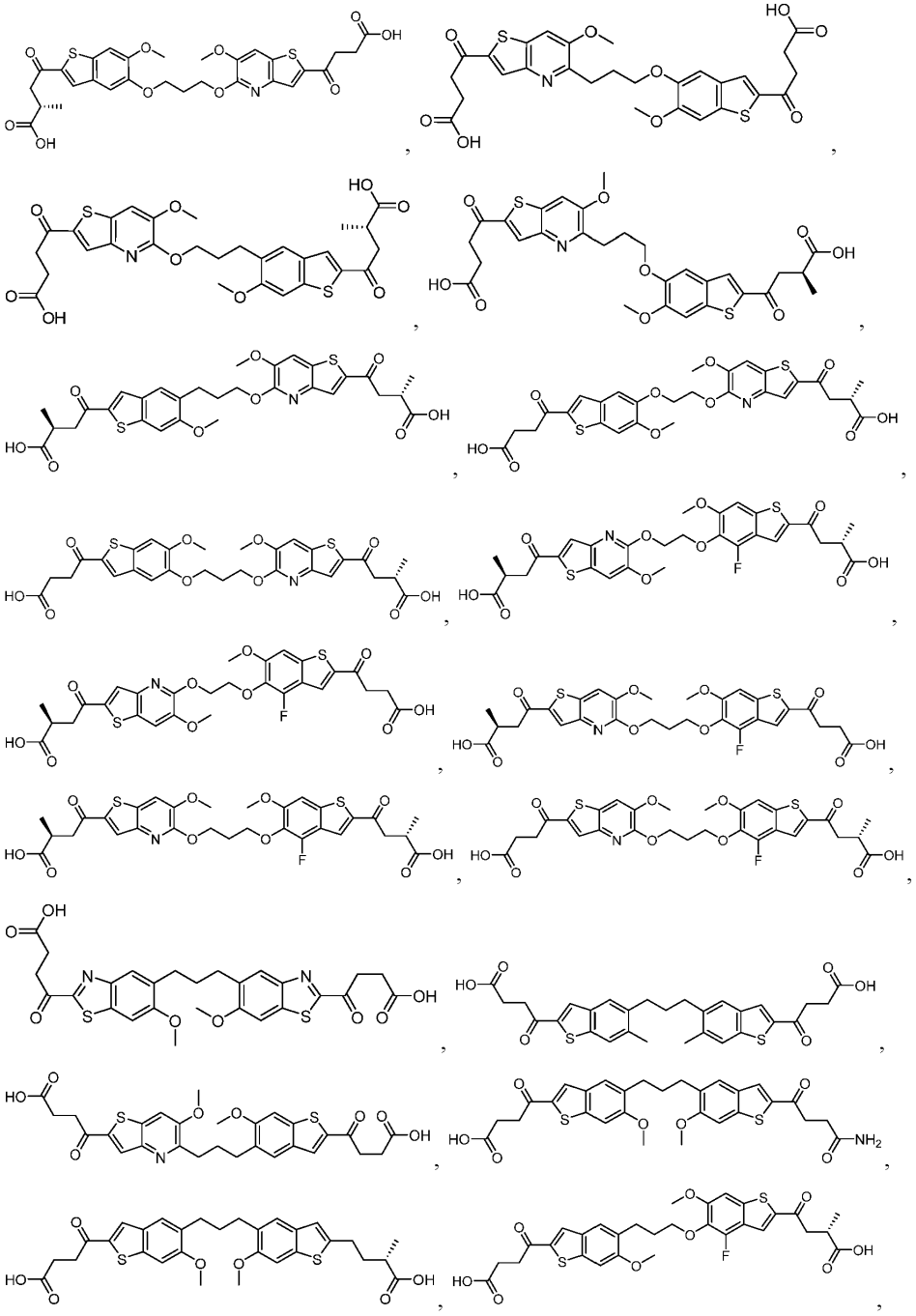
[0228]



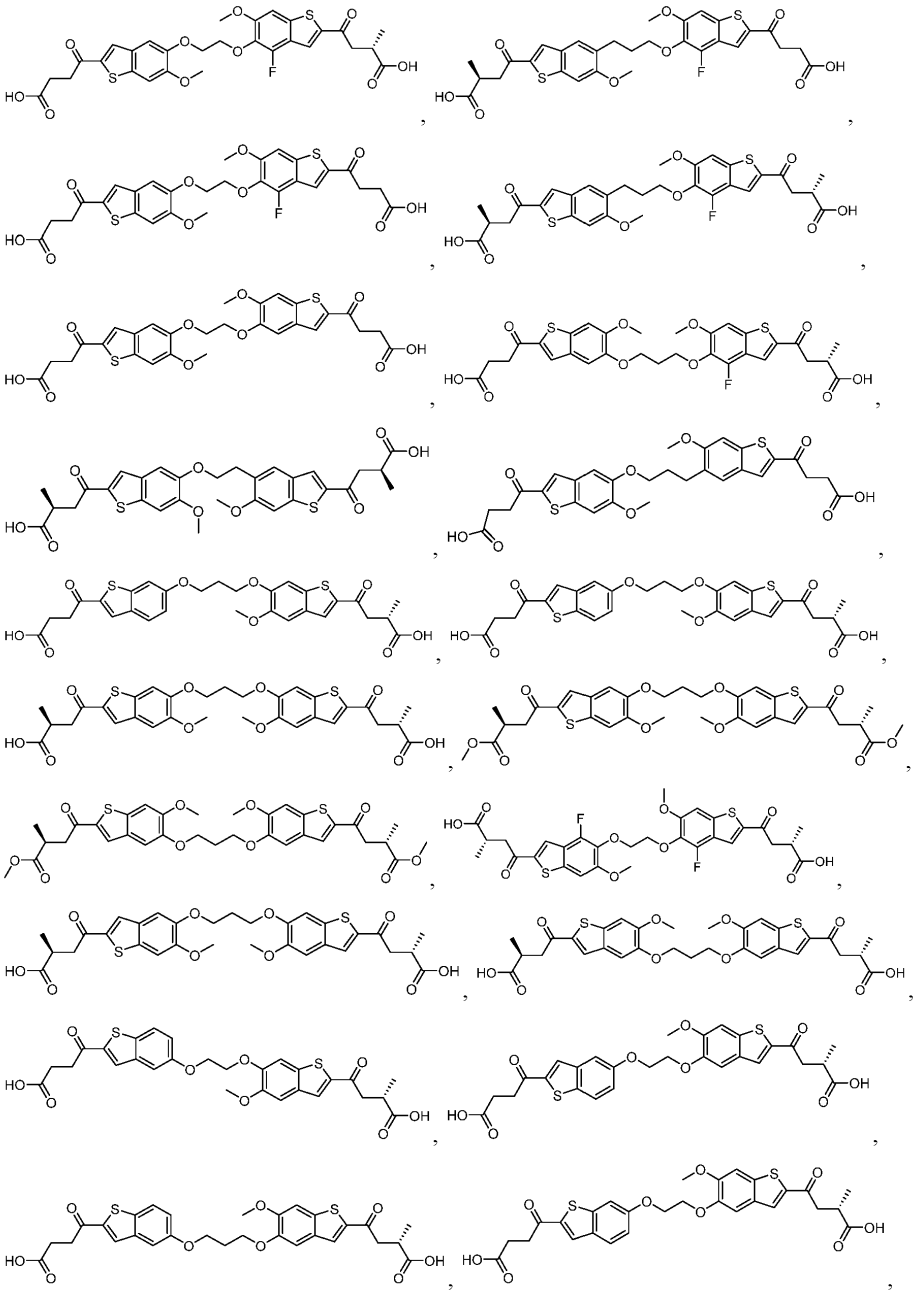
[0229]



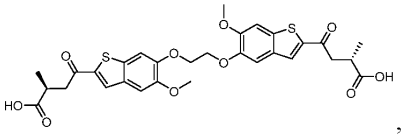
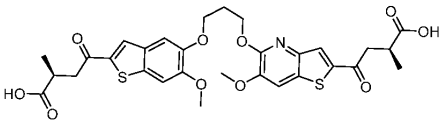
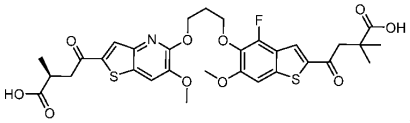
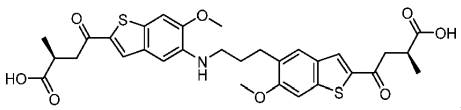
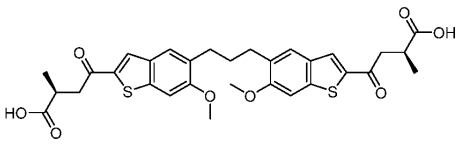
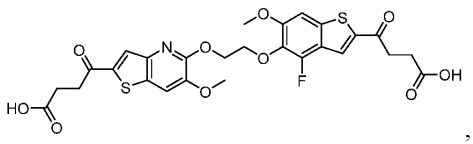
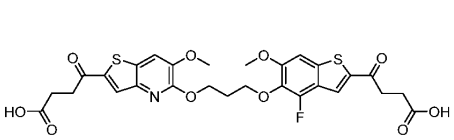
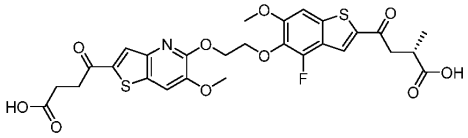
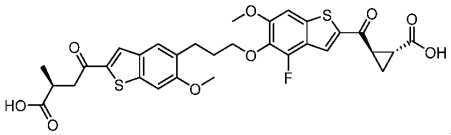
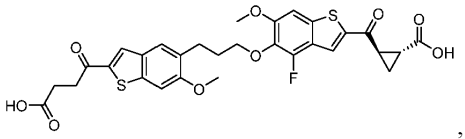
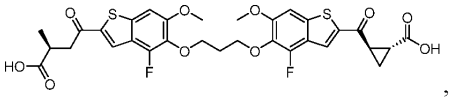
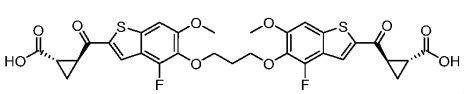
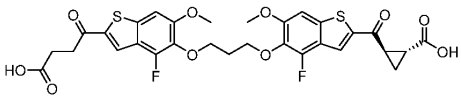
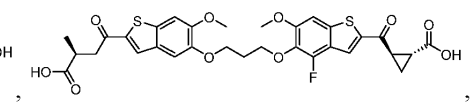
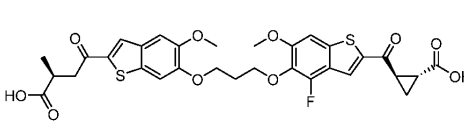
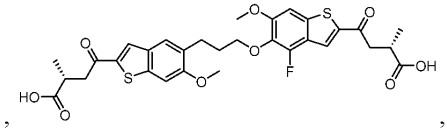
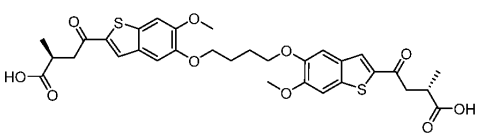
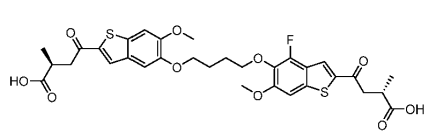
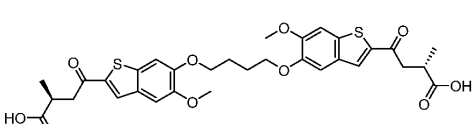
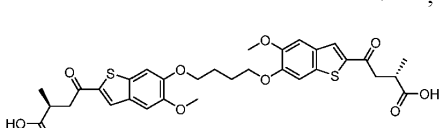
[0230]



[0231]



[0232]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

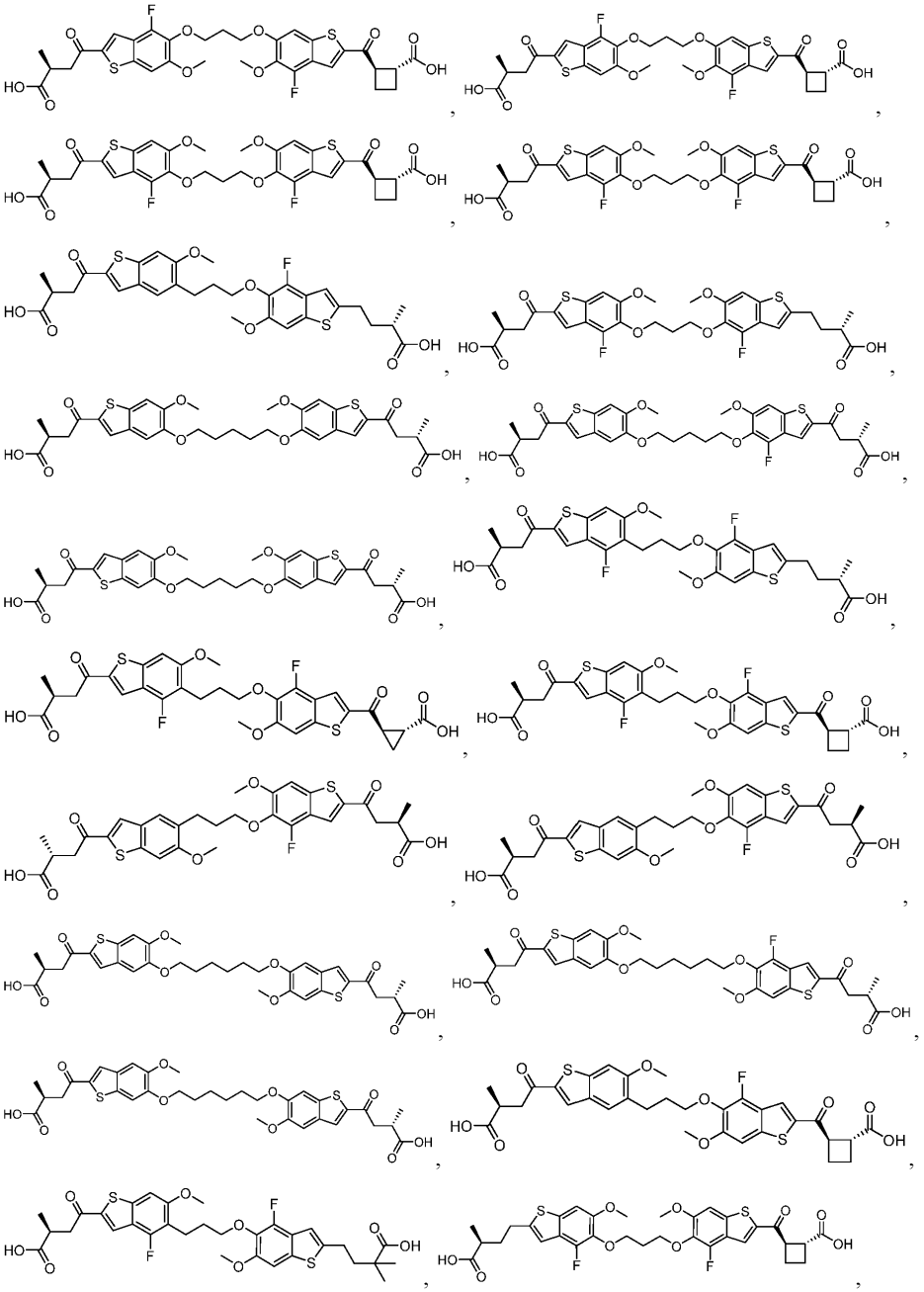
,

,

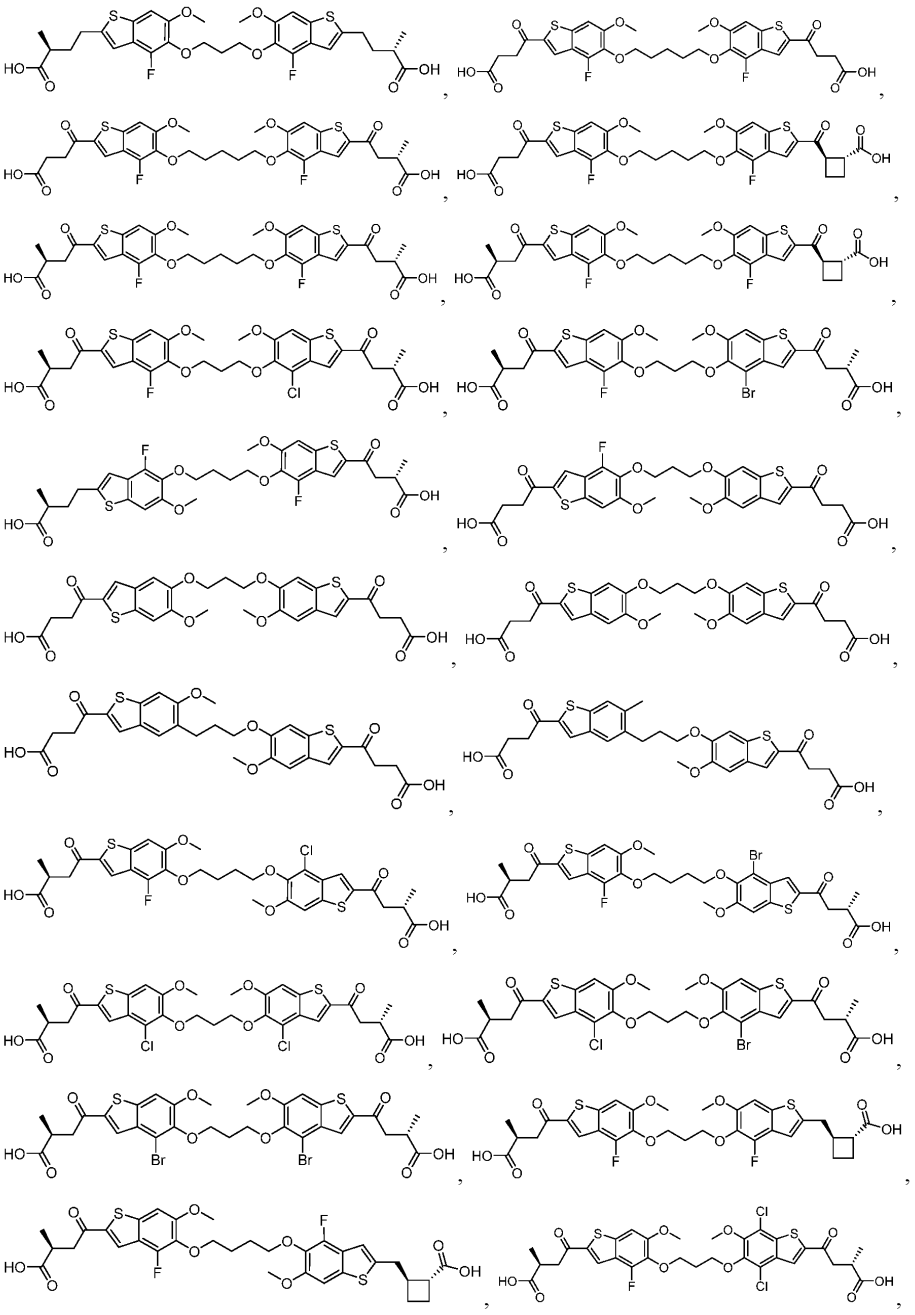
,

,

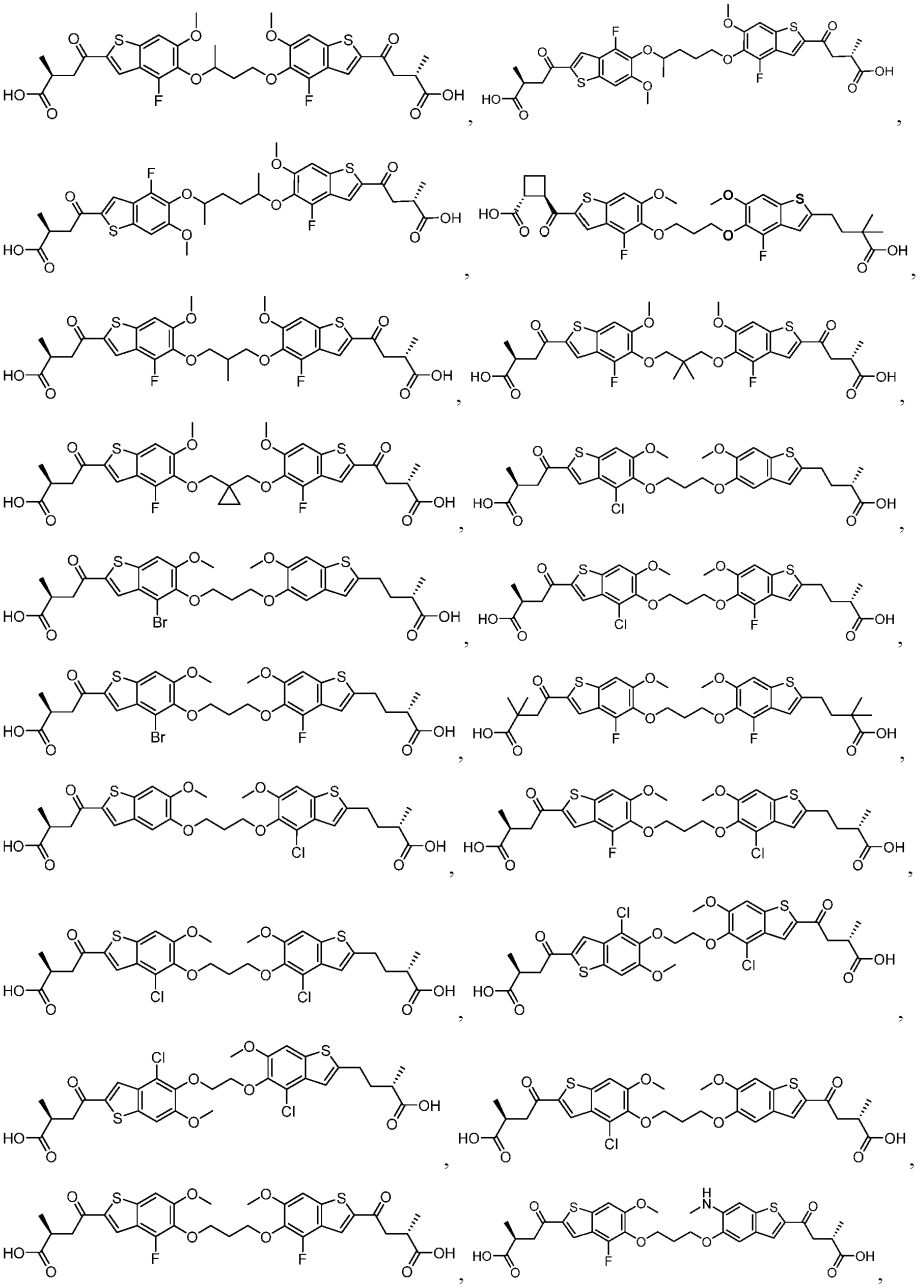
[0233]



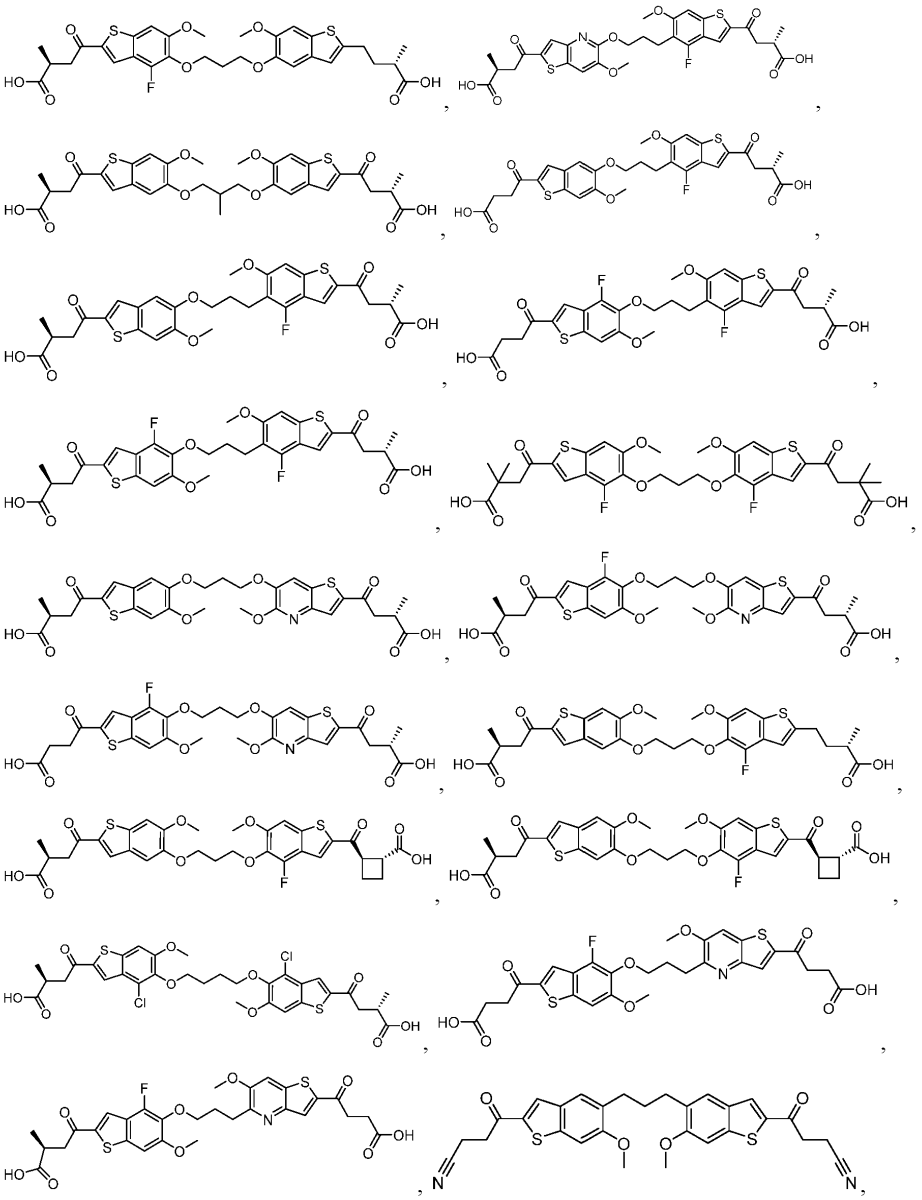
[0234]



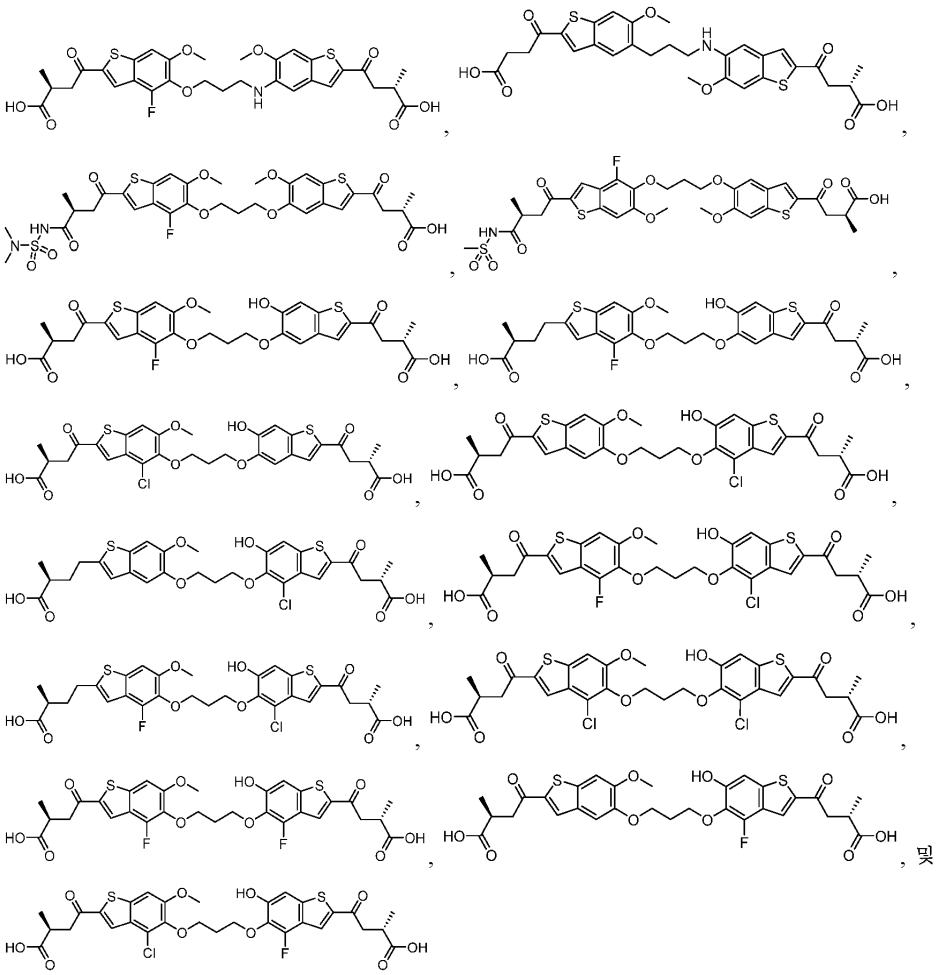
[0235]



[0236]

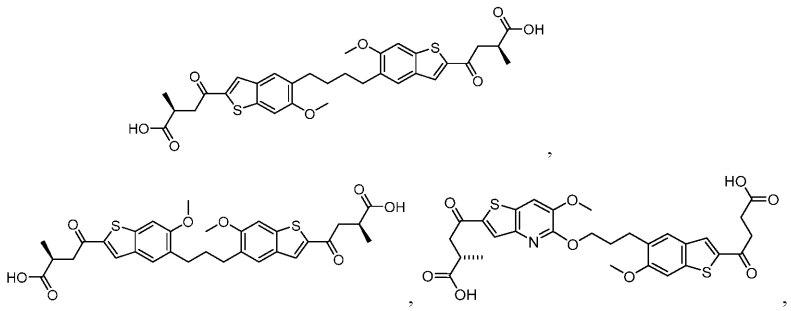


[0237]

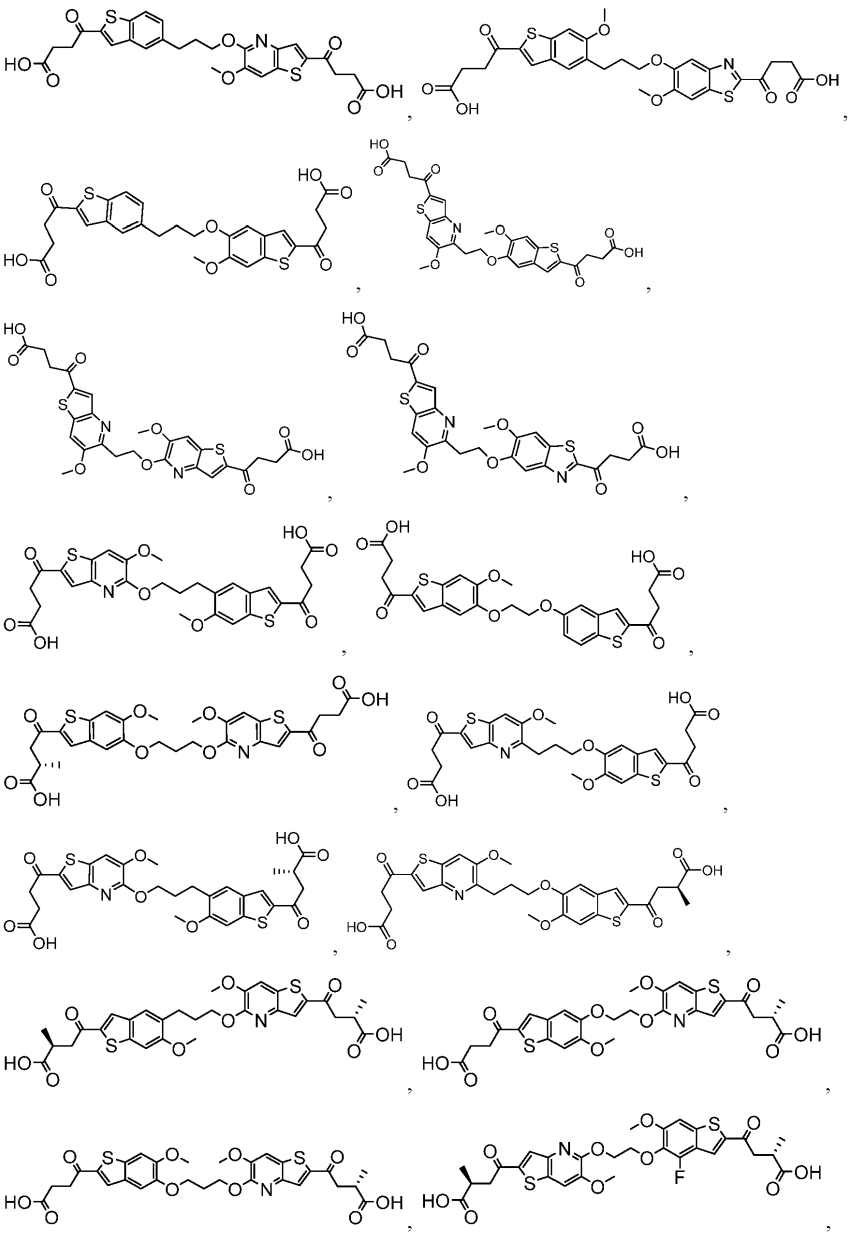


[0238] 및 .

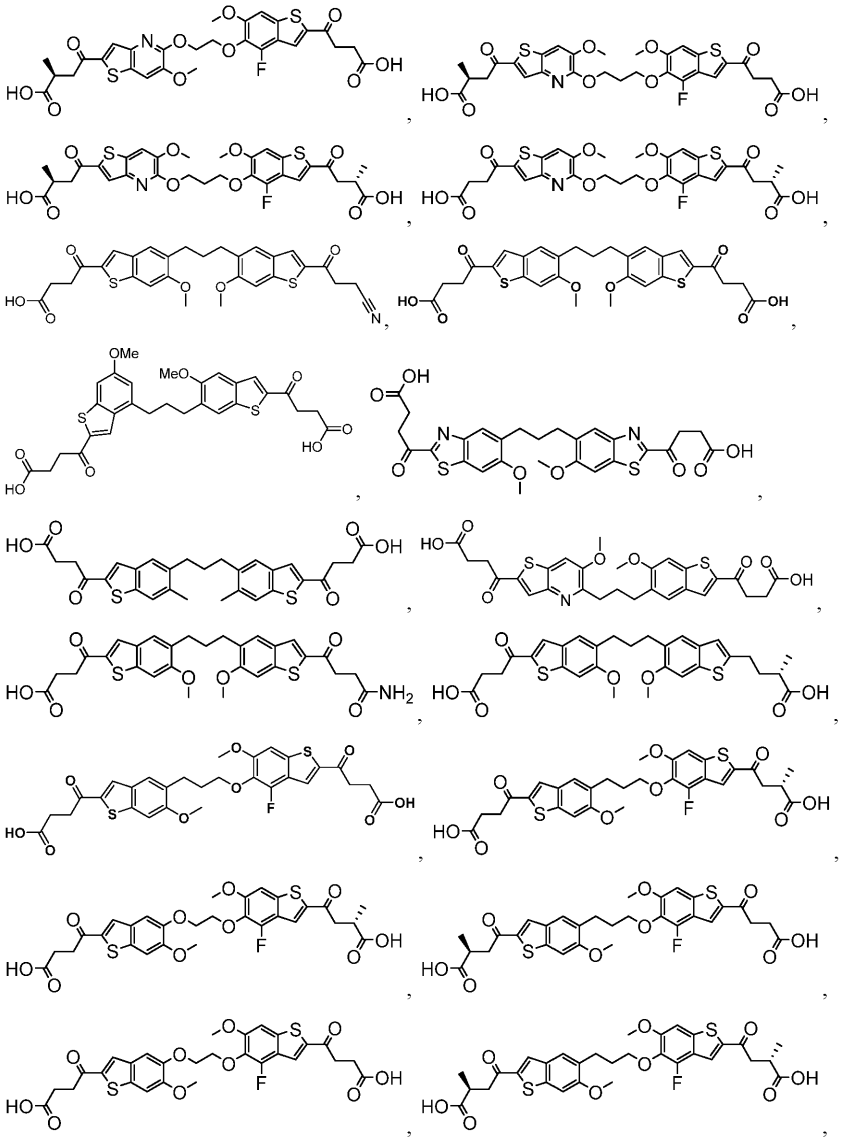
[0239] 이러한 제7 실시양태의 특정한 측면은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



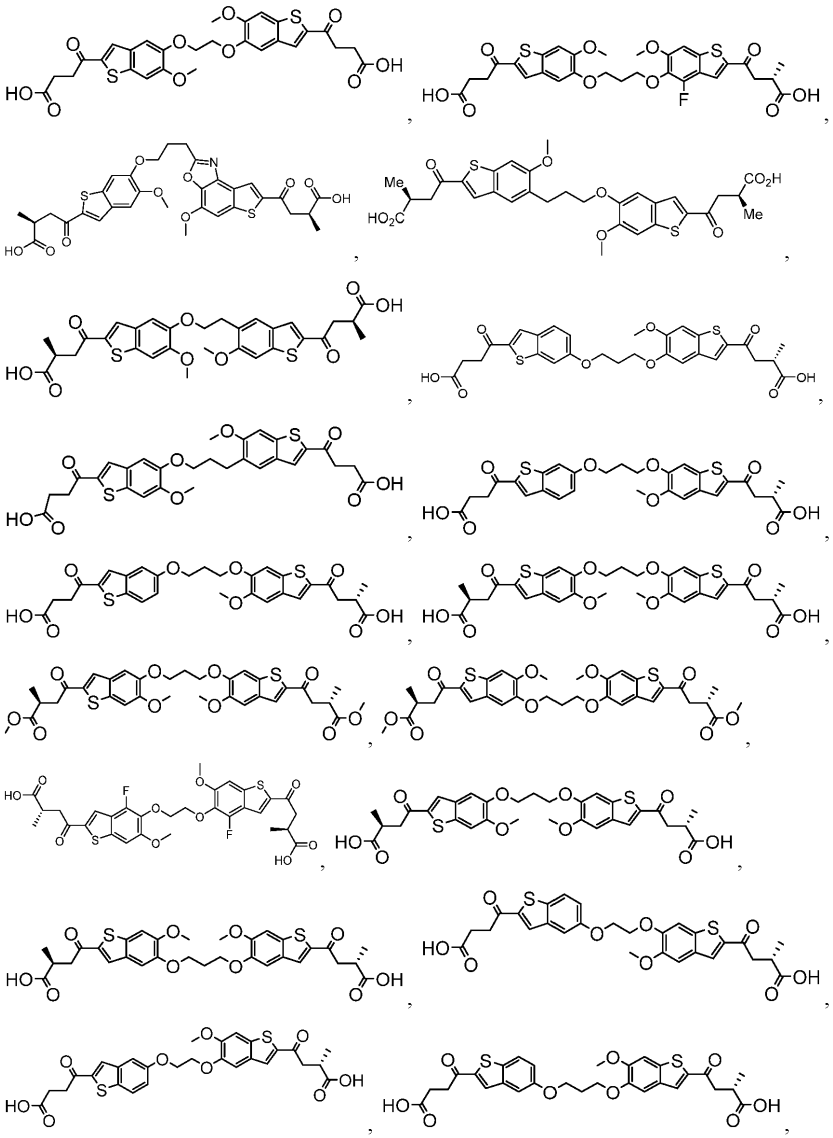
[0240] , , .



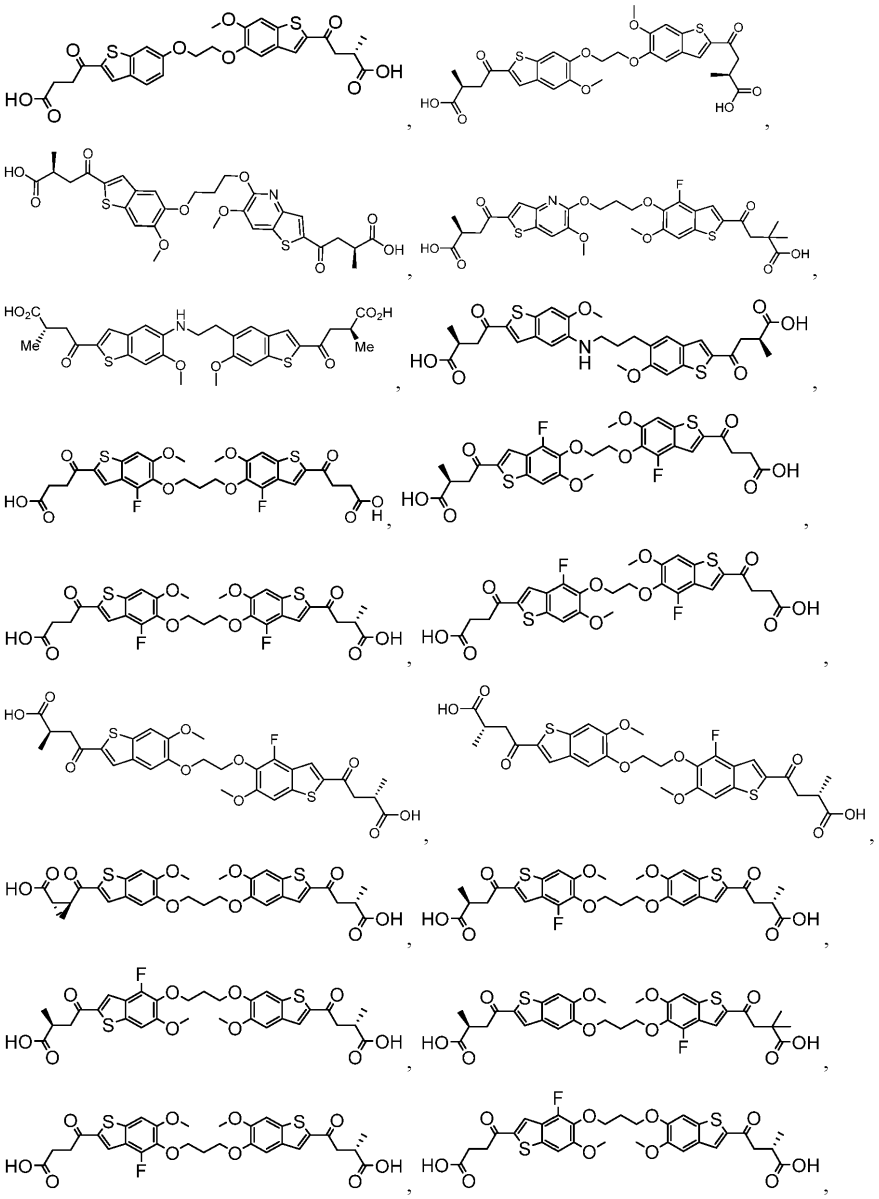
[0241]



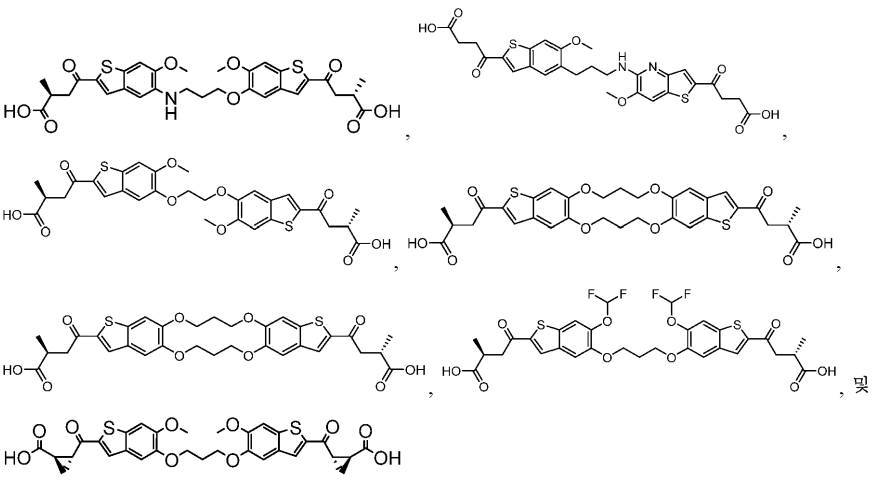
[0242]



[0243]



[0244]



[0245]

[0246] 제7 실시양태의 제1 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제7 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0247] 제7 실시양태의 제2 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제7 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는

방법에 관한 것이다.

[0248] 제7 실시양태의 제3 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제7 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0249] 제7 실시양태의 제4 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제7 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0250] 제7 실시양태의 제5 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제7 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0251] 제7 실시양태의 제6 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제7 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0252] 제7 실시양태의 제7 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제7 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제7 실시양태의 이러한 제7 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0253] 제7 실시양태의 제8 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제7 실시양태에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제7 실시양태의 이러한 제8 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0254] 제8 실시양태는 하기 제시된 실시예 1 내지 190에 도시된 예시적인 종으로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0255] 제8 실시양태의 제1 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제8 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0256] 제8 실시양태의 제2 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제8 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0257] 제8 실시양태의 제3 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제8 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0258] 제8 실시양태의 제4 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제8 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0259] 제8 실시양태의 제5 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제8 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0260] 제8 실시양태의 제6 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제8 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법에 관한 것이다.

[0261] 제8 실시양태의 제7 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제8 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제8 실시양태의 이러한 제7 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0262] 제8 실시양태의 제8 측면은 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 제8 실시양태에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 제8 실시양태의 이러한 제8 측면의 경우에서, 세포 증식 장애는 암이다.

[0263] 본 개시내용의 다른 실시양태는 하기를 포함한다:

[0264] (a) 유효량의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

[0265] (b) STING 효능제 화합물, 항바이러스 화합물, 항원, 아주반트, CTLA-4 및 PD-1 경로 길항제 및 다른 면역조정제, 지질, 리포솜, 펩티드, 항암제 및 화학요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제를 추가로 포함하는, (a)의 제약 조성물.

[0266] (c) (i) 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 (ii) STING 효능제 화합물, 항바이러스 화합물, 항원, 아주반트, CTLA-4 및 PD-1 경로 길항제 및 다른 면역조정제, 지질, 리포솜, 펩티드, 항암제 및 화학요법제로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성제의 제약 조합물이며; 여기서 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 활성제는 각각, 조합물이 환자에서 면역 반응을 유도하는 데 효과적인 양으로 사용되는 것인 제약 조합물.

[0267] (d) 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법.

[0268] (e) 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 (a)의 조성물, (b)의 조성물 또는 (c)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하는 방법.

[0269] (f) 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법.

[0270] (g) 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 (a)의 조성물, (b)의 조성물 또는 (c)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법.

[0271] (h) 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법.

[0272] (i) 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 (a)의 조성물, (b)의 조성물 또는 (c)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하는 방법.

[0273] (j) 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

[0274] (k) (j)에 있어서, 세포 증식 장애는 암인 방법.

[0275] (l) 요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 (a)의 조성물, (b)의 조성물 또는 (c)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

[0276] (m) (l)에 있어서, 세포 증식 장애는 암인 방법.

[0277] 본 개시내용은 또한 (a) 환자에서 면역 반응을 유도하기 위한, 또는 (b) 환자에서 STING-의존성 시토카인 생산을 유도하기 위한 (i) 의약에서의, (ii) 의약으로서의, 또는 (iii) 의약의 제조에서의 용도를 위한 본 개시내용의 화합물을 포함한다. 이들 용도에서, 본 개시내용의 화합물은 임의로, STING 효능제 화합물, 항바이러스 화합물, 항원, 아주반트, CTLA-4 및 PD-1 경로 길항제 및 다른 면역조정제, 지질, 리포솜, 펩티드, 항암제 및 화학요법제로부터 선택되는 1종 이상의 활성제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0278] 본 개시내용의 추가의 실시양태는 상기 (a) 내지 (m)에 제시된 제약 조성물, 조합물 및 방법, 및 상기 단락에 제시된 용도를 포함하며, 여기서 그에 사용되는 본 개시내용의 화합물은 상기 기재된 화합물의 실시양태, 측면, 경우, 하위경우 또는 특색 중 하나의 화합물이다. 모든 이들 실시양태에서, 화합물은 임의로 제약상 허용되는 염 형태로 적절하게 사용될 수 있다.

[0279] 상기 제공된 화합물의 실시양태에서, 각각의 실시양태는 하나 이상의 다른 실시양태와 조합될 수 있으며, 이러한 조합은 안정한 화합물을 제공하고 실시양태의 기재와 일치하는 정도의 것임을 이해하여야 한다. 상기 (a) 내지 (m)으로서 제공된 조성물 및 방법의 실시양태가, 실시양태의 조합으로부터 유도되는 실시양태를 포함하여 화합물의 모든 실시양태를 포함하는 것으로 해석된다는 것을 이해하여야 한다.

[0280] 본원에 사용된 용어 "대상체" (대안적으로 "환자")는 치료, 관찰, 또는 실험의 대상인 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 수컷 또는 암컷일 수 있다. 포유동물은 인간, 소과 (예를 들어, 소), 돼지과 (예를 들어, 돼지), 양과 (예를 들어, 양), 염소과 (예를 들어, 염소), 말과 (예를 들어, 말), 개과 (예를 들어, 집개), 고양이과 (예를 들어, 집고양이), 토끼목 (토끼), 설치류 (예를 들어, 래트 또는 마우스), 아메리카 너구리속 (예를 들어, 라쿤)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0281] 본원에 사용된 용어 "면역 반응"은 하기 중 임의의 하나 이상에 관한 것이다: 특이적 면역 반응, 비-특이적 면역 반응, 특이적 및 비-특이적 반응 둘 다, 선천성 반응, 1차 면역 반응, 적응 면역, 2차 면역 반응, 기억 면역 반응, 면역 세포 활성화, 면역 세포 증식, 면역 세포 분화, 및 시토카인 발현. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염은 항바이러스 화합물, 1종 이상의 미리 결정된 항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 의도되는 백신, 아주반트, CTLA-4 및 PD-1 경로 길항제 및 다른 면역조정제, 지질, 리포솜, 펩티드, 항암제 및 화학요법제 등을 포함한 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염은 항바이러스 화합물, 1종 이상의 미리 결정된 항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 의도되는 백신, 아주반트, CTLA-4 및 PD-1 경로 길항제 및 다른 면역조정제, 지질, 리포솜, 펩티드, 항암제 및 화학요법제 등을 포함한 1종 이상의 추가의 조성물과 함께 투여된다.

[0282] 화합물

[0283] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖는 1가 직쇄 또는 분지쇄, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{1-6} 알킬" (또는 "C_1-C_6 알킬")은 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸, n- 및 이소-프로필, 에틸, 및 메틸 중 임의의 것을 지칭한다. 또 다른 예로서, "C_{1-4} 알킬"은 n-, 이소-, sec- 및 tert-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸, 및 메틸을 지칭한다.

[0284] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖는 2가 직쇄, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0285] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖고 1개 이상의 이중 결합을 포함하는 1가 직쇄 또는 분지쇄, 불포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0286] 본원에 사용된 용어 "알케닐렌"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖고 1개 이상의 이중 결합을 포함하는 2가 직쇄, 불포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0287] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖고 1개 이상의 삼중 결합을 포함하는 1가 직쇄 또는 분지쇄, 불포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0288] 본원에 사용된 용어 "알키닐렌"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖고 1개 이상의 삼중 결합을 포함하는 2가 직쇄, 불포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0289] 본원에 사용된 용어 "할로겐" (또는 "할로")은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘 (대안적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도 또는 F, Cl, Br, 및 I로 지칭됨)을 지칭한다.

[0290] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 수소 원자 중 1개 이상이 할로겐으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{1-6} 할로알킬" (또는 "C_1-C_6 할로알킬")은 1개 이상의 할로겐 치환기를 갖는 상기 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_6 선형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 용어 "플루오로알킬"은 할로겐 치환기가 플루오로로 제한된 것을 제외하고 유사한 의미를 갖는다. 적합한 플루오로알킬은 일련의 $(CH_2)_{0-4}CF_3$ (즉 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로-n-프로필 등)을 포함한다.

[0291] 본원에 사용된 용어 "할로알킬렌"은, 상기 할로알킬 기에서 정의된 바와 같이, 수소 원자 중 1개 이상이 할로겐

으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 기를 지칭한다.

[0292] 본원에 사용된 용어 "할로알케닐"은 수소 원자 중 1개 이상이 할로겐으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다.

[0293] 본원에 사용된 용어 "할로알케닐렌"은 수소 원자 중 1개 이상이 할로겐으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 기를 지칭한다

[0294] 본원에 사용된 용어 "할로알키닐"은 수소 원자 중 1개 이상이 할로겐으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알키닐 기를 지칭한다.

[0295] 본원에 사용된 용어 "할로알키닐렌"은 수소 원자 중 1개 이상이 할로겐으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알키닐렌 기를 지칭한다.

[0296] 본원에 사용된 바와 같은, 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 단독으로 또는 조합하여, 옥시 연결 원자에 연결된 알킬 기를 포함한다. 용어 "알콕시"는 또한 알킬 에테르 기를 포함하며, 여기서 용어 "알킬"은 상기 정의되어 있고, "에테르"는 알킬 기 사이에 산소 원자를 갖는 2개의 알킬 기를 의미한다. 적합한 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 메톡시메탄 (또한 "디메틸 에테르"로도 지칭됨) 및 메톡시에탄 (또한 "에틸 메틸 에테르"로도 지칭됨)을 포함한다.

[0297] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 1개의 고리를 함유하는 포화 탄화수소를 지칭한다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.

[0298] 본원에 사용된 바와 같은, 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 포화 또는 불포화이고, 탄소 원자 및 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3- 내지 6-원 모노시클릭을 나타낸다. 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조의 생성을 유발하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 용어는 헤테로아릴 모이어티를 포함한다. 이러한 헤테로시클릭 요소의 예는 아제피닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 디히드로벤조푸릴, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조티오피라닐, 디히드로벤조티오피라닐 술폰, 1,3-디옥솔라닐, 푸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피리딜, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티에노푸릴, 티에노티에닐, 트리아졸릴 및 티에닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0299] 본원에 사용된 용어 "융합된 고리"는 직쇄형 또는 분지형 알칸에서의 개별 원자 상의 치환기에 의해 형성된 시클릭 기, 또는 또 다른 고리에서의 개별 원자 상의 치환기에 의해 형성된 시클릭 기를 지칭한다.

[0300] 본원에 사용된 용어 "스피로사이클" 또는 "스피로시클릭 고리"는 단일 원자 상의 치환기에 의해 형성된 펜던트 시클릭 기를 지칭한다.

[0301] 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 본원에 인용된 모든 범위는 포괄적이며, 즉 범위는 그 범위의 상한치 및 하한치에 대한 값뿐만 아니라 그 사이의 모든 값을 포함한다. 예로서, 본원에 기재된 온도 범위, 백분율, 등가 범위 등은 그 범위의 상한치 및 하한치 및 그 사이의 연속된 임의의 값을 포함한다. 본원에 제공된 수치 및 용어 "약"의 사용은 ± 1%, ± 2%, ±3%, ± 4%, ± 5%, ± 10%, ± 15%, 및 ± 20%의 변동 및 그의 수치상 등가를 포함할 수 있다.

[0302] 본원에 사용된 용어 "하나 이상"의 항목은 목록으로부터 선택되는 단일 항목뿐만 아니라 목록으로부터 선택되는 2종 이상의 항목의 혼합물을 포함한다.

[0303] 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 및 상기의 제약상 허용되는 염에서, 원자는 그의 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 원자 중 1개 이상은 동일한 원자 번호를 갖지만 원자 질량 또는 질량수가 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 특정한 동위원소로 인공적으로 농축될 수 있다. 본 개시내용은 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 및 상기의 제약상 허용되는 염의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소

(H)의 상이한 동위원소 형태는 경수소 (^{1}H), 중수소 (^{2}H) 및 삼중수소 (^{3}H)를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소의 풍부화는 특정의 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특징화를 위한 표준으로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 동위원소-농축된 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 및 상기의 제약상 허용되는 염은 과도한 실험 없이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 적절한 동위원소-농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 제조될 수 있다.

[0304] 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 및 상기의 제약상 허용되는 염의 특정한 실시양태에서, 화합물은 중수소로 동위원소 농축될 수 있다. 이들 실시양태의 측면에서, R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{6}, R^{8}, 및 R^{9} 중 1개 이상은 중수소를 포함할 수 있다.

[0305] 본원에 제공된 바와 같은 구체적 화합물의 구조 화학식 및 구조에 제시된 바와 같이, 키랄 중심에서의 직선은 (R) 및 (S) 입체이성질체 둘 다 및 그의 혼합물을 포함한다. 또한, 달리 명시되지 않는 한 (예를 들어, 100% 정제된 화합물), 위치에서의 특정한 입체화학에 대한 언급은 지정된 입체화학을 갖는 화합물을 제공하지만, 지정된 위치에서 상이한 입체화학을 갖는 입체이성질체의 존재를 배제하지는 않는다.

[0306] 청구범위에서 구체적 입체배위 지정 없이 또는 전체 미만의 키랄 중심에 대한 이러한 지정과 함께 구체적 화합물 (즉, 종)을 언급 또는 도시한 것은 화합물의 라세미체, 라세미 혼합물, 각각의 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 각각의 개별 부분입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도되며, 여기서 이러한 형태는 1개 이상의 비대칭 중심의 존재로 인해 가능하다. 입체이성질체의 혼합물의 분리는 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염의 합성 동안 중간 단계에서 수행될 수 있거나, 또는 최종 라세미 생성물에 대해 수행할 수 있다. 절대 입체화학은, 필요한 경우에, 알려져 있는 배위의 입체생성 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로, 절대 입체화학은 진동 원편광 이색성 (VCD) 분광분석법 분석에 의해 결정될 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 이성질체, 뿐만 아니라 이러한 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체의 염, 용매화물 (수화물 포함), 및 용매화 염, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0307] 본 발명은 모든 가능한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 및 2종 이상의 입체이성질체의 모든 비의 혼합물, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 모든 비의 혼합물을 포함한다. 따라서, 거울상이성질체는, 좌선성 및 우선성 대장체 둘 다로서의 거울상이성질체적으로 순수한 형태, 라세미체 형태, 및 2종의 거울상이성질체의 모든 비의 혼합물의 형태로 본 발명의 대상이다. 시스/트랜스 이성질현상의 경우에, 본 발명은 시스 형태 및 트랜스 형태 둘 다, 뿐만 아니라 이들 형태의 모든 비의 혼합물을 포함한다. 개별 입체이성질체의 제조는, 원하는 경우에, 통상적인 방법에 의한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 결정화에 의한 혼합물의 분리에 의해, 합성을 위한 입체화학적으로 균일한 출발 물질의 사용에 의해, 또는 입체선택적 합성에 의해 수행될 수 있다. 임의로 유도체화는 입체이성질체의 분리 전에 수행될 수 있다. 입체이성질체의 혼합물의 분리는 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염의 합성 동안 중간 단계에서 수행될 수 있거나, 또는 최종 라세미 생성물에 대해 수행할 수 있다. 절대 입체화학은, 필요한 경우에, 알려져 있는 배위의 입체생성 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 이러한 라세미체, 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체의 특정한 이성질체, 염, 용매화물 (수화물 포함) 또는 용매화 염이 지정되지 않는 한, 본 발명은 모든 이러한 이성질체, 뿐만 아니라 이러한 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체의 염, 용매화물 (수화물 포함), 및 용매화 염, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0308] 용어 "화합물"은 화합물을 지칭하고, 특정 실시양태에서, 안정한 범위까지의 그의 임의의 수화물 또는 용매화물을 지칭한다. 수화물은 물과 복합체화된 화합물이고, 용매화물은 유기 용매 또는 무기 용매일 수 있는 용매와 복합체화된 화합물이다.

[0309] "안정한" 화합물은, 제조 및 단리될 수 있으며 그의 구조 및 특성이 본원에 기재된 목적 (예를 들어, 환자에게 치료적 투여)을 위한 화합물의 사용을 가능하게 하기에 충분한 기간 동안 본질적으로 변화하지 않은 채로 유지되거나 또는 유지되도록 할 수 있는 화합물이다. 본 발명의 화합물은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI에 의해 포괄되는 안정한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 제한된다.

[0310] 염

[0311] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염 형태로 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화합물이 염을 형성할 수 있는 그러한 경우를 인식할 것이다. 이러한 화합물의 예는 가능한 염을 참조하여 본원에 기재된다. 이러한 참조는 단지 예시를 위한 것이다. 환자를 치료하기 위해 제약상 허용되는 염이 화합물과 함께 사용될 수 있다. 그러나, 비-제약 염이 중간체 화합물의 제조에 유용할 수 있다.

[0312] 용어 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물과 유사한 유효성을 보유하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 (예를 들어, 그의 수용자에게 독성도 아니고 달리 유해하지도 않은) 염 (내부 염 예컨대 쯔비터이온 포함)을 지칭한다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산으로 형성된 산성 염, 뿐만 아니라 무기 및/또는 유기 염기로 형성된 염기성 염 중 임의의 것을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 매질 예컨대 염이 침전되는 매질 또는 수성 매질 중에서 소정량, 예컨대 등가량의 산 또는 염기와 반응시키고, 이어서 동결건조시킴으로써 형성될 수 있다.

[0313] 예시적인 산 부가염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트 ("메실레이트"), 나프탈렌술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트 ("토실레이트") 등을 포함한다. 적합한 염은 예를 들어 화합물의 용액과 제약상 허용되는 산 예컨대 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 또는 벤조산의 용액을 혼합함으로써 형성될 수 있는 산 부가염을 포함한다. 추가적으로, 일반적으로 염기성 제약 화합물로부터의 제약상 유용한 염의 형성에 적합한 것으로 간주되는 산은, 예를 들어 문헌 [P. Stahl et al., Camille G. (eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; and in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)]에 논의되어 있다. 이들 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0314] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염, 알칼리 토금속 염 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염, 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민) 예컨대 디시클로헥실아민, t-부틸 아민, 콜린과의 염, 및 아미노산 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 작용제, 예컨대 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 및 디부틸 술페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등으로 4급화될 수 있다. 산성 모이어티를 보유하는 화합물은 적합한 제약상 허용되는 염과 혼합되어, 예를 들어, 알칼리 금속 염 (예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염), 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염), 및 적합한 유기 리간드에 의해 형성된 염, 예컨대 4급 암모늄 염을 제공할 수 있다. 또한, 산 (-COOH) 또는 알콜기가 존재하는 경우에, 제약상 허용되는 에스테르는 화합물의 용해도 또는 가수분해 특징을 변화시키기 위해 사용될 수 있다.

[0315] 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 본 발명의 범주 내의 제약상 허용되는 염인 것으로 의도되며, 모든 산 염 및 염기 염은 본 발명의 목적에 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0316] 또한, 본 발명의 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 비제한적으로 지방족 1급, 2급, 3급 또는 시클릭 아민, 방향족 또는 헤테로아릴 아민, 피리딘 또는 이미다졸, 및 산성 모이어티, 예컨대 비제한적으로 테트라졸 또는 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에, 쯔비터이온 ("내부 염")이 형성될 수 있으며, 이는 본원에 사용된 용어 "염(들)" 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물이 동일한 화합물 내에서 음이온성 및 양이온성 중심 둘 다를 갖고 알짜 중성 전하를 갖는, 쯔비터이온 형태로 존재할 수 있다는 것이 이해된다. 이러한 쯔비터이온은 본 발명 내에 포함된다.

[0317] 화합물의 제조 방법

[0318] 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학

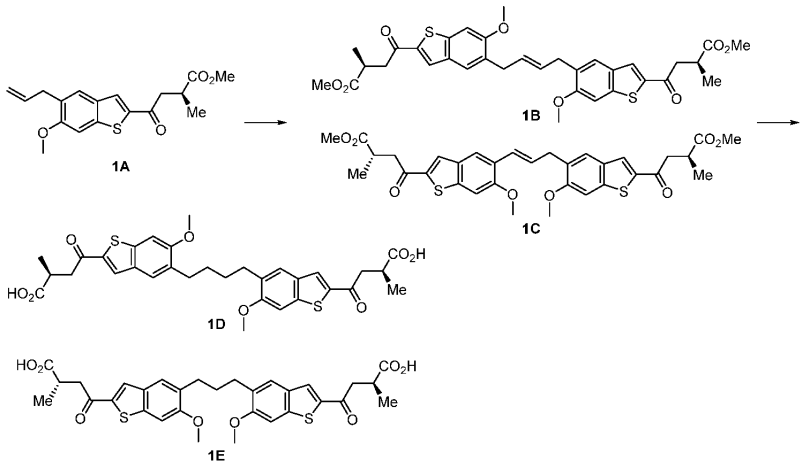
식 VI의 화합물, 및 상기의 제약상 허용되는 염을 제조하기 위한 여러 방법이 하기 반응식 및 실시예에 기재되어 있다. 출발 물질 및 중간체는 상업적 공급원으로부터 구입되거나, 공지된 절차로부터 제조되거나, 또는 달리 예시된다. 일부 경우에 반응식의 단계를 수행하는 순서는 반응을 용이하게 하거나 또는 원치 않는 반응 생성물을 회피하기 위해 달라질 수 있다.

[0319] 하기 방법 및 반응식에서, LG는 이탈기를 나타내며, 할라이드 또는 트리플레이트일 수 있다. 방법 및 반응식에 포함되는 가변기는 제공된 의미를 가지며; 예시적인 촉매는 약어 (하기)에 정의되어 있다.

[0320] 방법 1

[0321] 벤조티오펜 이량체 1D 및 1E 및 그의 제약상 허용되는 염은 여러 방식으로 제조될 수 있다. 한 방식은 반응식 1에 제시된다. 순서는 알릴-벤조티오펜 1A로 시작한다. 그럽스(Grubbs) 촉매 2G를 사용하여 교차-복분해를 수행하여 올레핀 이량체 1B 및 1C를 수득한다. 수소화 및 이어서 가수분해를 수행하여 상이한 테더 길이를 갖는 이량체 1D 및 1E를 수득한다.

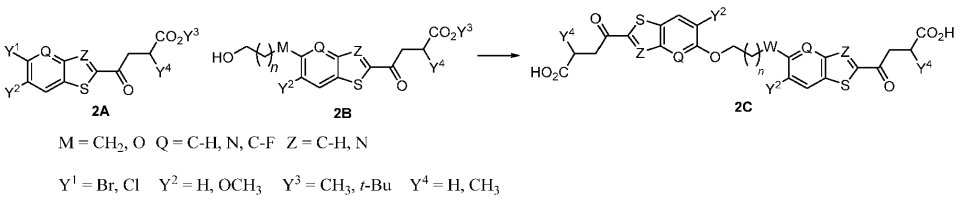
[0322] 반응식 1

[0323] 

[0324] 방법 2

[0325] 벤조티오펜 이량체 및 제약상 그의 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 2에 제시된다. 순서는 적절하게 치환된 아릴 할라이드 2A로 시작한다. RockPhos Pd G3을 사용하여 1급 알콜 함유 벤조티오펜 2B와 교차-커플링을 수행하고 이어서 가수분해를 수행하여 이량체 2C를 수득한다.

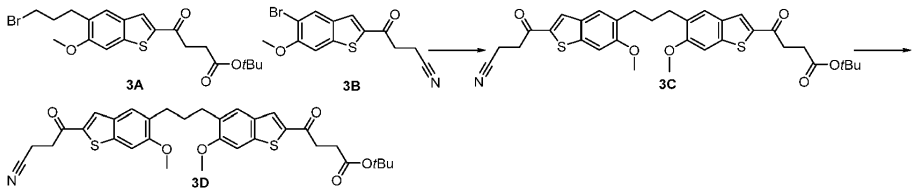
[0326] 반응식 2

[0327] 

[0328] 방법 3

[0329] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 3에 제시된다. 알킬 브로마이드 벤조티오펜 3A 및 아릴 브로마이드 3B의 교차-커플링을 수행하여 에스테르 니트릴 이량체 3C를 수득한다. 수성 수산화나트륨으로 가수분해를 수행하여 이량체 3D를 수득한다.

[0330] 반응식 3

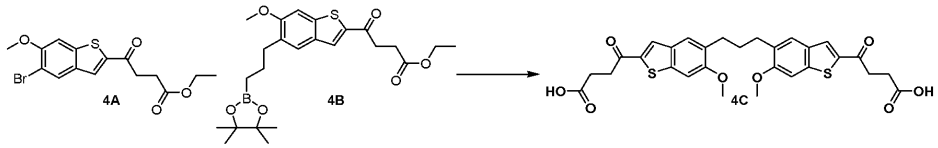


[0331]

[0332] 방법 4

[0333] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 4에 제시된다. 팔라듐 촉매의 존재 하에 아릴 브로마이드 4a와 알킬 보로네이트 에스테르 4B 사이의 알킬 스즈키(Suzuki) 반응을 수행하고 이어서 에스테르의 가수분해를 수행하여 이량체 4C를 수득한다.

[0334] 반응식 4

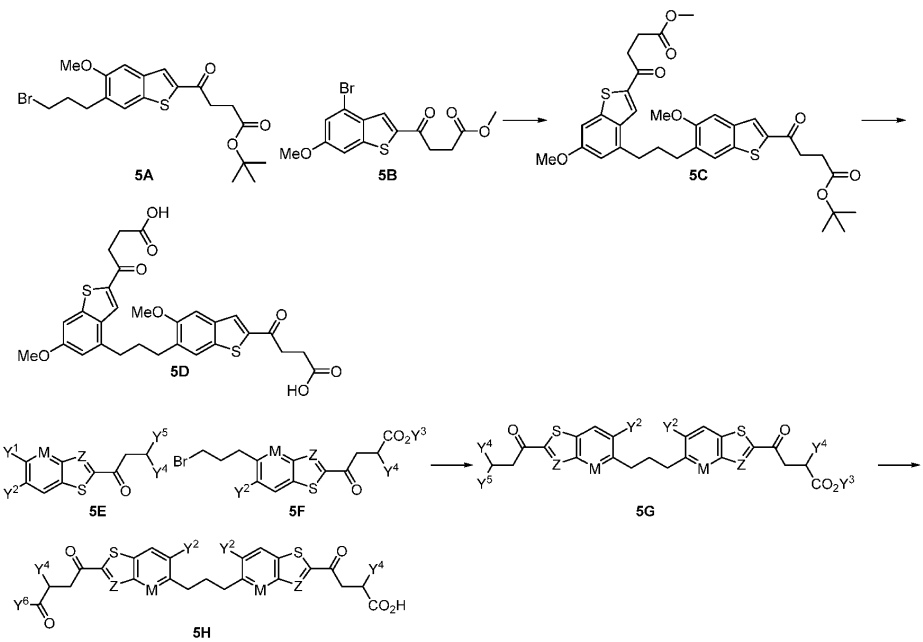


[0335]

[0336] 방법 5

[0337] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 5에 제시된다. 알킬 브로마이드 벤조티오펜 5A 및 아릴 브로마이드 5B의 교차-커플링을 수행하여 이량체 5C를 수득한다. 가수분해를 수행하여 이량체 5D를 수득한다. 유사하게, 아릴 할라이드 5E를 알킬 브로마이드 5F와 커플링시켜 중간체 5G를 수득할 수 있다. 가수분해로 산을 수득하여 5H를 수득한다.

[0338] 반응식 5



M = C-H, N Z = C-H, N Y^1 = Br, Cl Y^2 = CH_3, OCH_3
Y^3 = CH_3, *t*-Bu Y^4 = H, CH_3 Y^5 = CO_2CH_3, CO_2*t*-Bu, CN Y^6 = NH_2, OH

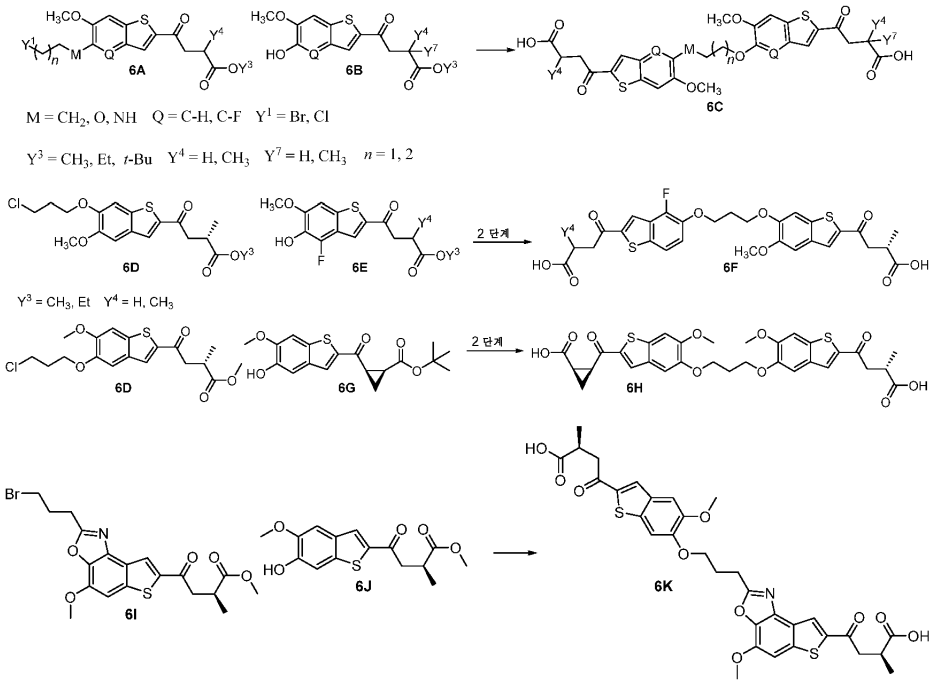
[0339]

[0340] 방법 6

[0341] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 6에 제시된다. 순서는 알킬 할라이드 6A로 시작한다. 염기성 조건 하에 할라이드를 적절하게 치환된 페놀 6B로 치환하고 이어서 가수분해를 수행하여 이량체 6C를 수득한다. 유사하게, 염기성 조건 하에 알킬 클로라이드 6D를 페놀 6E에 의해 치환하고

이산으로 전환시킨 후 6F를 수득할 수 있다. 또한 알킬 클로라이드 6D를 치환하는데 페놀 6G를 사용하고 이산으로 전환시킨 후 목적하는 6H를 수득할 수 있다. 마지막으로, 알킬 브로마이드 6I를 페놀 6J에 의해 치환하고 이산으로 전환시킨 후 6K를 수득할 수 있다.

[0342] 반응식 6



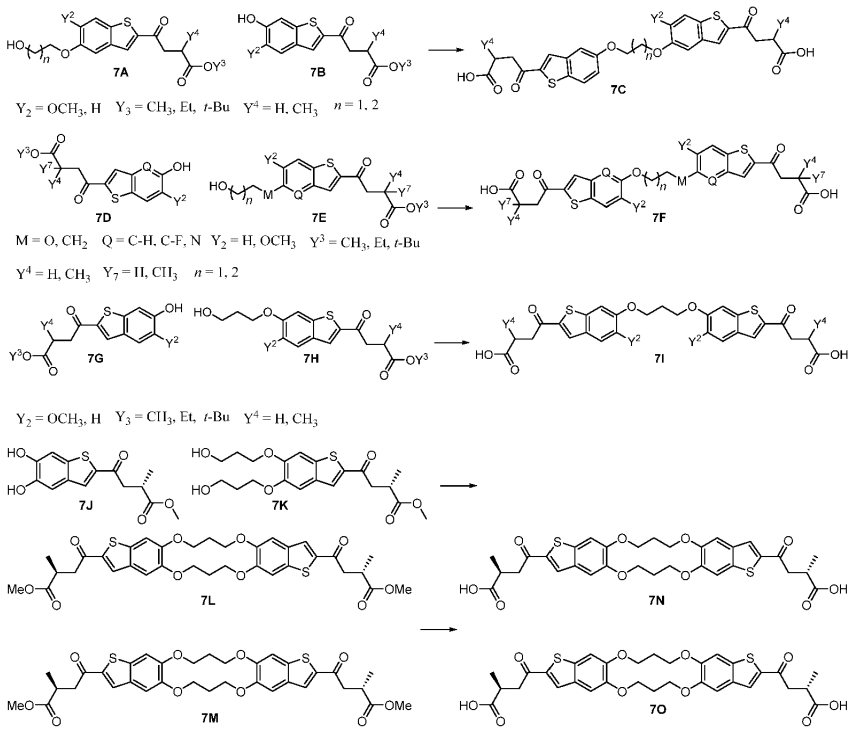
[0343]

[0344] 방법 7

[0345] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 7에 제시된다. 순서는 1급 알콜 7A 및 페놀 7B 사이의 미츠노부(Mitsunobu) 반응으로 시작하여 디에스테르의 가수분해 후 7C를 수득한다. 대안적으로, 미츠노부 조건 하에 페놀 7D를 알콜 7E와 반응시킬 수 있다. 후속적 비누화를 수행하여 이산 7F를 수득한다. 또한 페놀 7G를 7H와의 미츠노부 반응에 사용하고 디에스테르의 이산으로의 전환 후 7I를 수득할 수 있다.

[0346] 유사하게, 비스-페놀 벤조티오펜 7J 및 적절하게 치환된 디올 7K에 미츠노부 조건을 적용하여 7L 및 7M의 혼합물을 수득할 수 있다. 가수분해를 수행하여 이산 7N 및 7O의 혼합물을 수득한다.

[0347] 반응식 7

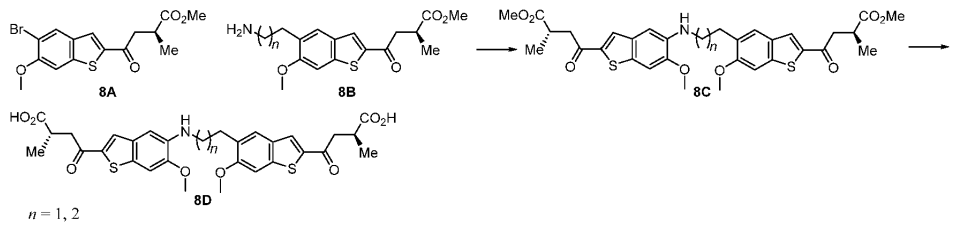


[0348]

[0349] 방법 8

[0350] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 8에 제시된다. 순서는 적절하게 치환된 아릴 브로마이드 8A로 시작한다. 팔라듐 촉매의 존재 하에 알킬 아민 8B와의 반응을 수행하여 알킬 아미노 이량체 디에스테르 8C를 수득한다. 가수분해를 수행하여 목적하는 이산 8D를 수득한다.

[0351] 반응식 8

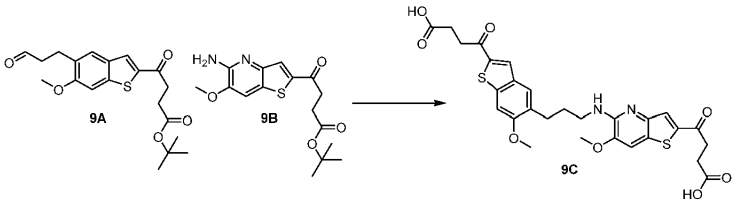


[0352]

[0353] 방법 9

[0354] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 9에 제시된다. 순서는 소듐 트리아세톡시보로히드라이드의 존재 하에 알데히드 9A와 아미노 아자벤조티오펜 9B 사이의 환원성 아미노화로 시작한다. 조 혼합물에 TFA를 첨가하여 목적하는 이산 9C를 수득한다.

[0355] 반응식 9



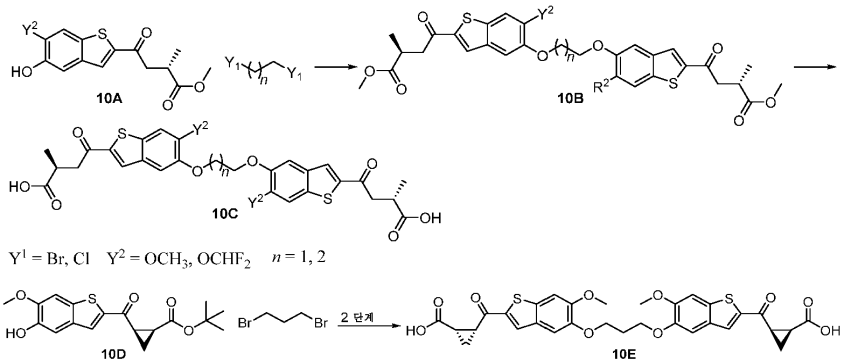
[0356]

[0357] 방법 10

[0358] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 10에 제시된다. 순서는 적절하

게 치환된 페놀계 벤조티오펜 10A로 알킬 디할라이드의 비스-알킬화를 수행하는 것으로 시작하여 이량체 디에스테르 10B를 수득한다. 가수분해를 수행하여 목적하는 이산 10C를 수득한다. 유사하게, 디할라이드를 10D로 비스-알킬화하고 디에스테르의 이산으로의 전환 후 이산 10E를 수득할 수 있다.

[0359] 반응식 10

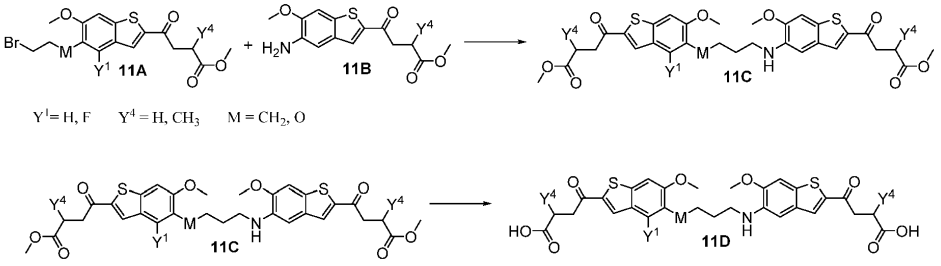


[0360]

[0361] 방법 11

[0362] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 11에 제시된다. 순서는 알킬 브로마이드 11A로 아닐린 11B의 알킬화를 수행하는 것으로 시작하여 11C를 수득한다. 디에스테르의 가수분해를 수행하여 11D를 수득한다.

[0363] 반응식 11

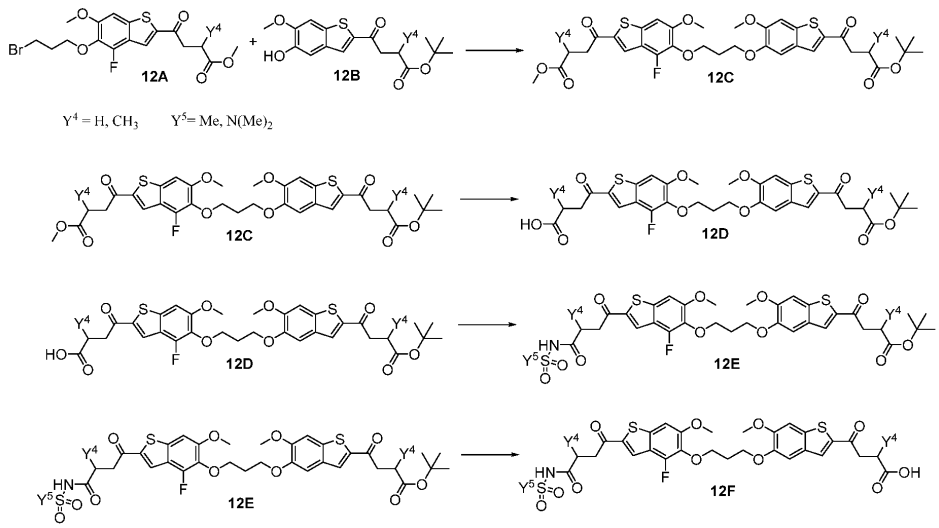


[0364]

[0365] 방법 12

[0366] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 12에 제시된다. 순서는 알킬 브로마이드 12A로 페놀 12B의 알킬화를 수행하는 것으로 시작하여 12C를 수득한다. 선택적 염기-매개 가수분해를 수행하여 일산 12D를 수득한다. 12D와 술폰아미드 또는 술파미드와의 커플링으로 12E를 수득한다. 산-매개 가수분해를 수행하여 12F를 수득한다.

[0367] 반응식 12

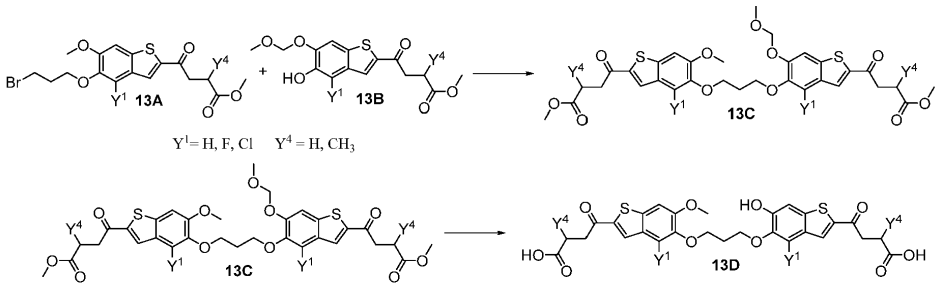


[0368]

[0369] 방법 13

[0370] 벤조티오펜 이량체 및 그의 제약상 허용되는 염의 또 다른 제조 방법은 반응식 13에 제시된다. 순서는 알킬 브로마이드 13A로 페놀 13B의 알킬화를 수행하는 것으로 시작하여 13C를 수득한다. 디에스테르의 가수분해를 수행하고 이어서 메톡시메틸 아세탈 (MOM)-보호된 페놀의 산-매개 탈보호를 수행하여 13D를 수득한다.

[0371] 반응식 13



[0372]

[0373] 사용 방법

[0374] 치료 용도를 갖는 본원에 기재된 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 실시예 1 내지 190의 화합물, 및 상기의 제약상 허용되는 염은 면역 반응을 유도하고/거나, STING-의존성 시토카인 생산을 유도하고/거나, 항종양 활성을 유도하기 위한 목적으로 환자에게 투여될 수 있다. 용어 "투여" 및 그의 변형 (예를 들어, 화합물을 "투여하는")은 치료를 필요로 하는 개체에게 화합물을 제공하는 것을 의미한다. 화합물이 1종 이상의 추가의 활성제 (예를 들어, HCV 감염을 치료하는 데 유용한 항바이러스제 또는 암을 치료하기 위한 항종양제)와 조합하여 제공되는 경우에, "투여" 및 그의 변형은 화합물 또는 염 및 다른 작용제의 공동 및 순차적 제공을 포함하는 것으로 각각 이해된다.

[0375] 본원에 개시된 화합물은 STING 효능제일 수 있다. 이들 화합물은 세포 증식 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 질환 또는 장애를 치료하는 데 잠재적으로 유용하다. 세포-증식 장애는 암, 양성 유두종증, 임신성 영양막 질환, 및 양성 신생물성 질환, 예컨대 피부 유두종 (사마귀) 및 생식기 유두종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0376] 구체적 실시양태에서, 치료될 질환 또는 장애는 세포 증식 장애이다. 특정 실시양태에서, 세포 증식 장애는 암이다. 특정한 실시양태에서, 암은 뇌암 및 척수암, 두경부암, 백혈병 및 혈액암, 피부암, 생식기계암, 위장계암, 간암 및 담관암, 신장암 및 방광암, 골암, 폐암, 악성 중피종, 육종, 림프종, 선암, 갑상선암, 심장 종양, 배세포 종양, 악성 신경내분비 (카르시노이드) 종양, 정중선 관 암 및 원인불명 원발성 암 (즉, 전이된 암이 발견되나 최초 암 부위는 알 수 없는 암)으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 성인 환자에서

존재하고; 추가의 실시양태에서, 암은 소아과 환자에서 존재한다. 특정한 실시양태에서, 암은 AIDS-관련된다.

[0377] 구체적 실시양태에서, 암은 뇌암 및 척수암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 역형성 성상세포종, 교모세포종, 성상세포종, 및 감각신경모세포종 (또한 후각 모세포종으로도 알려짐)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 뇌암은 성상세포종 (예를 들어, 모양세포성 성상세포종, 상의하 거대-세포 성상세포종, 미만성 성상세포종, 다형성 황색성상세포종, 역형성 성상세포종, 성상세포종, 거대 세포 교모세포종, 교모세포종, 속발성 교모세포종, 원발성 성인 교모세포종 및 원발성 소아 교모세포종); 핍지교세포 종양 (예를 들어, 핍지교종, 및 역형성 핍지교종); 핍지교성상세포 종양 (예를 들어, 핍지교성상세포종, 및 역형성 핍지교성상세포종); 상의세포종 (예를 들어, 점액유두상 상의세포종, 및 역형성 상의세포종); 수모세포종; 원시 신경외배엽 종양, 슈반세포종, 수막종, 비정형 수막종, 역형성 수막종, 뇌하수체 선종, 뇌간 신경교종, 소뇌 성상세포종, 뇌 성상세포종/악성 신경교종, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 및 원발성 중추 신경계 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 실시양태의 구체적 경우에, 뇌암은 신경교종, 다형성 교모세포종, 부신경절종, 및 천막상 원시 신경외배엽 종양 (sPNET)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0378] 구체적 실시양태에서, 암은 두경부암, 예컨대 비인두암, 비강암 및 부비동암, 하인두암, 구강암 (예를 들어, 편평 세포 암종, 림프종, 및 육종), 구순암, 구인두암, 타액선 종양, 후두암 (예를 들어, 후두 편평 세포 암종, 횡문근육종), 및 안암 또는 안구암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 안구암은 안내 흑색종 및 망막모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0379] 구체적 실시양태에서, 암은 백혈병 및 혈액암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 골수증식성 신생물, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수 백혈병 (CML), 골수증식성 신생물 (MPN), MPN-후 AML, MDS-후 AML, del(5q)-연관 고위험 MDS 또는 AML, 모세포-기 만성 골수 백혈병, 혈관면역모세포성 림프종, 급성 림프모구성 백혈병, 랑게르한스 세포 조직구증, 모발상 세포 백혈병, 및 형질 세포 신생물, 예컨대 형질세포종 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 언급된 백혈병은 급성 또는 만성일 수 있다.

[0380] 구체적 실시양태에서, 암은 피부암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 피부암은 흑색종, 편평 세포암, 및 기저 세포암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0381] 구체적 실시양태에서, 암은 생식기계암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 유방암, 자궁경부암, 질암, 난소암, 전립선암, 음경암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 실시양태의 구체적 경우에, 암은 관 암종 및 엽상 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유방암이다. 이들 실시양태의 구체적 경우에, 유방암은 남성 유방암 또는 여성 유방암일 수 있다. 이들 실시양태의 구체적 경우에, 암은 편평 세포 암종 및 선암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 자궁경부암이다. 이들 실시양태의 구체적 경우에, 암은 상피암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 난소암이다.

[0382] 구체적 실시양태에서, 암은 위장계의 암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 식도암, 위암(gastric cancer) (또한 위암(stomach cancer)으로도 알려짐), 위장 카르시노이드 종양, 췌장암, 담낭암, 결장직장암, 및 항문암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 실시양태의 경우에, 암은 식도 편평 세포 암종, 식도 선암종, 위 선암종, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 위 림프종, 위장 림프종, 췌장의 고형 가유두상 종양, 췌장모세포종, 도세포 종양, 선방 세포 암종 및 관 선암종을 포함한 췌장 암종, 담낭 선암종, 결장직장 선암종, 및 항문 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0383] 구체적 실시양태에서, 암은 간암 및 담관암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 간암 (또한 간세포성 암종으로도 알려짐)이다. 특정한 실시양태에서, 암은 담관암 (또한 담관암종으로도 알려짐)이고; 이들 실시양태의 경우에, 담관암은 간내 담관암종 및 간외 담관암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0384] 구체적 실시양태에서, 암은 신장암 및 방광암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 신세포암, 윌름스 종양, 및 이행 세포암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 신장암이다. 특정한 실시양태에서, 암은 요로상피 암종 (이행 세포 암종), 편평 세포 암종, 및 선암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방광암이다.

[0385] 구체적 실시양태에서, 암은 골암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 골암은 골육종, 골의 악성 섬유성 조직구종, 유잉 육종, 척삭종 (척추를 따라 있는 골의 암)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0386] 구체적 실시양태에서, 암은 폐암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 폐암은 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 기관지 종양, 및 흉막폐 모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0387] 구체적 실시양태에서, 암은 악성 중피종으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 상피 중피종 및 육종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0388] 구체적 실시양태에서, 암은 육종으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 육종은 중심성 연골육종, 중심성 및 골막성 연골종, 섬유육종, 건초의 투명 세포 육종, 및 카포시 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0389] 구체적 실시양태에서, 암은 림프종으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 호지킨 림프종 (예를 들어, 리드-스턴버그 세포), 비-호지킨 림프종 (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 균상 식육종, 세자리 증후군, 원발성 중추 신경계 림프종), 피부 T-세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0390] 구체적 실시양태에서, 암은 선암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 부신피질암 (또한 부신피질 암종 또는 부신 피질 암종으로도 알려짐), 크롬친화세포종, 부신경절종, 뇌하수체 종양, 흉선종, 및 흉선 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0391] 구체적 실시양태에서, 암은 갑상선암으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 갑상선암은 수질성 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 및 여포성 갑상선 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0392] 구체적 실시양태에서, 암은 배세포 종양으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 악성 두개외 배세포 종양 및 악성 생식선외 배세포 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 실시양태의 구체적 경우에, 악성 생식선외 배세포 종양은 비정상피종 및 정상피종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0393] 구체적 실시양태에서, 암은 심장 종양으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 심장 종양은 악성 기형종, 림프종, 횡문근육종, 혈관육종, 연골육종, 영아 섬유육종, 및 활막 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0394] 구체적 실시양태에서, 세포-증식 장애는 양성 유두종증, 양성 신생물성 질환 및 임신성 영양막 질환으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 양성 신생물성 질환은 피부 유두종 (사마귀) 및 생식기 유두종으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 임신성 영양막 질환은 포상 기태, 및 임신성 영양막 신생물 (예를 들어, 침습성 기태, 융모막암종, 태반-부위 영양막 종양, 및 상피양 영양막 종양)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0395] 본원에 사용된 용어 "치료" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환 또는 장애의 진행을 늦추거나, 방해하거나, 중지시키거나, 제어하거나, 또는 정지시킬 수 있는 모든 방법을 지칭한다. 용어는 반드시 모든 질환 또는 장애 증상의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.

[0396] 용어 화합물"의 투여" 및 또는 "을 투여하는 것"은 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 상기의 조성물을 환자에게 제공하는 것을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0397] 환자에게 투여되는 화합물의 양은 환자에서 면역 반응을 유도하고/거나 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하기에 충분한 양이다. 한 실시양태에서, 화합물의 양은, 대상 화합물이 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 추구되는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 (즉 치료가 의도되는) 반응을 각각 도출할 수 있는 양으로 투여되도록 하는 "유효량" 또는 "치료 유효량"일 수 있다. 유효량은 화합물의 투여와 관련된 독성 및 안전성의 고찰을 반드시 포함하지는 않는다.

[0398] 화합물의 유효량은 선택된 특정한 화합물 (예를 들어, 화합물의 효력, 효능 및 반감기를 고려함); 선택된 투여 경로, 치료될 상태; 치료될 상태의 중증도; 치료될 환자의 연령, 사이즈, 체중 및 신체 상태; 치료될 환자의 의료 병력; 치료 지속기간; 공동 요법의 성질; 목적하는 치료 효과; 및 기타 인자에 따라 달라질 것이고, 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결정될 수 있다.

[0399] 본원에 개시된 화합물은 경구 및 비경구 투여를 포함한 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 전형적으로 주사 또는 주입에 의한 것이며, 정맥내, 근육내 및 피하 주사 또는 주입을 포함한다.

[0400] 본원에 개시된 화합물은 1회, 또는 다수의 용량이 주어진 시간 기간 동안 다양한 시간 간격으로 투여되는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 1일에 1, 2, 3, 또는 4회 투여될 수 있다. 용량은 목적하는 치료 효과가 달성될 때까지 또는 목적하는 치료 효과를 유지하기 위해 무기한으로 투여될 수 있다. 본원에 개시된 화합물에 적합한 투여 요법은 그 화합물의 약동학적 특성, 예컨대 흡수, 분포 및 반감기에 따라 달라지며, 이는 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 화합물에 적합한 투여 요법 (이러한 요법이 투여되는 지속시간 포함)은 통상의 기술자의 지식 및 숙련도 내에서 치료될 질환 또는 상태, 질환 또는 상태의 중증도, 치료될 환자의 연령 및 신체 상태, 치료될 환자의 의료 병력, 공동 요법의 성질, 목적하는 치료 효과

및 기타 인자에 따라 달라진다. 적합한 투여 요법은 투여 요법에 대한 개별 환자의 반응에 따라 또는 시간이 지나면서 개별 환자 요구가 변화함에 따라 조정을 필요로 할 수 있다는 것이 통상의 기술자에 의해 추가로 이해될 것이다. 전형적인 1일 투여량은 선택된 특정한 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0401] 본 개시내용의 한 실시양태는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 및 상기의 제약상 허용되는 염을 세포 증식 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 세포 증식 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 치료될 질환 또는 장애는 세포 증식 장애이다. 이들 실시양태의 측면에서, 세포 증식 장애는 암이다. 이들 실시양태의 추가 측면에서, 암은 뇌암 및 척수암, 두경부암, 백혈병 및 혈액암, 피부암, 생식기계암, 위장계암, 간암 및 담관암, 신장암 및 방광암, 골암, 폐암, 악성 중피종, 육종, 림프종, 선암, 갑상선암, 심장 종양, 배세포 종양, 악성 신경내분비 (카르시노이드) 종양, 정중선 관 암 및 원인불명 원발성 암으로부터 선택된다.

[0402] 한 실시양태에서, 요법에서의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염의 용도가 본원에 개시된다. 화합물은, 이러한 억제를 필요로 하는 환자, 예컨대 포유동물에게 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 면역 반응을 유도하고/거나 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하는 방법에 유용할 수 있다.

[0403] 한 실시양태에서, 면역 반응을 유도하고/거나 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하기 위한 잠재적 치료에 사용하기 위한 적어도 1종의 화학식 I의 화합물, 적어도 1종의 화학식 II의 화합물, 적어도 1종의 화학식 III의 화합물, 적어도 1종의 화학식 IV의 화합물, 적어도 1종의 화학식 V의 화합물, 적어도 1종의 화학식 VI의 화합물 , 또는 적어도 1종의 상기의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 본원에 개시된다.

[0404] 본원에 개시된 한 실시양태는 면역 반응을 유도하고/거나 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염의 용도이다. 실시양태에서, 치료될 질환 또는 장애는 세포 증식 장애이다. 이들 실시양태의 측면에서, 세포 증식 장애는 암이다. 이들 실시양태의 추가 측면에서, 암은 뇌암 및 척수암, 두경부암, 백혈병 및 혈액암, 피부암, 생식기계암, 위장계암, 간암 및 담관암, 신장암 및 방광암, 골암, 폐암, 악성 중피종, 육종, 림프종, 선암, 갑상선암, 심장 종양, 배세포 종양, 악성 신경내분비 (카르시노이드) 종양, 정중선 관 암 및 원인불명 원발성 암으로부터 선택된다.

[0405] 조성물

[0406] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 화합물을 명시된 양으로 포함하는 투여 형태, 뿐만 아니라 명시된 화합물의 명시된 양으로의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 투여 형태를 포괄하는 것으로 의도된다. 이러한 용어는 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 투여 형태를 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 개시내용의 조성물은 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포괄한다. "제약상 허용되는"이란 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 다른 성분과 상용성인 담체 또는 부형제를 의미한다.

[0407] 면역 반응을 유도하고/거나 STING-의존성 제I형 인터페론 생산을 유도하기 위한 목적으로, 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염은 활성제의 작용 부위와 활성제의 접촉을 발생시키는 수단에 의해 투여될 수 있다. 화합물은 개별 치료제로서 또는 치료제의 조합으로, 약품과 함께 사용하는 데 이용가능한 통상적인 수단에 의해 투여될 수 있다. 화합물은 단독으로 투여될 수 있지만, 전형적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시에 기초하여 선택되는 제약 담체와 함께 투여된다.

[0408] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물이 본원에 개시된다. 조성물은 벌크 형태로 제조 및 포장될 수 있으며, 여기서 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물을 추출한 다음, 예컨대 분말 또는 시럽으로 환자에게 제공할 수 있다. 대안적으로, 조성물은 단위 투여 형태로 제조 및 포장될 수 있으며, 여기서 각각의 물리적 이산 단위는 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학

식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염을 함유한다.

[0409] 본원에 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제(들)는 전형적으로 목적하는 투여 경로에 의해 환자에게 투여하도록 적합화된 투여 형태로 제제화될 것이다. 예를 들어, 투여 형태는 (1) 경구 투여에 적합화된 것, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 트로키, 분말, 시럽, 엘릭시르, 현탁액, 용액, 에멀젼, 사쉐 및 카쉐; 및 (2) 비경구 투여에 적합화된 것, 예컨대 멸균 용액, 현탁액 및 재구성용 분말을 포함한다. 적합한 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 또한, 적합한 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 이들이 조성물 중에 제공할 수 있는 특정한 기능으로 인해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 균일한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 안정한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 환자에게 투여되었을 때 본원에 개시된 화합물을 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 또 다른 부분으로 운반 또는 수송하는 것을 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다.

[0410] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제, 충전제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 현탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 함습제, 킬레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 및 완충제.

[0411] 통상의 기술자는 적합한 제약상 허용되는 담체 및 부형제를 본 개시내용의 조성물에 사용하기에 적절한 양으로 선택하기 위한 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유한다. 또한, 제약상 허용되는 담체 및 부형제가 기재되어 있고 적합한 제약상 허용되는 담체 및 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는, 통상의 기술자가 이용가능한 수많은 자원이 존재한다. 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]을 포함한다.

[0412] 본 개시내용의 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 기술분야에서 통상적으로 사용되는 일부 방법은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.

[0413] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 고체 경구 투여 형태 예컨대 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염, 및 희석제 또는 충전제를 포함하는 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제는 락토스, 수크로스, 덱스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스), 황산칼슘, 및 이염기성 인산칼슘을 포함한다. 고체 경구 투여 형태는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화 전분) 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아 검, 포비돈, 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스)를 포함한다. 고체 경구 투여 형태는 붕해제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 붕해제는 크로스포비돈, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 고체 경구 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 윤활제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 활석을 포함한다.

[0414] 적절한 경우에, 경구 투여용 투여 단위 제제는 미세캡슐화될 수 있다. 조성물은 또한 방출을 지연 또는 지속시키기 위해, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 포매시킴으로써 제조될 수 있다.

[0415] 본원에 개시된 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 본 개시내용의 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는 데 유용한 한 부류의 생분해성 중합체, 예를 들어 폴리락트산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시안아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0416] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 액체 경구 투여 형태에 관한 것이다. 경구 액체 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르는 주어지는 양이 미리 결정된 양의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하도록 하는

투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 본 개시내용의 화합물을 적합한 향미 수용액 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있으며; 엘릭시르는 비-독성 알콜성 비히클의 사용을 통해 제조된다. 현탁액은 본원에 개시된 화합물을 비-독성 비히클 중에 분산시킴으로써 제제화될 수 있다. 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 다른 천연 감미제 또는 사카린 또는 다른 인공 감미제 등이 또한 첨가될 수 있다.

[0417] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 비경구 투여를 위한 조성물에 관한 것이다. 비경구 투여에 적합화된 조성물은 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제가 의도되는 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0418] 조합물

[0419] 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 및/또는 상기의 제약상 허용되는 염은 1종 이상의 추가의 활성제와 조합하여 투여될 수 있다. 실시양태에서, 1종 이상의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 1종 이상의 상기의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 추가의 활성제는 공-투여될 수 있다. 추가의 활성제(들)는 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염과 함께 단일 투여 형태로 투여될 수 있거나, 또는 추가의 활성제(들)는 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염을 함유하는 투여 형태와는 별개인 투여 형태(들)로 투여될 수 있다.

[0420] 추가의 활성제(들)는 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0421] 추가의 활성제(들)는 STING 효능제 화합물, 항바이러스 화합물, 항원, 아주반트, 항암제, CTLA-4, LAG-3 및 PD-1 경로 길항제, 지질, 리포솜, 펩티드, 세포독성제, 화학요법제, 면역조정 세포주, 체크포인트 억제제, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 스무슨드 억제제, 알킬화제, 항종양 항생제, 항대사물, 레티노이드, 및 항암 백신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 면역조정제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 작용제일 수 있다. 이러한 추가의 활성제(들)는 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 상기 추가의 활성제의 기재는 중복될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 또한 치료 조합물은 최적화되는 것으로 이해될 것이며, 즉 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 추가의 활성제의 사용에 대한 최상의 조합은 개별 환자 필요에 기초하여 결정될 것으로 이해된다.

[0422] 본원에 개시된 화합물은 특정한 질환 또는 상태 (예를 들어, 세포 증식 장애)의 예방, 치료, 제어, 호전 또는 위험의 감소에 사용되는 다른 항암제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 다른 활성제와 조합하여 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 화합물이 유용한 특정한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 제어, 호전 또는 위험의 감소에 사용하기 위한, 1종 이상의 다른 항암제와 조합된다. 이러한 다른 활성제는 이를 위해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본 개시내용의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0423] 본원에 개시된 화합물이 1종 이상의 다른 활성제와 동시에 사용되는 경우에, 본원에 개시된 화합물 뿐만 아니라 이러한 다른 활성제를 함유하는 조성물이 고려된다. 따라서, 본 개시내용의 조성물은 본원에 개시된 화합물에 더하여, 1종 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 다른 활성제(들)와 동시에, 또는 그 전 또는 후에 투여될 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 다른 작용제(들)와 개별적으로, 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해, 또는 동일한 제약 조성물로 함께 투여될 수 있다.

[0424] 조합물로서 제공되는 생성물은 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 다른 활성제(들)를 동일한 제약 조성물로 함께 포함하는 조성물을 포함할 수 있거나, 또는 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물, 및 1종 이상의 다른 활성제(들)를 포함하는 조성물을 개별 형태로, 예를 들

어 키트의 형태로 또는 공동 또는 개별 투여 스케줄로의 개별 투여가 가능하도록 설계된 임의의 형태로 포함할 수 있다.

[0425] 제2 활성제에 대한 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염의 중량비는 다양할 수 있으며, 각각의 작용제의 치료 유효 용량에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 각각의 치료 유효 용량이 사용될 것이다. 본원에 개시된 화합물 및 다른 활성제의 조합물은 일반적으로 또한 상기 언급된 범위 내일 것이지만, 각각의 경우에, 각각의 활성제의 치료 유효 용량이 사용되어야 한다. 이러한 조합물에서, 본원에 개시된 화합물 및 다른 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 추가로, 1종의 요소의 투여가 다른 작용제(들)의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 일어날 수 있다.

[0426] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 다른 활성제를 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 세포 증식 장애, 예컨대 암의 치료다.

[0427] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 2종 이상의 개별 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공하며, 그 중 적어도 1종은 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염을 함유한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 블리스터 팩이다.

[0428] 본 개시내용의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어, 경구 및 비경구의 투여를 위해, 개별 조성물의 상이한 투여 간격으로의 투여를 위해, 또는 개별 조성물의 서로에 대한 적정을 위해 사용될 수 있다. 순응도를 보조하기 위해, 본 개시내용의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.

[0429] 세포 증식 장애를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염의 용도가 본원에 개시되며, 여기서 의약은 또 다른 활성제와의 투여를 위해 제조된다. 본 개시내용은 또한 세포 증식 장애를 치료하기 위한 또 다른 활성제의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염과 함께 투여된다.

[0430] 본 개시내용은 또한 세포 증식 장애를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 또 다른 활성제로 치료된 바 있다. 본 개시내용은 또한 세포 증식 장애를 치료하기 위한 또 다른 활성제의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염으로 치료된 바 있다. 제2 작용제는 본원에 개시된 화합물의 투여 후 1주, 수주, 1개월 또는 수개월에 투여될 수 있다.

[0431] 본원에 개시된 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 STING 효능제 화합물은, 시클릭 디-뉴클레오티드 화합물, 예컨대 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014093936, WO2014189805, WO2014189806, WO2015185565, WO2016120305, WO2016096174, WO2016096577, WO2017027645, WO2017027646, WO2017075477, WO2017093933, 및 WO2018009466에 개시되어 있는 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0432] 본원에 개시된 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 항바이러스 화합물은 B형 간염 바이러스 (HBV) 억제제, C형 간염 바이러스 (HCV) 프로테아제 억제제, HCV 폴리머라제 억제제, HCV NS4A 억제제, HCV NS5A 억제제, HCV NS5b 억제제, 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 억제제를 포함한다. 이러한 항바이러스 화합물은 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0433] 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 항원 및 아주반트는 B7 공동자극 분자, 인터류킨-2, 인터페론-γ, GM-CSF, CTLA-4 길항제, OX-40/OX-40 리간드, CD40/CD40 리간드, 사르그라모스

팁, 레바미솔, 백시니아 바이러스, 바실레 칼메테-구에린(Bacille Calmette-Guerin) (BCG), 리포솜, 명반, 프로인트(Freund) 완전 또는 불완전 아주반트, 해독된 내독소, 미네랄 오일, 표면 활성 물질 예컨대 리포레시틴, 플루로닉 폴리올, 다가음이온, 펩티드, 및 오일 또는 탄화수소 에멀젼을 포함한다. 면역 반응을 촉발, 증진, 또는 지속시키는 백신의 능력을 증가시키기 위해 아주반트, 예컨대 수산화알루미늄 또는 인산알루미늄이 첨가될 수 있다. 기재된 조성물과 개별적으로 또는 조합하여 사용되는 추가의 물질, 예컨대 시토카인, 케모카인, 및 박테리아 핵산 서열, 예컨대 CpG, 톨-유사 수용체 (TLR) 9 효능제 뿐만 아니라 TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 7, TLR 8, TLR9에 대한 추가의 효능제, 예컨대 지단백질, LPS, 모노포스포릴리피드 A, 리포테이코산, 이미퀴모드, 레시퀴모드, 및 또한 레티노산-유도성 유전자 I (RIG-I) 효능제 예컨대 폴리 I:C가 또한 잠재적 아주반트이다. 이러한 항원 및 아주반트는 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0434] CLTA-4 및 PD-1 경로는 면역 반응의 중요한 음성 조절제이다. 활성화 T-세포는 CTLA-4를 상향-조절하고, 이는 항원-제시 세포에 결합하여 T-세포 자극, IL-2 유전자 발현, 및 T-세포 증식을 억제하며; 이들 항종양 효과는 결장 암종, 전이성 전립선암, 및 전이성 흑색종의 마우스 모델에서 관찰되었다. PD-1은 활성 T-세포에 결합하여 T-세포 활성화를 억제하고; PD-1 길항제는 또한 항종양 효과를 입증하였다. 본원에 개시된 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 CTLA4 및 PD-1 경로 길항제는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, CT-011, AMP-224, 및 MDX-1106을 포함한다.

[0435] "PD-1 길항제" 또는 "PD-1 경로 길항제"는 암 세포 상에 발현된 PD-L1이 면역 세포 (T-세포, B-세포 또는 NKT-세포) 상에 발현된 PD-1에 결합하는 것을 차단하고, 바람직하게는 또한 암 세포 상에 발현된 PD-L2가 면역-세포 발현된 PD-1에 결합하는 것을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. PD-1 및 그의 리간드에 대한 대체 명칭 또는 동의어는 다음을 포함한다: PD-1에 대해 PDCD1, PD1, CD279, 및 SLEB2; PD-L1에 대해 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274, 및 B7-H; 및 PD-L2에 대해 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc, 및 CD273. 인간 개체를 치료하는 본 개시내용의 치료 방법, 의약 및 용도 중 임의의 것에서, PD-1 길항제는 인간 PD-L1이 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단하고, 바람직하게는 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 다가 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단한다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 유전자좌 번호 NP_005009에서 찾아볼 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 유전자좌 번호 NP_054862 및 NP_079515에서 찾아볼 수 있다.

[0436] 본 개시내용의 치료 방법, 의약 및 용도 중 임의의 것에 유용한 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. mAb는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, $F(ab')_2$, scFv, 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0437] 인간 PD-1에 결합하고, 본 개시내용의 치료 방법, 의약 및 용도에 유용한 mAb의 예는 미국 특허 번호 US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, 및 US8168757, PCT 국제 특허 출원 공개 번호 WO2004/004771, WO2004/072286, 및 WO2004/056875, 및 미국 특허 출원 공개 번호 US2011/0271358에 기재되어 있다.

[0438] 인간 PD-L1에 결합하고, 본 개시내용의 치료 방법, 의약 및 용도에 유용한 mAb의 예는 PCT 국제 특허 출원 번호 WO2013/019906 및 WO2010/077634 A1 및 미국 특허 번호 US8383796에 기재되어 있다. 본 개시내용의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 구체적 항-인간 PD-L1 mAb는 MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C, 및 각각 WO2013/019906의 서열식별번호: 24 및 서열식별번호: 21의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다.

[0439] 본 개시내용의 치료 방법, 의약 및 용도 중 임의의 것에 유용한 다른 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 면역-부착, 예를 들어 불변 영역 예컨대 이뮤노글로불린 분자의 Fc 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 함유하는 융합 단백질을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 면역-부착 분자의 예는 PCT 국제 특허 출원 공개 번호 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재되어 있다. PD-1 길항제로서 본 개시내용의 치료 방법, 의약 및 용도에 유용한 구체적 융합 단백질은 AMP-224 (또한 B7-DCIg로도 알려짐)를 포함하며, 이는 PD-L2-FC 융합 단백질이고 인간 PD-1에 결합한다.

[0440] 본 개시내용은 추가로 인간 환자에게 본원에 개시된 화합물 (즉, 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는

염) 및 PD-1 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 개시내용의 화합물 및 PD-1 길항제는 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0441] 특정한 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 대안적 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 펨브롤리주맙 (키트루다(KEYTRUDA)™, 머크 앤 캄파니 인크.(Merck & Co., Inc.), 미국 뉴저지주 케닐워스), 니볼루맙 (옵디보(OPDIVO)™, 브리스톨-마이어스 스퀴 캄파니(Bristol-Myers Squibb Company), 미국 뉴저지주 프린스턴), 세미플리맙 (리브타요(LIBTAYO)™, 레게네론 파마슈티칼스, 인크.(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), 미국 뉴욕주 태리타운), 아테졸리주맙 (테센트릭(TECENTRIQ)™, 제넨테크(Genentech), 미국 캘리포니아주 샌프란시스코), 두르발루맙 (임핀지(IMFINZI)™, 아스트라제네카 파마슈티칼스 LP(AstraZeneca Pharmaceuticals LP), 델라웨어주 윌밍톤) 또는 아벨루맙 (바벤시오(BAVENCIO)™, 머크 카게아아(Merck KGaA), 독일 다름슈타트)이다.

[0442] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 펨브롤리주맙이다. 특정한 하위실시양태에서, 방법은 약 3주마다 200 mg의 펨브롤리주맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 하위실시양태에서, 방법은 약 6주마다 400 mg의 펨브롤리주맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0443] 추가 하위실시양태에서, 방법은 약 3주마다 2 mg/kg의 펨브롤리주맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정한 하위실시양태에서, 환자는 소아과 환자이다.

[0444] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 니볼루맙이다. 특정한 하위실시양태에서, 방법은 약 2주마다 240 mg의 니볼루맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 하위실시양태에서, 방법은 약 4주마다 480 mg의 니볼루맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0445] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 세미플리맙이다. 특정한 실시양태에서, 방법은 약 3주마다 350 mg의 세미플리맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0446] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 아테졸리주맙이다. 특정한 하위실시양태에서, 방법은 약 3주마다 1200 mg의 아테졸리주맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0447] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 두르발루맙이다. 특정한 하위실시양태에서, 방법은 약 2주마다 10 mg/kg의 두르발루맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0448] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 아벨루맙이다. 특정한 하위실시양태에서, 방법은 약 2주마다 800 mg의 아벨루맙을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0449] 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 세포독성제의 예는 삼산화비소 (상표명 트리세녹스(Trisenox)® 하에 판매됨), 아스파라기나제 (또한 L-아스파라기나제 및 에르위니아 L-아스파라기나제로도 알려짐, 상표명 엘스파르(Elspar)® 및 키드롤라제(Kidrolase)® 하에 판매됨)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0450] 본원에 개시된 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 또는 상기의 제약상 허용되는 염과 조합하여 사용될 수 있는 화학요법제는 아비라테론 아세테이트, 알트레타민, 안히드로빈블라스틴, 아우리스타틴, 벡사로텐, 비칼루타미드, BMS 184476, 2,3,4,5,6-펜타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠 술폰아미드, 블레오마이신, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤릴-1-L프롤린-t-부틸아미드, 카켁틴, 세마도틴, 클로람부실, 시클로포스파미드, 3',4'-디데히드로-4'데옥시-8'-노르빈-카류코블라스틴, 도세탁솔, 도세탁셀, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 카르무스틴, 시스플라틴, 크립토피신, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진 (DTIC), 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈 돌라스타틴, 독소루비신 (아드리아마이신), 에토포시드, 5-플루오로우라실, 피나스테리드, 플루타미드, 히드록시우레아 및 히드록시우레아 및 탁산, 이포스파미드, 리아로졸, 로니다민, 로무스틴 (CCNU), MDV3100, 메클로레타민 (질소 머스타드), 멜팔란, 미보불린 이세티오네이트, 리족신, 세르테네프, 스트렙토조신, 미토마이신, 메토트렉세이트, 탁산, 닐루타미드, 니볼루맙, 오나프리스톤, 파클리탁셀, 펨브롤리주맙, 프레드니무스틴, 프로카르바진, RPR109881, 스트라무스틴 포스페이트, 타목시펜, 타소네르민, 탁솔, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 술페이트, 및 빈플루닌을 포함한다. 이러한 화학요법제는 적절한 경

우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0451] 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 억제제의 예는 베바시주맙 (상표명 아바스틴(AVASTIN) 하에 판매됨), 악시티닙 (PCT 국제 특허 공개 번호 WO01/002369에 기재됨), 브리바닙 알라니네이트 ((S)-((R)-1-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일옥시)프로판-2-일)2-아미노프로파노에이트, 또한 BMS-582664로도 공지됨), 모테사닙 (N-(2,3-디히드로-3,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-피리디닐메틸)아미노]-3-피리딘카르복스아미드, PCT 국제 특허 공개 번호 WO02/068470에 기재됨), 파시레오티드 (또한 SO 230으로도 공지됨, PCT 국제 특허 공개 번호 WO02/010192에 기재됨), 및 소라페닙 (상표명 넥사바르(NEXAVAR) 하에 판매됨)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 억제제는 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0452] 토포이소머라제 II 억제제의 예는 에토포시드 (또한 VP-16 및 에토포시드 포스페이트로도 알려짐, 상표명 토포사르(TOPOSAR), 베페시드(VEPESID), 및 에토포포스(ETOPOPHOS) 하에 판매됨) 및 테니포시드 (또한 VM-26으로도 알려짐, 상표명 부몬(VUMON) 하에 판매됨)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 억제제는 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0453] 알킬화제의 예는 5-아자시티딘 (상표명 비다자(VIDAZA) 하에 판매됨), 데시타빈 (상표명 데코겐(DECOGEN) 하에 판매됨), 테모졸로미드 (상표명 템카드(TEMCAD) 테모다르(TEMODAR) 및 테모달(TEMODAL) 하에 판매됨), 닥티노마이신 (또한 악티노마이신-D로도 알려짐, 상표명 코스메겐(COSMEGEN) 하에 판매됨), 멜팔란 (또한 L-PAM, L-사르코리신 및 페닐알라닌 머스타드로도 알려짐, 상표명 알케란(ALKERAN) 하에 판매됨), 알트레타민 (또한 헥사메틸멜라민 (HMM)으로도 알려짐, 상표명 헥살렌(HEXALEN) 하에 판매됨), 카르무스틴 (상표명 BCNU 하에 판매됨), 벤다무스틴 (상표명 트레안다(TREANDA) 하에 판매됨), 부술판 (상표명 부술펙스(Busulfex)® 및 밀레란(Myleran)® 하에 판매됨), 카르보플라틴 (상표명 파라플라틴(Paraplatin)® 하에 판매됨), 로무스틴 (또한 CCNU로도 알려짐, 상표명 CeeNU® 하에 판매됨), 시스플라틴 (또한 CDDP로도 알려짐, 상표명 플라티놀(Platinol)® 및 플라티놀®-AQ 하에 판매됨), 클로람부실 (상표명 류케란(Leukeran)® 하에 판매됨), 시클로포스파미드 (상표명 시톡산(Cytoxan)® 및 네오사르(Neosar)® 하에 판매됨), 다카르바진 (또한 DTIC, DIC 및 이미다졸 카르복스아미드로도 알려짐, 상표명 DTIC-돔(Dome)® 하에 판매됨), 알트레타민 (또한 헥사메틸멜라민 (HMM)으로도 알려짐, 상표명 헥살렌® 하에 판매됨), 이포스파미드 (상표명 이펙스(Ifex)® 하에 판매됨), 프로카르바진 (상표명 마툴란(Matulane)® 하에 판매됨), 메클로레타민 (또한 질소 머스타드, 머스틴 및 메클로로에타민 히드로클로라이드로도 알려짐, 상표명 머스타르겐(Mustargen)® 하에 판매됨), 스트렙토조신 (상표명 자노사르(Zanosar)® 하에 판매됨), 티오테파 (또한 티오포스포아미드, TESPA 및 TSPA로도 알려짐, 상표명 티오플렉스(Thioplex)® 하에 판매됨)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 알킬화제는 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0454] 항종양 항생제의 예는 독소루비신 (상표명 아드리아마이신(Adriamycin)® 및 루벡스(Rubex)® 하에 판매됨), 블레오마이신 (상표명 레녹산(lenoxane)® 하에 판매됨), 다우노루비신 (또한 다우노루비신 히드로클로라이드, 다우노마이신 및 루비도마이신 히드로클로라이드로도 알려짐, 상표명 세루비딘(Cerubidine)® 하에 판매됨), 다우노루비신 리포솜 (다우노루비신 시트레이트 리포솜, 상표명 다우녹솜(DaunoXome)® 하에 판매됨), 미톡산트론 (또한 DHAD로도 알려짐, 상표명 노반트론(Novantrone)® 하에 판매됨), 에피루비신 (상표명 엘렌스(Ellence)™ 하에 판매됨), 이다루비신 (상표명 이다마이신(Idamycin)®, 이다마이신 PFS® 하에 판매됨) 및 미토마이신 C (상표명 뮤타마이신(Mutamycin)® 하에 판매됨)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 항종양 항생제는 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0455] 항대사물의 예는 클라드리빈 (2-클로로데옥시아데노신, 상표명 류스타틴(Leustatin)® 하에 판매됨), 5-플루오로우라실 (상표명 아드루실(Adrucil)® 하에 판매됨), 6-티오구아닌 (상표명 퓨린톨(Purinethol)® 하에 판매됨), 페메트렉세드 (상표명 알림타(Alimta)® 하에 판매됨), 시타라빈 (또한 아라비노실시토신 (Ara-C)로도 알려짐,

상표명 시토사르(Cytosar)-U® 하에 판매됨), 시타라빈 리포솜 (또한 리포솜 Ara-C로도 알려짐, 상표명 데포사이트(DepoCyt)™ 하에 판매됨), 데시타빈 (상표명 다코젠(Dacogen)® 하에 판매됨), 히드록시우레아 (상표명 히드레아(Hydrea)®, 드록시아(Droxia)™ 및 밀로셀(Mylocel)™ 하에 판매됨), 플루다라빈 (상표명 플루다라(Fludara)® 하에 판매됨), 플록수리딘 (상표명 FUDR® 하에 판매됨), 클라드리빈 (또한 2-클로로데옥시아데노신 (2-CdA)로도 알려짐, 상표명 류스타틴™ 하에 판매됨), 메토트렉세이트 (또한 아메토프테린, 메토트렉세이트 소듐(MTX)로도 알려짐, 상표명 류마트렉스(Rheumatrex)® 및 트렉살(Trexall)™ 하에 판매됨) 및 펜토스타틴 (상표명 니펜트(Nipent)® 하에 판매됨)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 항대사물은 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0456] 레티노이드의 예는 알리트레티노인 (상표명 판레틴(Panretin)® 하에 판매됨), 트레티노인 (올-트랜스 레티노산, 또한 ATRA로도 알려짐, 상표명 베사노이드(Vesanoid)® 하에 판매됨), 이소트레티노인 (13-c/s-레티노산, 상표명 아큐탄(Accutane)®, 암네스팀(Amnesteem)®, 클라라비스(Claravis)®, 클라루스(Clarus)®, 데쿠탄(Decutan)®, 이소탄(Isotane)®, 이조테크(Izotech)®, 오라탄(Oratane)®, 이소트레트(Isotret)® 및 소트레트(Sotret)® 하에 판매됨) 및 벡사로텐 (상표명 탈그레틴(Targretin)® 하에 판매됨)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 화합물은 적절한 경우에 제약상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다.

[0457] 활성: STING 생화학적 [3H]cGAMP 경쟁 검정

[0458] 본원의 실시예에 기재된 개별 화합물은 (i) STING 생화학적 [3H]cGAMP 경쟁 검정에서 20uM (시험되는 화합물의 농도)에서 삼중수소화 cGAMP 리간드의 STING 단백질에 대한 결합을 적어도 20%만큼 감소시킴으로써 입증된 바와 같이 STING 단백질에 결합하는 것, 및 (ii) THP1 세포 검정에서 30uM에서 6% 이상의 IFN-β 분비의 유도로 인터페론 생산을 입증하는 것 (30uM의 cGAMP에 의해 유발되는 유도를 100%로 설정함)에 의해 STING 효능제로서 정의된다.

[0459] 화합물이 STING에 결합하는 능력은, 방사성 필터-결합 검정을 사용하여 인간 STING 수용체 막에 대해 삼중수소화 cGAMP 리간드와 경쟁하는 능력에 의해 정량화된다. 결합 검정은 사내 제조된 전장 HAQ STING를 과다발현하는 하이-파이브(Hi-Five) 세포 막으로부터 수득된 STING 수용체, 및 또한 사내 정제된 삼중수소화 cGAMP 리간드를 사용한다.

[0460] 하기 실험 절차는 본 개시내용의 구체적 실시예의 제조를 상술한다. 실시예의 화합물은 하기 절차 및 표에서 그의 중성 형태로 도시된다. 일부 경우에, 화합물은 그의 최종 정제에 사용된 방법 및/또는 고유 분자 특성에 따라 염으로서 단리되었다. 실시예는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0461] 실시예

[0462] 약어

2',3'cGAMP, cGAMP	2',3'-시클릭 구아노신 모노포스페이트-아데노신 모노포스페이트
18-크라운-6	1,4,7,10,13,16-헥사옥사시클로옥타데칸
Ac	아세틸
ACN, MeCN	아세토니트릴
AcOH, HOAc	아세트산
AMP	아데노신 모노포스페이트
aq	수성
ATP	아데노신 5'-트리포스페이트
BIIC	바큘로바이러스 감염된 곤충 세포
br	넓은
Bu	부틸, C_4H_9
cat	카탈로그 번호
CBZ	벤질 클로로카르보네이트
CD_3OD	중수소-농축 메틸 알콜, 중수소-농축 메탄올
$CDCl_3$	중수소화 트리클로로메탄, 중수소화 클로로포름
CDI	카르보닐 디이미다졸
cGAMP	시클릭 GMP-AMP 신타제
Ci	퀴리, 방사능의 비표준 단위; $1Ci=3.7\times10^{10}Bq$, 여기서 Bq는 방사능의 SI 단위인 베크렐이고, 이는 초당 1 붕괴수 (dps)에 상응함
C-Phos Pd G3	[(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-비스(N,N-디메틸아미노)-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트
C-Phos Pd G4	2-아미노비페닐팔라듐 메탄술포네이트 팔라듐 CPhos 전촉매 (4th 세대 전촉매); [(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-비스(N,N-디메틸아미노) -1,1'-비페닐)-2-(2'-메틸아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트
Cy	시클로헥실

[0463]

d	이중선
DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM, CH_2Cl_2	디클로로메탄
ddd	이중선의 이중선의 이중선
ddt	삼중선의 이중선의 이중선
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMA	디메틸아세트아미드
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	디메틸에테르
DMEA	N,N-디메틸 에틸 아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMPU	1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2-피리미디논
DMSO	디메틸술폭시드
DMTr	4,4'-디메톡시트리틸
DMTrCl	4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드
dq	사중선의 이중선
EC_{50}	반수 최대 유효 농도; 명시된 노출 시간 후 기준선과 최대값 사이의 중간의 반응을 유도하는 약물, 항체, 또는 독성물질의 농도
EDC	에틸렌 디클로라이드
eq	당량
ES	전자 분무
Et	에틸, C_2H_5
GMP	구아노신 5'-모노포스페이트

[0464]

[0465]

그럽스(Grubbs) 촉매 2G	(1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리시클로헥실포스핀)루테늄; 벤질리덴[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴]디클로로(트리시클로헥실포스핀)루테늄; 디클로로[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴](벤질리덴)(트리시클로헥실포스핀)루테늄(II)
GTP	구아노신 5'-트리포스페이트
h	시간
HAQ STING	3개의 돌연변이 R71H-G230A-R293Q를 함유하는 통상적인 STING 변이체 (본원에 사용된 DNA 구축물: STING(1-379)R71H, G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1)
HEPES	2-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]에탄술폰산, 쯔비터이온성 유기 화학적 완충제
hept	칠중선
Hex	헥산
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IC_{50}	반수 최대 억제 농도; 반응 또는 결합의 50% 억제를 위해 필요한 약물, 항체, 또는 독성물질의 농도
Inh	억제
IPA	이소프로필 알콜, $CH_3CHOHCH_3$
LAH	리튬 알루미늄 히드라이드
라웨슨(Lawesson) 시약	2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디티온
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석법
LDA	리튬 디-이소프로필 아미드
m	다중선
M	몰, mol/L
m/z	질량-대-전하 비

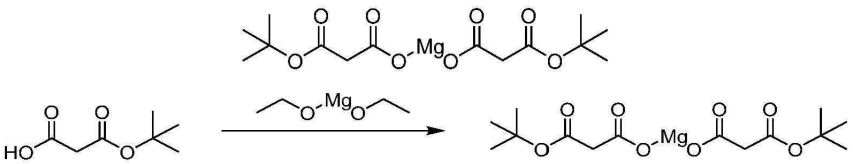
M+H	양성자화 질량, 질량 분광측정법에 의해 생성된 질량 측정값
Me	메틸, CH_3
min	분
MOI	감염비
MOM-Cl	클로로메틸 메틸 에테르
MP-TsOH	*파라*-톨루엔 술폰화 거대다공성 폴리스티렌 수지
n-BuLi	n-부틸 리튬
NBS	N-브로모숙신아미드
NCS	N-클로로숙신아미드
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
OXONE®	포타슘 퍼옥시모노술페이트, 구체적으로 $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$
Pd/C	탄소 상 팔라듐
$PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물
$Pd(Ph_3P)_4$	테트라키스(트리페닐 포스핀) 팔라듐(0)
$Pd_2(dba)_3$	트리스(디벤질리덴 아세톤) 디팔라듐(0)
PE	석유 에테르
pfu	플라크-형성 단위
Ph_3P	트리페닐 포스핀
prep-HPLC	정제용 고성능 액체 크로마토그래피
prep-TLC	정제용 박층 액체 크로마토그래피
PS-TPP	중합체-지지된 트리페닐포스핀
PSI	제곱 인치 당 파운드
pTsOH	*파라*-톨루엔술폰산
Py, py	피리딘
q	사중선
Rac, rac	라세미
Rac BINAP Pd G3	2-(2-아미노페닐)벤젠-1-이드 메탄술폰산 {1-[2-(디페닐-포스파닐)나프탈렌-1-일]나프탈렌-2-일}디페닐포스판 팔라듐

[0466]

RockPhos Pd G3	[(2-디-*tert*-부틸포스피노-3-메톡시-6-메틸-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2-아미노비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트
RP-HPLC	역상 고성능 액체 크로마토그래피
RPM, rpm	분당 회전수
RT, rt	실온, 대략 25°C
s	단일선
sat	포화
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
t	삼중선
TBAF, nBu_4NF	테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드
TBS, TBDMS	*tert*-부틸디메틸실릴
TBTU	2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
TMS	트리메틸실릴
T_R	체류 시간
TrisCl	트리스(히드록시메틸)아미노메탄 히드로클로라이드
v/v	부피/부피
WT STING	인간 내 STING의 야생형 (가장 풍부한) 변이체 (본원에 사용된 DNA 구축물: STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1)
X-Phos	2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐
Xantphos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
λ_{em}	방출 파장
λ_{ex}	여기 파장

[0467]

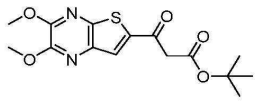
[0468] 제조예 1: 마그네슘 3-(tert-부톡시)-3-옥소프로파노에이트

[0469] 

[0470] 마그네슘 에탄올레이트 (3.57g, 31.2mmol)를 20℃에서 THF (100mL) 중 3-(tert-부톡시)-3-옥소프로판산 (10.0g, 62.4mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 감압 하에 건조시켜 마그네슘 3-(tert-부톡시)-3-옥소프로파노에이트를 수득하였다.

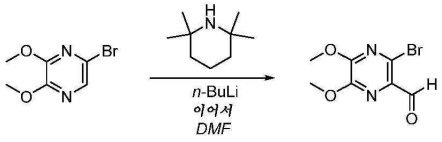
[0471] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 2.96 (s, 4H), 1.39 (s, 18H).

[0472] 제조예 2: tert-부틸 3-(2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-일)-3-옥소프로파노에이트

[0473] 

[0474] 단계 1

[0475] 3-브로모-5,6-디메톡시피라진-2-카르브알데히드

[0476] 

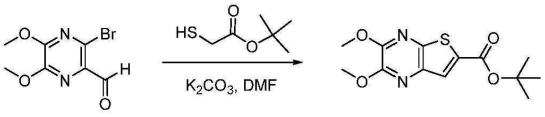
[0477] -78℃에서 THF (40mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (5.12mL, 30.1mmol)의 용액에 n-BuLi의 용액 (Hex 중 2.5M, 11.5mL, 28.8mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 0℃로 가온하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78℃로 다시 냉각시키고, THF (10mL) 중 5-브로모-2,3-디메톡시피라진 (3.00g, 13.7mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, DMF (1.06mL, 13.7mmol)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 0℃로 가온하고, 추가로 20분 동안 교반하였다. AcOH (3.0mL)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (300mL)로 희석한 다음, H_2O (2x150mL) 및 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc 용리)에 의해 정제하여 3-브로모-5,6-디메톡시피라진-2-카르브알데히드를 수득하였다.

[0478] LCMS ($C_7H_8BrN_2O_3$) (ES, m/z): 247, 249 $[M+H]^+$.

[0479] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.14 (s, 3H).

[0480] 단계 2

[0481] tert-부틸 2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-카르복실레이트

[0482] 

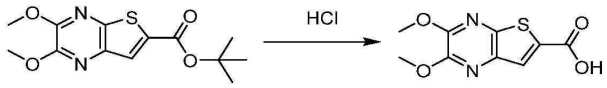
[0483] tert-부틸 2-술파닐아세테이트 (424μL, 2.92mmol) 및 DMF (2.9mL)를 실온에서 3-브로모-5,6-디메톡시피라진-2-카르브알데히드 (650mg, 2.63mmol)에 첨가하였다. 이어서, K_2CO_3 (1090mg, 7.89mmol)을 반응 혼합물에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et_2O로 희석하고, H_2O로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 Et_2O로 추출하고, 합한 유기부를 포화 수성 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-카르복실레이트를 수득하였다.

[0484] LCMS ($C_{13}H_{17}N_2O_4S$) (ES, m/z): 297 $[M+H]^+$.

[0485] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[0486] 단계 3

[0487] 2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-카르복실산

[0488] 

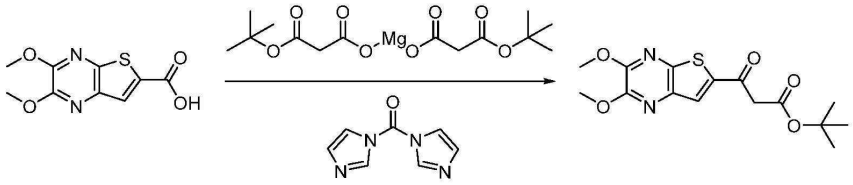
[0489] DCM (6.0mL) 중 tert-부틸 2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-카르복실레이트 (400mg, 1.35mmol)의 교반 용액에 실온에서 HCl (디옥산 중 4.0M, 1.7mL, 6.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, Hex (50mL)의 적가에 의해 희석하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 수집된 물질을 Hex (2x10mL)로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-카르복실산을 수득하였다.

[0490] LCMS ($C_9H_9N_2O_4S$) (ES, m/z): 241 $[M+H]^+$.

[0491] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

[0492] 단계 4

[0493] tert-부틸 3-(2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-일)-3-옥소프로파노에이트

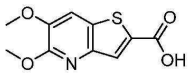
[0494] 

[0495] THF (5.5mL) 중 2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-카르복실산 (80mg, 0.33mmol) 및 CDI (324mg, 2.00mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 마그네슘 비스(3-tert-부톡시-3-옥소프로파노에이트) (628mg, 1.83mmol)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 (EtOAc 중 25% EtOH) 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(2,3-디메톡시티에노[2,3-b]피라진-6-일)-3-옥소프로파노에이트를 수득하였다.

[0496] LCMS ($C_{15}H_{19}N_2O_5S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

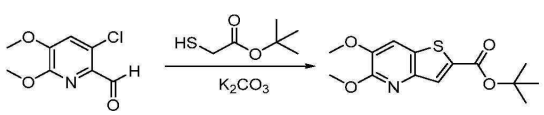
[0497] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0498] 제조예 3: 5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산

[0499] 

[0500] 단계 1

[0501] tert-부틸 5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트

[0502] 

[0503] K_2CO_3 (1180mg, 8.56mmol)을 실온에서 DMF (8.3mL) 중 3-클로로-5,6-디메톡시피콜린알데히드 (575mg, 2.86mmol) 및 tert-부틸 2-술파닐아세테이트 (0.456mL, 3.14mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 60℃로 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, Et_2O 및 H_2O로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트를 수득하였다.

[0504] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

[0505] 단계 2

[0506] 5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산

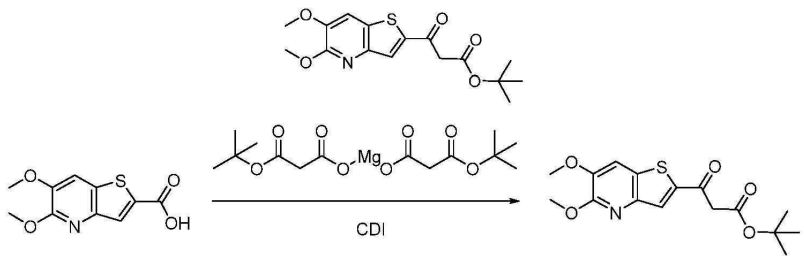
[0507] 

[0508] HCl (H_2O 중 4.0M, 2.1mL, 8.4mmol)을 실온에서 DCM (7.4mL) 중 tert-부틸 5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (493mg, 1.67mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, Hex (50mL)의 적가로 희석하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 수집된 물질을 Hex (2x10mL)로 세척한 다음, 감압 하에 건조시켜 5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

[0509] LCMS ($C_{10}H_{10}NO_4S$) (ES, m/z): 240 $[M+H]^+$.

[0510] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[0511] 제조예 4: tert-부틸 3-(5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-3-옥소프로파노에이트

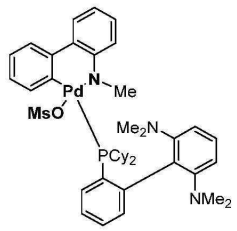
[0512] 

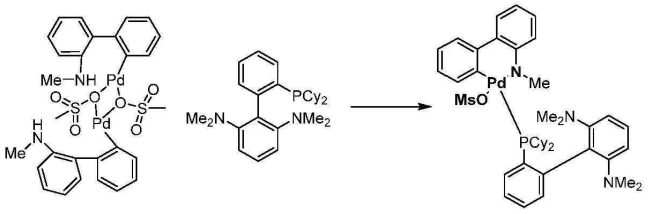
[0513] CDI (508mg, 3.13mmol)를 THF (5mL) 중 5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (500mg, 2.09mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 마그네슘 3-(tert-부톡시)-3-옥소프로파노에이트 (1220mg, 3.55mmol)를 함유하는 분리형 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가의 THF (4mL)로 희석하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O (20mL)로 희석하였다. 시트르산나트륨 삼염기성 2수화물 (2g) 및 EtOAc (50mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-3-옥소프로파노에이트를 수득하였다.

[0514] LCMS ($C_{16}H_{20}NO_5S$) (ES, m/z): 338 $[M+H]^+$.

[0515] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

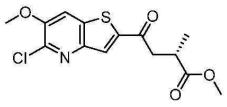
[0516] 제조예 5: C-Phos Pd G4

[0517] 

[0518] 

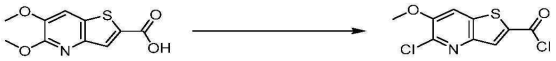
[0519] DCM (6mL) 중 (2'-메틸아미노-1,1'-비페닐-2-일)메탄술포네이토팔라듐 (II) 이량체 (439mg, 0.573mmol) 및 2'-(디시클로헥실포스피노)-N_2,N_2,N_6,N_6-테트라메틸-[1,1'-비페닐]-2,6-디아민 (500mg, 1.15mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 Et_2O (30mL)로 희석하였다. 용액을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 펜탄으로 슬러리로 만들고, 다시 감압 하에 농축시켜 C-Phos Pd G4를 수득하였다. 문헌 [Bruno, N. C.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. **2014**, 79, 4161] 참조.

[0520] 중간체 1: 메틸 (S)-4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0521] 

[0522] 단계 1

[0523] 5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐 클로라이드

[0524] 

[0525] $POCl_3$ (1.17mL, 12.5mmol)을 DMF (10.45 ml) 중 5,6-디메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (1.00g, 4.1 mmol)의 교반 혼합물에 N_2 하에 0℃에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (100mL)에 첨가하고, 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 물질을 물 (2x30mL) 및 Hex (50 mL)로 세척하였다. 수집된 물질을 Et_2O (50mL)로 희석하고, 여과하였다. 수집된 물질을 CH_2Cl_2 (60mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였다.

[0526] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.06 (s, 3H).

[0527] 단계 2

[0528] 메틸 (S)-4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0529] 

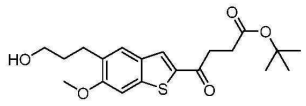
[0530] CuI (0.073g, 0.38mmol)를 진공 하에 두고, 열선총으로 1분 동안 가열하였다. 플라스크를 실온으로 냉각되도록 한 다음 N_2에 개방시켰다. 2회 더 플라스크를 배기시키고 이어서 N_2로 재충전하였다. 플라스크에 고무 격막 및 N_2 유입구를 부착하여 양성 N_2 압력 하에 유지하였다. THF (2 mL)를 플라스크에 첨가하고, 반응 혼합물을 빙수조에서 냉각시켰다. THF (0.50M, 1.68 mL, 0.84mmol) 중 (R)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필) 아연(II) 브로마이드의 용액을 반응 혼합물에 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 105분 동안 교반하였다. 이어서 NMP (3 mL) 중 5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐 클로라이드 (0.200g, 0.763mmol)의 혼합물을 5분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 이소프로필 아세테이트 (50mL) 및 시트르산나트륨 (물 중 20% w/v, 50mL)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트 (30mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 NaCl (2x50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류

물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc 용리)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0531] LCMS ($C_{14}H_{15}ClNO_4S$) (ES, m/z): 328 $[M+H]^+$.

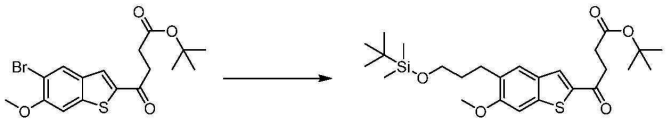
[0532] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (dd, J=17.2, 7.9Hz, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.06 (dd, J=17.2, 5.2Hz, 1H), 1.32 (d, J=7.1Hz, 3H).

[0533] 중간체 2: tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0534] 

[0535] 단계 1

[0536] tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0537] 

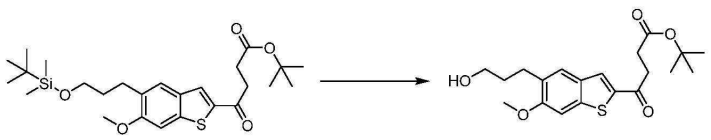
[0538] tert-부틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (1.75g, 4.38mmol; 81% 순도) 및 C-Phos Pd G3 (0.177g, 0.219mmol)을 격막-함유 스크류 마개를 갖는 40mL 바이알에 첨가하였다. 바이알을 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. THF (15.7mL)를 바이알에 N_2 교반 하에 교반하면서 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 교반하면서, (3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 17.5mL, 8.75mmol)을 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc (75mL)와 10% 수성 시트르산나트륨 (75mL) 사이에 분배하고, 5분 동안 격렬히 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (20mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→40% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0539] LCMS ($C_{26}H_{40}NaO_5SSi$) (ES, m/z): 515 $[M+Na]^+$.

[0540] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.72 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.85 (p, J=6.5Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0541] 단계 2

[0542] tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0543] 

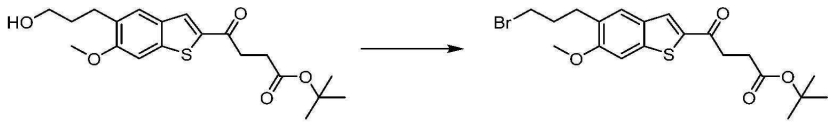
[0544] MeOH (5.0mL) 중 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (1.45g, 2.94mmol)의 혼합물에 물 (5.0mL) 및 HOAc (5.0mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc와 수성 NaCl 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 NaCl로 2회 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부

타노에이트를 수득하였다.

[0545] LCMS ($C_{20}H_{26}NaO_5S$) (ES, m/z): 401 $[M+Na]^+$.

[0546] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0547] 중간체 3: tert-부틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

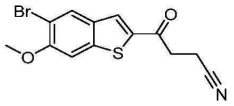
[0548] 

[0549] 트리페닐포스핀 (0.24g, 0.91mmol)을 THF (2.8mL) 중 tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.22g, 0.57mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NBS (0.15g, 0.85mmol)를 한 번에 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 $AlCl_3$ 및 EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0550] LCMS ($C_{16}H_{18}BrO_4S$) (ES, m/z): 385, 387 $[M-C_4H_8]^+$.

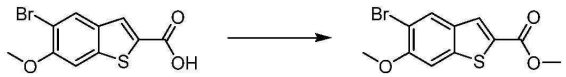
[0551] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0552] 중간체 4: 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴

[0553] 

[0554] 단계 1

[0555] 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

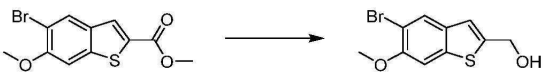
[0556] 

[0557] 진한 H_2SO_4 (3.0mL, 56mmol)를 MeOH (60mL) 중 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (5.0g, 17mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 4.5일 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 혼합물에 $CHCl_3$ 중 30% IPA을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트를 수득하였다.

[0558] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[0559] 단계 2

[0560] (5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)메탄올

[0561] 

[0562] LAH (THF 중 1.0M, 2.8mL, 2.8mmol)을 THF (9.0mL) 중 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

(0.78g, 2.3mmol)의 혼합물에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 40분 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $AlCl_3$으로 희석하였다. EtOAc을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)메탄올을 수득하였다.

[0563] LCMS ($C_{10}H_8BrOS$) (ES, m/z): 255, 257 $[M-OH]^+$.

[0564] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.69-5.59 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0565] 단계 3

[0566] 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르브알데히드

[0567] 

[0568] 이산화망가니즈 (6.3g, 73mmol)를 DCM (97mL) 중 (5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)메탄올 (4.0g, 15mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 생성물을 MeOH로 연화처리하고, 혼합물을 유리 프릿에 통과시켜 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르브알데히드를 수득하였다.

[0569] LCMS ($C_{10}H_8BrO_2S$) (ES, m/z): 271, 273 $[M+H]^+$.

[0570] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0571] 단계 4

[0572] 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴

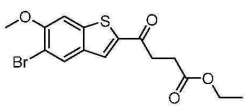
[0573] 

[0574] ACN (0.15mL, 2.2mmol)을 톨루엔 (2.2mL) 중 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르브알데히드 (0.30g, 1.1mmol), 2-메시틸-2,5,6,7-테트라히드로-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-4-윰 클로라이드 (0.029g, 0.11mmol) 및 K_3PO_4 (0.24g, 1.1mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 두고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴을 수득하였다.

[0575] LCMS ($C_{13}H_{11}BrNO_2S$) (ES, m/z): 324, 326 $[M+H]^+$.

[0576] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-8.22 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.59-3.44 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H).

[0577] 중간체 5: 에틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0578] 

[0579] 단계 1

[0580] 5-브로모-2-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드

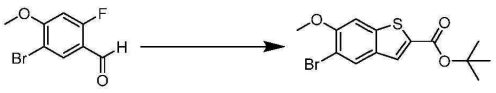
[0581] 

[0582] 2-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (9.0g, 58mmol)를 0℃에서 MeOH (40mL) 중 Br_2 (6.0mL, 120mmol)의 용액에 천천히 (조금씩) 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. H_2O (300mL) 중 $NaHSO_3$ (24.3g, 234mmol)의 용액을 0℃에서 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 이어서, 생성된 현탁액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 추가의 H_2O (3x25mL)로 세척하였다. 이어서, 여과물을 감압 하에 건조시켜 5-브로모-2-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드를 수득하였다. 생성물을 정제 없이 사용하였다.

[0583] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 10.02 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0584] 단계 2

[0585] tert-부틸 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

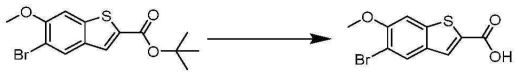
[0586] 

[0587] K_2CO_3 (19.0g, 137mmol)을 20℃에서 Ar 하에 DMF (50mL) 중 5-브로모-2-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (10.7g, 45.8mmol) 및 tert-부틸 2-메르캅토아세테이트 (6.65mL, 45.8mmol)의 용액에 천천히 (조금씩) 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et_2O (1000mL)로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 H_2O (500mL에 이어서 2x250mL)로 세척하고, 합한 수성 층을 Et_2O (2x200mL)로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 합하고, 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 5-브로모-6-메톡시벤조 [b]티오펜-2-카르복실레이트를 수득하였다. 생성물을 정제 없이 사용하였다.

[0588] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

[0589] 단계 3

[0590] 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산

[0591] 

[0592] HCl (56mL, 1,4-디옥산 중 4.0M, 230mmol)을 20℃에서 DCM (200mL) 중 tert-부틸 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (15.5g, 45.0mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 Hex (500mL)의 적가로 희석하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 추가로 첨가 후 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 수집된 물질을 Hex (2x50mL)로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 5-브로모-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르복실산을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[0593] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 13.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

[0594] 단계 4

[0595] 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드

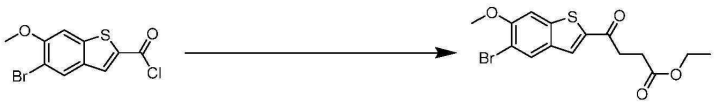
[0596] 

[0597] DMF (0.049mL, 0.63mmol)를 0℃에서 Ar 하에 THF (100mL) 중 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산

(6.0g, 21mmol) 및 $(COCl)_2$ (5.5mL, 63mmol)의 용액에 천천히 (적가로) 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-브로모-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였다. 생성물을 정제 없이 사용하였다.

[0598] 단계 5

[0599] 에틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

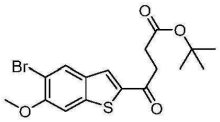
[0600] 

[0601] (3-에톡시-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드의 용액 (13.8mL, THF 중 0.50M, 6.9mmol)을 ((티오펜-2-카르보닐)옥시)구리 (1.31g, 6.87mmol)가 들은 오븐-건조된 플라스크에 Ar 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF (25.0mL) 중 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (1.52g, 4.98mmol)의 Ar-탈기된 용액을 캐뉼라를 통해 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하고; 생성된 현탁액을 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl (50mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 EtOAc (500mL) 및 포화 수성 NaCl (50mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl (25mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0602] LCMS ($C_{15}H_{16}BrO_4S$) (ES, m/z): 371, 373 $[M+H]^+$.

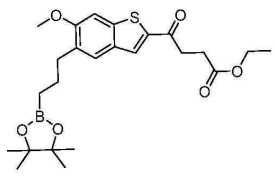
[0603] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 3H).

[0604] 중간체 6: tert-부틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0605] 

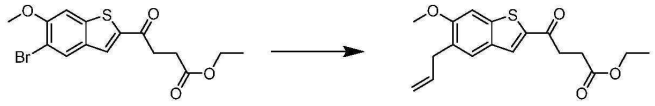
[0606] 중간체 6은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 5에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0607] 중간체 7: 에틸 4-(6-메톡시-5-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0608] 

[0609] 단계 1

[0610] 에틸 4-(5-알릴-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0611] 

[0612] 에틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (5.0g, 13mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (1.6g,

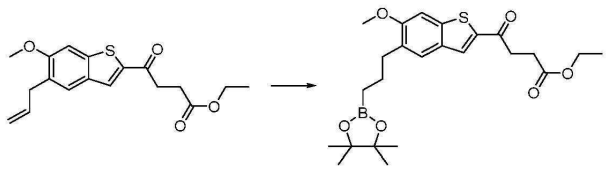
1.3mmol), 및 디옥산 (15mL)이 들은 바이알에 알릴트리-n-부틸주석 (5.4mL, 18mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 수성 KF (0.5M, 200mL)를 함유하는 플라스크에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하고, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 0→30% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 에틸 4-(5-알릴-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0613] LCMS ($C_{18}H_{21}O_4S$) (ES, m/z): 333 $[M+H]^+$.

[0614] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.96 (dq, J=15.9, 6.6Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.5Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.01 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.27 (dd, J=11.0, 4.3Hz, 2H), 2.62 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0615] 단계 2

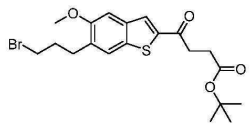
[0616] 에틸 4-(6-메톡시-5-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로필)벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0617] 

[0618] 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (0.45g, 1.1mmol), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)이리듐(i) 이량체 (0.35g, 0.53mmol), 에틸 4-(5-알릴-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (3.5g, 11mmol), 및 THF (20mL)의 혼합물에 피나콜보란 (THF 중 1.0M, 15.8mL, 15.8mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 0→20% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 에틸 4-(6-메톡시-5-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

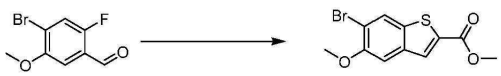
[0619] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.02 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.62 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.58 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.16-1.11 (m, 15H), 0.67 (t, J=7.6Hz, 2H).

[0620] 중간체 8: tert-부틸 4-(6-(3-브로모프로필)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0621] 

[0622] 단계 1

[0623] 메틸 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

[0624] 

[0625] DMF (100mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-메톡시벤즈알데히드 (5.00g, 21.5mmol)의 교반 용액에 메틸 2-메르캅토아세테이트 (2.51g, 23.6mmol) 및 K_2CO_3 (8.90g, 64.4mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 3회 탈기하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. EtOAc (500mL) 및 H_2O (1200mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl (2x200mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 6-브로모-5-메톡시벤조 [b]티오펜-2-카르복실레이트를 수득하였다.

[0626] LCMS ($C_{11}H_{10}BrO_3S$) (ES, m/z): 301, 303 $[M+H]^+$.

[0627] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ=8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

[0628] 단계 2

[0629] 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산

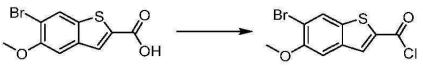
[0630] 

[0631] MeOH (20mL), THF (20mL), 및 H_2O (20mL) 중 메틸 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (1.45g, 4.81mmol)의 현탁액에 NaOH (1.93g, 48.1mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50℃로 0.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. H_2O (200mL)를 잔류물에 첨가하고, 시트르산을 첨가하여 용액을 pH=6으로 조정하였다. 나머지 수성 현탁액을 EtOAc (3x50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl (100mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0632] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ=13.52 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

[0633] 단계 3

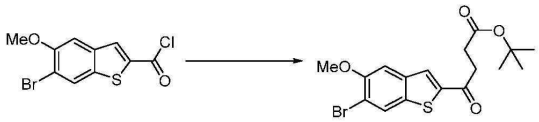
[0634] 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드

[0635] 

[0636] 무수 THF (6mL) 중 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (800mg, 2.79mmol)의 교반 용액에 $(COCl)_2$ (1.06g, 8.36mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 75℃에서 15시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0637] 단계 4

[0638] tert-부틸 4-(6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

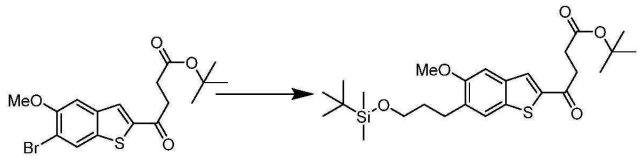
[0639] 

[0640] 둥근 바닥 플라스크에 CuI (0.24g, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고 이어서 N_2에 개방시켰다. 이를 3회 반복하였다. THF (4.0mL)를 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. (3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드의 혼합물 (THF 중 0.50M, 9.6mL, 4.8mmol)을 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (0.73 g, 2.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고 진한 NH_4OH (4.5mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액에 물 (240mL) 및 MeOH (60mL)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 음파처리 조에서 초음파처리하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0641] LCMS ($C_{17}H_{19}BrO_4S$) (ES, m/z): 421, 423 $[M+Na]^+$.

[0642] 단계 5

[0643] tert-부틸 4-(6-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

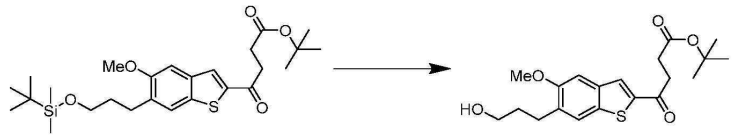
[0644] 

[0645] tert-부틸 4-(6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.16g, 0.40mmol) 및 THF (2.0mL)가 들은 플라스크에 [(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-비스(N,N-디메틸아미노) -1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄 술포네이트 (C-Phos Pd G3, 16mg, 0.020mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. (3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 2.4mL, 1.2mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 및 10% 수성 시트르산나트륨의 혼합물로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0646] LCMS ($C_{26}H_{41}O_5SSi-C_4H_8$) (ES, m/z): 437 $[M-C_4H_8]^+$.

[0647] 단계 6

[0648] tert-부틸 4-(6-(3-히드록시프로필)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

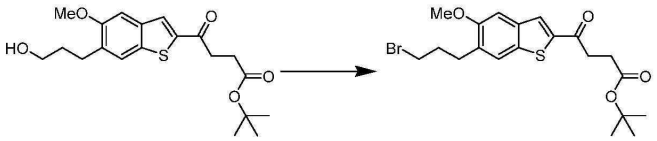
[0649] 

[0650] tert-부틸 4-(6-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.11g, 0.23 mmol)가 들은 플라스크에 MeOH (1.5mL), 물 (1.5mL) 및 HOAc (1.5mL)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 물 (3x50mL)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-(3-히드록시프로필)-5-메톡시-벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0651] LCMS ($C_{20}H_{27}O_5S-C_4H_8$) (ES, m/z): 323 $[M-C_4H_8]^+$.

[0652] 단계 7

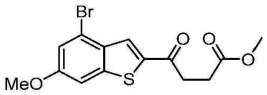
[0653] tert-부틸 4-(6-(3-브로모프로필)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0654] 

[0655] 0℃에서 THF (1.0mL) 중 tert-부틸 4-(6-(3-히드록시프로필)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (74mg, 0.20mmol) 및 트리페닐포스핀 (82mg, 0.31mmol)의 혼합물에 NBS (52mg, 0.29mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 15분 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-(3-브로모프로필)-5-메톡시벤조 [b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

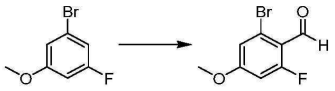
[0656] LCMS ($C_{20}H_{26}BrO_4S-C_4H_8$) (ES, m/z): 385, 387 $[M-C_4H_8]$.

[0657] 중간체 9: 메틸 4-(4-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0658] 

[0659] 단계 1

[0660] 2-브로모-6-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드

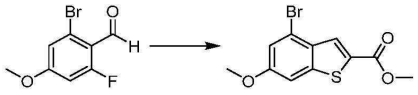
[0661] 

[0662] -78℃에서 THF (120mL) 중 1-브로모-3-플루오로-5-메톡시벤젠 (7.5g, 37mmol)의 혼합물에 LDA (THF 중 2.0M, 22mL, 44mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 30분 후, DMF (3.4mL, 44mmol)를 적가한 다음, 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 물로 켄칭한 다음, 실온으로 가온하고, EtOAc을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 2회 이상 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-브로모-6-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드를 수득하였다.

[0663] LCMS ($C_8H_7BrFO_2$) (ES, m/z): 233, 235 $[M+H]^+$.

[0664] 단계 2

[0665] 메틸 4-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

[0666] 

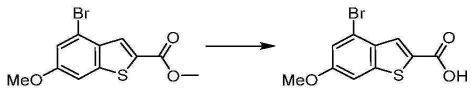
[0667] DMSO (54mL) 중 2-브로모-6-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (2.5g, 11mmol)의 혼합물에 TEA (3.0mL, 21mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 메틸 티오글리콜레이트 (3.1mL, 32mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 30분 후, 혼합물을 60℃로 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→15% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 메틸 4-브로모-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르복실레이트를 수득하였다.

[0668] LCMS ($C_{11}H_{10}BrO_3S$) (ES, m/z): 301, 303 $[M+H]^+$.

[0669] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[0670] 단계 3

[0671] 4-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산

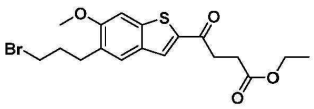
[0672] 

[0673] THF (14mL), MeOH (7.0mL), 및 물 (7.0mL) 중 메틸 4-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (1.7g, 5.5mmol)의 혼합물에 LiOH (0.66g, 28mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃로 2시간 동안 가열하였다. 2시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 수성 HCl (물 중 2.0M, 14mL, 28mmol)로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 잔류물을 EtOAc로 세척하였다. 이어서, 잔류물을 진공 하에 건조시키고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0674] LCMS ($C_{10}H_8BrO_3S$) (ES, m/z): 287, 289 $[M+H]^+$.

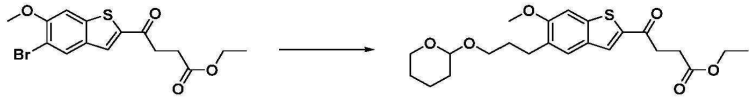
[0675] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13.57 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

[0676] 중간체 10: 에틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0677] 

[0678] 단계 1

[0679] 에틸 4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0680] 

[0681] 에틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (13g, 35mmol), 및 C-Phos Pd G4 (1.4g, 1.7mmol)의 혼합물에 (3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 100 mL, 50mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 40℃로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 0→30% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 에틸 4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0682] LCMS ($C_{23}H_{31}O_6S$) (ES, m/z): 435 $[M+H]^+$.

[0683] ^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.02 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (t, J=8.1Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 2.73-2.59 (m, 4H), 1.79 (p, J=6.7Hz, 2H), 1.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 1.58 (t, J=7.9Hz, 1H), 1.48-1.34 (m, 4H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0684] 단계 2

[0685] 에틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

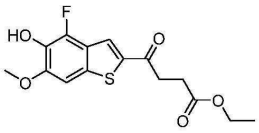
[0686] 

[0687] 0℃에서 4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)벤조 [b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (6.2g, 14mmol) 및 DCM (100 mL)의 혼합물에 트리페닐포스핀 디브로마이드 (9.03 g, 21.4mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 0→30% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 에틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0688] LCMS ($C_{18}H_{22}BrO_4S$) (ES, m/z): 413, 415 $[M+H]^+$

[0689] ^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.02 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.27 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.63 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.07 (p, J=6.7Hz, 2H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H).

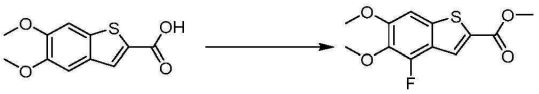
[0690] 중간체 11: 에틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트



[0691]

[0692] 단계 1

[0693] 메틸 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트



[0694]

[0695] 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (셀렉트플루오르(Selectfluor)™, 77mg, 0.22mmol)을 실온에서 ACN (1ml) 중 메틸 5,6-디메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르복실레이트 (50mg, 0.20mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (10mL)으로 희석하고, EtOAc (3x10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl (10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (SiO_2, PE 중 EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르복실레이트를 수득하였다.

[0696] LCMS ($C_{12}H_{12}FO_4S$) (ES, m/z): 293 $[M+H]^+$.

[0697] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

[0698] 단계 2

[0699] 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산



[0700]

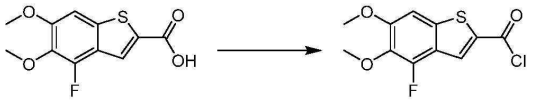
[0701] $LiOH \cdot H_2O$ (71.4 mg, 1.70mmol)를 THF (3ml), MeOH (1ml), 및 H_2O (1ml) 중 메틸 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (46mg, 0.170mmol)의 혼합물에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl을 사용하여 pH=5로 조정하고, EtOAc (3x10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl (10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (ACN/H_2O, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 수득하였다.

[0702] LCMS ($C_{11}H_9FO_4S$) (ES, m/z): 257 $[M+H]^+$.

[0703] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

[0704] 단계 3

[0705] 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드



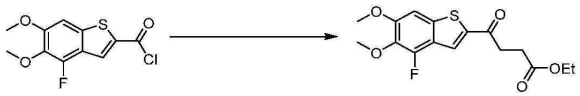
[0706]

[0707] 무수 THF (5mL) 중 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (153mg, 0.60mmol)의 교반 용액에

$(COCl)_2$ (0.21mL, 2.40mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0708] 단계 4

[0709] 에틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0710] 

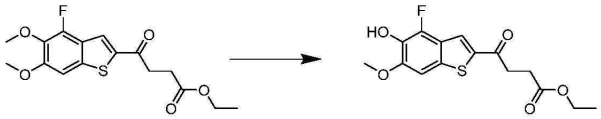
[0711] 구리(I) 티오펜-2-카르복실레이트 (125mg, 0.65mmol)의 현탁액을 N_2로 5분 동안 폭기한 다음, 0℃로 냉각시켰다. (3-에톡시-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드의 용액 (17.7mL, THF 중 0.5M, 8.83mmol)을 N_2 하에 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF (3mL) 중 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조 [b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (130mg, 0.47mmol)의 N_2-폭기 용액을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 가온되도록 하고, 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (20mL)에 교반하면서 부었다. 혼합물을 EtOAc (2x20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O 및 포화 수성 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 에틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0712] LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$.

[0713] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.10 (t, J=1.0Hz, 1H), 4.19 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.05-3.97 (m, 6H), 3.36 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H).

[0714] 단계 5

[0715] 에틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

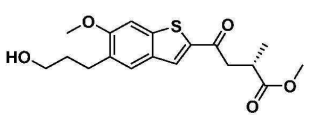
[0716] 

[0717] 에틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (3.6g, 11mmol) 및 DCM (50mL)의 혼합물에 $AlCl_3$ (5.64g, 42.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 첨가 깔때기를 반응 용기에 연결하고, 격렬하게 교반하면서 물 (50 mL)을 혼합물에 천천히 첨가하고, 이어서 수성 HCl (1N, 50mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20% IPA/DCM으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (100% DCM)에 의해 정제하여 에틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0718] LCMS ($C_{15}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 327 $[M+H]^+$.

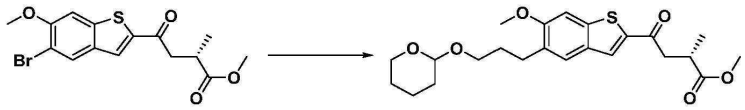
[0719] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.06 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0720] 중간체 12: (S)-메틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0721] 

[0722] 단계 1

[0723] (2S)-메틸-4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필) 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0724] 

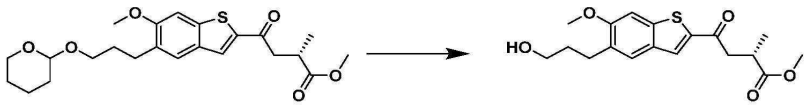
[0725] (S)-메틸-4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (7.0g, 19mmol), 및 C-Phos Pd G4 (0.76g, 0.94mmol)의 혼합물에 (3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 100 mL, 50mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 0→30% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 에틸 (2S)-메틸-4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0726] LCMS ($C_{23}H_{31}O_6S$) (ES, m/z): 435 $[M+H]^+$.

[0727] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (dd, J=13.2, 5.3Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.15 (dd, J=17.4, 4.9Hz, 1H), 2.94 (dt, J=12.9, 7.1Hz, 1H), 2.67 (헵트, J=7.6, 7.1Hz, 2H), 1.79 (p, J=6.7Hz, 2H), 1.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 1.58 (t, J=7.9Hz, 1H), 1.48-1.35 (m, 4H), 1.18-1.11 (m, 3H).

[0728] 단계 2

[0729] (S)-메틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

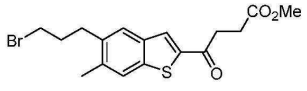
[0730] 

[0731] (2S)-메틸-4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시) 프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (2.62g, 6.03mmol) 및 MeOH (50mL)의 혼합물에 pTsOH (1.72g, 9.04mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 희석하였다. 유기 층을 분리한 다음, 수성 포화 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-메틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0732] LCMS ($C_{18}H_{23}O_5S$) (ES, m/z): 351 $[M+H]^+$.

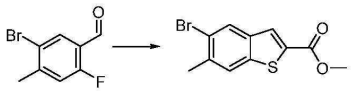
[0733] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.44 (t, J=5.0Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.15 (dd, J=17.4, 4.9Hz, 1H), 2.93 (h, J=7.0Hz, 1H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.68 (p, J=6.6Hz, 2H), 1.15 (d, J=7.1Hz, 3H).

[0734] 중간체 13: 메틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0735] 

[0736] 단계 1

[0737] 메틸 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트

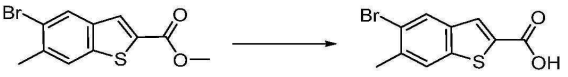
[0738] 

[0739] DMSO (120mL) 중 5-브로모-2-플루오로-4-메틸벤즈알데히드 (5.0g, 23mmol)의 혼합물에 TEA (6.4mL, 46mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 메틸 티오글리콜레이트 (6.7mL, 69mmol)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 60℃로 18시간 동안 가열하였다. 18시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 잔류물을 진공 하에 건조시켰다. 모액에 실리카 겔 (50g)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 5-브로모-6-메틸벤조[b] 티오펜-2-카르복실레이트를 수득하였다.

[0740] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

[0741] 단계 2

[0742] 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산

[0743] 

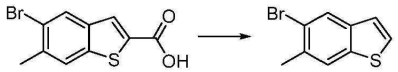
[0744] THF (24ml), 물 (12ml), 및 MeOH (12ml) 중 메틸 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (2.76g, 9.68mmol)의 혼합물에 LiOH (1.16g, 48.4mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 HCl (물 중 1.0M, 48ml, 48mmol)을 사용하여 거의 중성으로 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산을 수득하였다. 생성물을 정제 없이 사용하였다.

[0745] LCMS ($C_{10}H_8BrO_2S$) (ES, m/z): 271, 273 $[M+H]^+$.

[0746] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

[0747] 단계 3

[0748] 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜

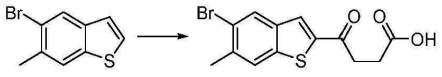
[0749] 

[0750] 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (5.7g, 21mmol)에 DMA (100mL)를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 5개의 바이알에 균등하게 나누었다. DBU (1.6mL)를 각각의 바이알에 첨가한 다음, 각각의 바이알을 마이크로웨이브로 200℃까지 2시간 동안 조사하였다. 완결된 후, 5개의 바이알을 합한 다음, EtOAc 및 포화 수성 $NaHCO_3$으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜을 수득하였다.

[0751] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.3Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

[0752] 단계 4

[0753] 4-(5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산

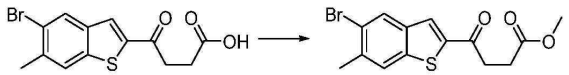
[0754] 

[0755] 0℃에서 DCM (88mL) 중 5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜 (2.0g, 8.8mmol)의 혼합물에 숙신산 무수물 (1.1g, 11mmol)에 이어서 $AlCl_3$ (2.3g, 18mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 및 HCl (물 중 1.0N)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물에 실리카 겔 (10g)을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 진공 하에 18시간 동안 둔 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→50% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 4-(5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[0756] LCMS ($C_{13}H_{12}BrO_3S$) (ES, m/z): 327, 329 $[M+H]^+$.

[0757] 단계 5

[0758] 메틸 4-(5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0759] 

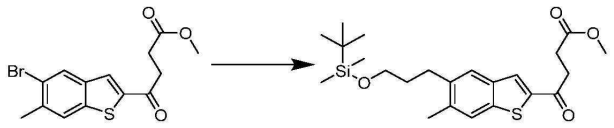
[0760] DMF (20mL) 중 4-(5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산 (0.99g, 3.0mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (1.0g, 7.6mmol)을 첨가하였다. 10분 후, CH_3I (0.95mL, 15mmol)를 첨가하고, 혼합물을 LCMS에 의해 완결될 때까지 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0761] LCMS ($C_{14}H_{14}BrO_3S$) (ES, m/z): 341, 343 $[M+H]^+$.

[0762] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).

[0763] 단계 6

[0764] 메틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

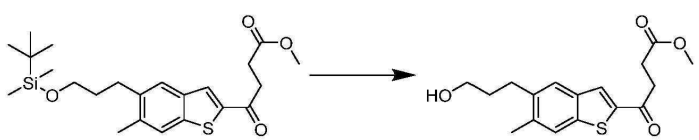
[0765] 

[0766] 메틸 4-(5-브로모-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.40g, 1.2mmol) 및 THF (5.9mL)가 들은 플라스크에 C-Phos Pd G3 (47mg, 0.059mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. (3-((tert-부틸디메틸실릴) 옥시)프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 7.0mL, 3.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 및 10% 수성 시트르산나트륨의 혼합물로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시) 프로필)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0767] LCMS ($C_{23}H_{35}O_4SSi$) (ES, m/z): 435 $[M+H]^+$.

[0768] 단계 7

[0769] 메틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0770] 

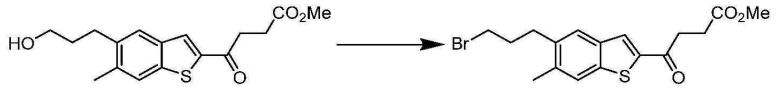
[0771] THF (2.7mL) 중 메틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메틸-벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.23g, 0.54mmol)의 혼합물에 TBAF (THF 중 1.0M, 1.0mL, 1.0mmol)을 첨가하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→70% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 메틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0772] LCMS ($C_{17}H_{21}O_4S$) (ES, m/z): 321 $[M+H]^+$.

[0773] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.55 (t, J=5.1Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 2H).

[0774] 단계 8

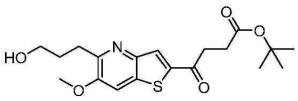
[0775] 메틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0776] 

[0777] 0℃에서 THF (1.5mL) 중 메틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메틸벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (97mg, 0.30mmol) 및 Ph_3P (130mg, 0.48mmol)의 교반 혼합물에 NBS (81mg, 0.45mmol)를 한 번에 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→25% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 메틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

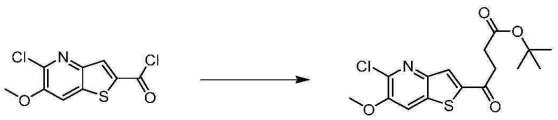
[0778] LCMS ($C_{17}H_{20}BrO_3S$) (ES, m/z): 383, 385 $[M+H]^+$.

[0779] 중간체 14: tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0780] 

[0781] 단계 1

[0782] tert-부틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0783] 

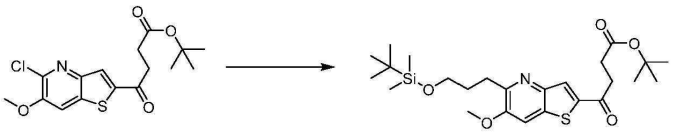
[0784] CuCl (0.721g, 7.29mmol)을 교반용 막대가 구비된 250mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 3회 배기시킨 다음 N_2로 퍼징하였다. THF (14.6mL)를 플라스크에 첨가하고, 이어서 이를 교반하고, 빙수조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 이어서, (3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아연(II) (0.50M THF, 30mL, 15mmol)을 0℃에서 교반하면서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 35분 동안 교반하였다. 5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐 클로라이드 (1.91g, 7.29mmol)를 첨가하고, 이어서 NMP (14.6mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 7시간 동안 교반하였다. 진한 NH_4OH (4mL)를 0℃에서 빠르게 교반하면서 반응물에 첨가하였다. 이 현탁액에 물:MeOH (4:1 140mL)을 ~20g 시트르산나트륨 삼염기성 2수화물과 함께 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하였다. 이어서, 케이크를 Hex으로 슬러리로 만들고, 2회 여과하였다. 72시간에 걸쳐 N_2 스위핑하면서 케이크를 통해 진공을 뽑아 tert-부틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0785] LCMS ($C_{16}H_{19}ClNO_4S$) (ES, m/z): 356 $[M+H]^+$.

[0786] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.30 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.87-2.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0787] 단계 2

[0788] tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0789] 

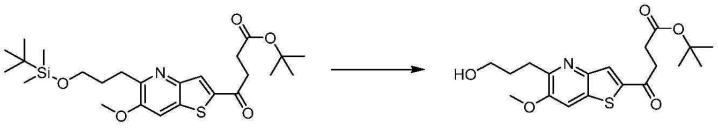
[0790] tert-부틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (1.00g, 2.81mmol) 및 CPhos Pd G3 (0.113g, 0.141mmol)을 격막-함유 스크류 마개를 갖는 40mL 바이알에 첨가하였다. 바이알을 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. THF (10.0mL)를 N_2 하에 교반하면서 바이알에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 교반하면서, (3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 11.2mL, 5.60mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (75mL)와 10% 수성 시트르산 나트륨 (75mL) 사이에 분배하고, 5분 동안 격렬히 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (20mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→40% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0791] LCMS ($C_{25}H_{40}NO_5SSi$) (ES, m/z): 494 $[M+H]^+$.

[0792] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.30 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.73 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[0793] 단계 3

[0794] tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

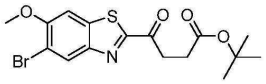
[0795] 

[0796] MeOH (3.0mL) 중 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.735g, 1.49mmol)의 혼합물에 물 (3.0mL)에 이어서 HOAc (3.0mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (50mL), 물 (25mL) 및 포화 수성 NaCl (25mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (50mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배에 이어서 100% EtOAc에서 등용매)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0797] LCMS ($C_{19}H_{26}NO_5S$) (ES, m/z): 380 $[M+H]^+$.

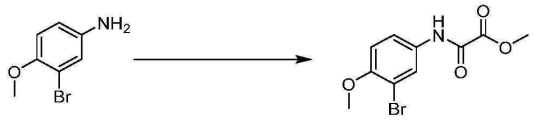
[0798] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.06 (p, J=6.5Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0799] 중간체 15: tert-부틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0800] 

[0801] 단계 1

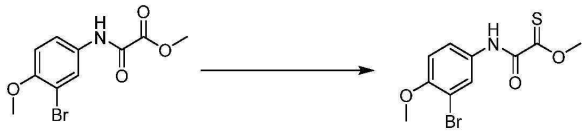
[0802] 메틸 2-((3-브로모-4-메톡시페닐)아미노)-2-옥소아세테이트

[0803] 

[0804] N_2의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 5-L 4구 둥근 바닥 플라스크에 DCM (3.0L) 중 3-브로모-4-메톡시아닐린 (232g, 1.15mol), DIPEA (171g, 1.32mol), 및 메틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (148g, 1.21mol)의 혼합물을 넣었다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물/얼음 (2L)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3x1L)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 2-((3-브로모-4-메톡시페닐)아미노)-2-옥소아세테이트를 수득하였으며, 이를 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[0805] 단계 2

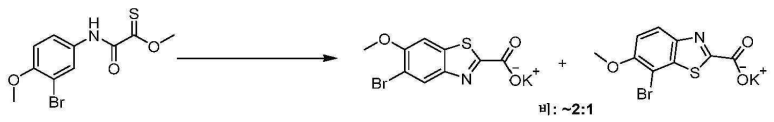
[0806] O-메틸 2-((3-브로모-4-메톡시페닐)아미노)-2-옥소에탄티오에이트

[0807] 

[0808] N_2의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 3-L 4구 둥근 바닥 플라스크에 톨루엔 (1.5L) 중 메틸 2-((3-브로모-4-메톡시페닐)아미노)-2-옥소아세테이트 (111g, 386mmol) 및 라웨슨 시약 (86.4 g, 214 mmol)의 혼합물을 넣었다. 생성된 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 물질을 여과에 의해 제거하고, DCM (3x500mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/PE (1:20))에 의해 정제하여 O-메틸 2-((3-브로모-4-메톡시페닐)아미노)-2-옥소에탄티오에이트를 수득하였으며, 이를 특징화 없이 사용하였다.

[0809] 단계 3

[0810] 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산, 칼륨 염 및 7-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산, 칼륨 염 (이성질체의 2:1 혼합물)

[0811] 

[0812] N_2의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 2-L 4구 둥근 바닥 플라스크에 메틸 O-메틸 2-((3-브로모-4-메톡시페닐)아미노)-2-옥소에탄티오에이트 (84.5g, 278mmol)를 넣었다. H_2O (500mL)중 KOH (50g, 90mmol)의 혼합물을 10분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서 H_2O (2L) 중 페리시안화칼륨 (III) 수화물 (242g, 735mmol)의 혼합물을 10분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물의 pH를 수성 HCl (2.0M)을 사용하여 2로 조정하였다. 이어서, 물 (500mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 생성된 생성물을 여과에 의해 수집하고, DCM (1L)으로 세척하였다. 케이크를 수성 KOH (2.0M, 500mL, 1mol)로 0.5시간 동안 슬러리로 만들었다. 이어서, 생성된 생성물을 여과에 의해 수집하고, H_2O (2x500mL)로 세척하여 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산, 칼륨 염 및 7-브로모-6-메톡시벤조[d] 티아졸-2-카르복실산, 칼륨 염의 2:1 혼합물을 수득하였다.

[0813] 5-브로모-6-메톡시벤조 [d]티아졸-2-카르복실산, 칼륨 염 (주요 이성질체)에 대한 특징화 데이터:

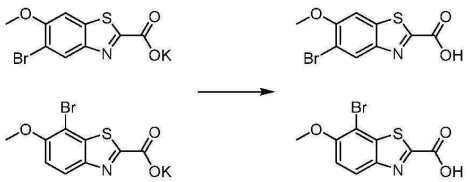
[0814] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6, ppm) δ 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

[0815] 7-브로모-6-메톡시벤조 [d]티아졸-2-카르복실산, 칼륨 염 (부차 이성질체)에 대한 특징화 데이터:

[0816] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6, ppm) 7.90 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

[0817] 단계 4

[0818] 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산 및 7-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산 (이성질체의 2:1 혼합물)

[0819] 

[0820] 1 L 플라스크에 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산, 칼륨 염 및 7-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산, 칼륨 염 (이성질체의 2:1 혼합물) (22.4g, 49.4mmol), 물 (300mL), ACN (180mL), MeOH (120mL), 및 TFA (11.4mL, 148mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 격렬히 교반하였다. 생성된 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물 (2x20mL), MeOH (2x5mL), 및 Et_2O (2x10mL)로 세척하여 5-브로모-6-메톡시벤조[d] 티아졸-2-카르복실산 및 7-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산의 2:1 혼합물을 수득하였다.

[0821] 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산 (주요 이성질체)에 대한 특징화 데이터:

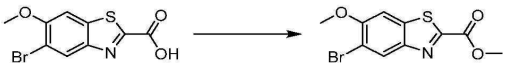
[0822] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

[0823] 7-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산 (부차 이성질체)에 대한 특징화 데이터:

[0824] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[0825] 단계 5

[0826] 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실레이트

[0827] 

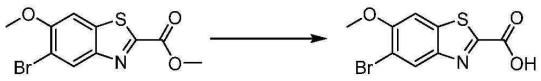
[0828] 250 mL 플라스크에 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산 및 7-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산 (이성질체의 2:1 혼합물) (17.2g, 41.8mmol) 및 MeOH (150mL)를 첨가하였다. 혼합물을 격렬히 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 교반하는 혼합물에 $SOCl_2$ (6.1mL, 84mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 생성물을 여과에 의해 수집하고, MeOH (2x20mL)로 세척하였다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0→30% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조 [d]티아졸-2-카르복실레이트를 단일 이성질체로서 수득하였다.

[0829] LCMS ($C_{10}H_9BrNO_3S$) (ES, m/z): 302, 304 (M+H)+.

[0830] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).

[0831] 단계 6

[0832] 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산

[0833] 

[0834] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 5-브로모-6-메톡시벤조[d] 티아졸-2-카르복실레이트 (7.3g, 24mmol) 및 MeOH

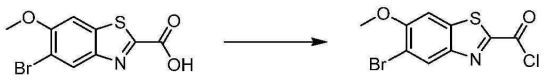
(150mL)을 첨가하였다. 격렬히 교반하는 혼합물에 수성 NaOH (2.0M, 37mL, 74mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 수성 HCl (2.0M, 37mL, 74mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 격렬히 교반하였다. 생성된 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물 (2x50mL) 및 MeOH (2x20mL)로 세척하여 5-브로모-6-메톡시벤조[d] 티아졸-2-카르복실산을 수득하였다.

[0835] LCMS ($C_9H_7BrNO_3S$) (ES, m/z): 288, 290 (M+H).

[0836] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

[0837] 단계 7

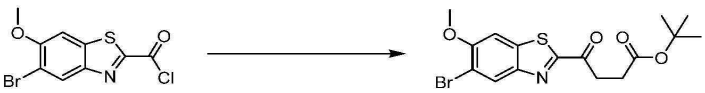
[0838] 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르보닐 클로라이드

[0839] 

[0840] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르복실산 (1.46g, 5.07mmol), DCM (25mL), 및 DMF (0.080mL, 1.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 $(COCl)_2$ (5.32mL, 10.6mmol)를 1분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[0841] 단계 8

[0842] tert-부틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트

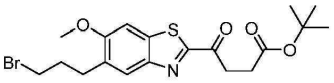
[0843] 

[0844] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 CuCl (0.45g, 4.6mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. THF (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 혼합물에 (3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 18mL, 9.0mmol)을 첨가하였다. 10분 후, NMP (30mL) 중 5-브로모-6-메톡시-벤조[d]티아졸-2-카르보닐 클로라이드 (1.4g, 4.6mmol)의 혼합물을 5분에 걸쳐 적가하였다. 5분 후, 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (30mL) 및 진한 수성 NH_4OH (15mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (125mL)로 추출하고, 유기 층을 물 (2x75mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→75% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0845] LCMS ($C_{16}H_{18}BrNO_4S$ + Na) (ES, m/z): 422, 424 $[M+Na]^+$.

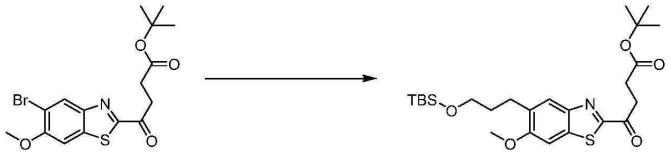
[0846] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.51 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0847] 중간체 16: tert-부틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0848] 

[0849] 단계 1

[0850] tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0851] 

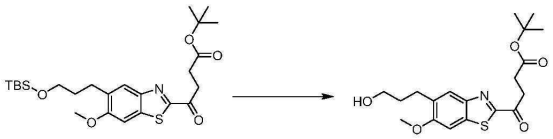
[0852] 4 mL 바이알에 tert-부틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트 (233mg, 0.581mmol) 및 C-Phos Pd G3 (14mg, 0.018mmol)을 첨가하였다. 바이알을 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. 바이알에 THF (0.60mL)에 이어서 (3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 2.90 mL, 1.45mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물에 추가의 (3-((tert-부틸 디메틸실릴)옥시)-프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 1.4mL, 0.73mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 EtOAc (30mL)로 희석하고, 10% 수성 삼염기성 시트르산나트륨 (30mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→40% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시) 프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0853] LCMS ($C_{25}H_{40}NO_5SSi$) (ES, m/z): 494 $[M+H]^+$.

[0854] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.53 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.74 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.93 (s, 9H).

[0855] 단계 2

[0856] tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0857] 

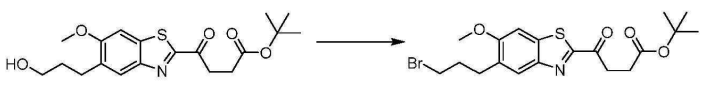
[0858] 100 mL 플라스크에 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시) 프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트 (229 mg, 0.464 mmol), MeOH (5.0mL), 물 (5.0mL), 및 AcOH (5.0mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (50mL)로 희석하고, 물 (3x50mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0859] LCMS ($C_{19}H_{26}NO_5S$) (ES, m/z): 380 $[M+H]^+$.

[0860] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.52 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0861] 단계 3

[0862] tert-부틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0863] 

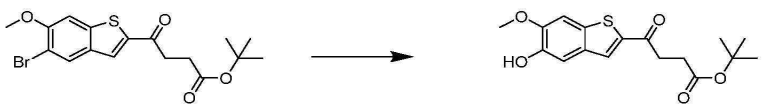
[0864] 4 mL 바이알에 CBr_4 (72mg, 0.22mmol), 트리페닐포스핀 (62mg, 0.24mmol), 및 tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트 (69mg, 0.18mmol)를 첨가하였다. 바이알을 0℃로 냉각시키고, DCM (1.0mL)을 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→30% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메

톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0865] LCMS ($C_{19}H_{25}BrNO_4S$) (ES, m/z): 442, 444 $[M+H]^+$.

[0866] ^1H NMR (499MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.52 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0867] 중간체 17: tert-부틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

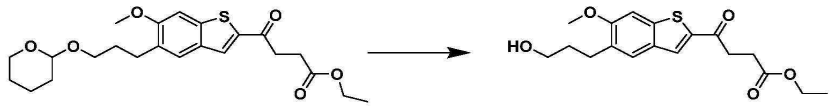
[0868] 

[0869] RockPhos Pd G3 (0.105g, 0.125mmol), 벤즈알독심 (3.03g, 25.0mmol), tert-부틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (5.0g, 13mmol), 및 Cs_2CO_3 (12.2g, 37.6mmol)의 혼합물에 DMF (40 mL)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 수성 HCl (0.5M, 100mL)이 들은 플라스크에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 0→50% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0870] LCMS ($C_{17}H_{20}O_5SNa$) (ES, m/z): 359 $[M+Na]^+$.

[0871] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.52 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.33 (s, 9H).

[0872] 중간체 18: 에틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

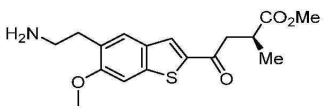
[0873] 

[0874] 혼합물 에틸 4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필) 벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (5.0g, 12mmol) 및 EtOH (100mL)에 pTsOH (4.4g, 23mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 물로 켄칭하고, DCM으로 희석하였다. 유기 층을 분리한 다음, 수성 포화 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0875] LCMS ($C_{18}H_{23}O_5S$) (ES, m/z): 351 $[M+H]^+$.

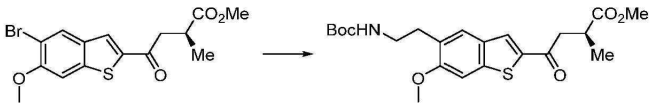
[0876] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.44 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (q, J=6.0Hz, 2H), 3.27 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.63 (q, J=7.0, 5.9Hz, 4H), 1.68 (p, J=6.6Hz, 2H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0877] 중간체 19: 메틸 (2S)-4-[5-(2-아미노에틸)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0878] 

[0879] 단계 1

[0880] 메틸 (2S)-4-(5-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0881] 

[0882] N_2 하에 탈기된 DME (1.7mL) 중 메틸 (2S)-4-(5-브로모-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (124mg, 0.334mmol), 트리스(트리메틸실릴)실란 (103μL, 0.334 mmol), 및 무수 Na_2CO_3 (71mg, 0.67mmol)의 교반 혼합물에 탈기된 DME (1.2mL) 중 Ir(2-(2,4-디플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸) 피리딘)$_2$ (4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘)PF_6 (3.8mg, 3.3μmol)의 혼합물을 첨가하였다. 탈기된 DME (445 μL) 중 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (0.37mg, 1.7μmol) 및 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (0.45mg, 1.7μmol)의 현탁액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 N_2 하에 실온에서 15분 동안 교반하였다. tert-부틸 N-(2-브로모에틸)카르바메이트 (150mg, 0.67mmol)를 N_2, 하에 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 2개의 34 W 청색 LED 램프 (각 측면에서 7 cm 떨어짐)를 사용하여 18시간 동안 실온에서 조사하였다. 이어서, 혼합물을 직접 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 (2S)-4-(5-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노] 에틸}-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0883] LCMS ($C_{22}H_{30}NO_6S$) (ES, m/z): 436 $[M+H]^+$.

[0884] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.86 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.19 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 1H), 3.15 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.77 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 3H).

[0885] 단계 2

[0886] 메틸 (2S)-4-[5-(2-아미노에틸)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트

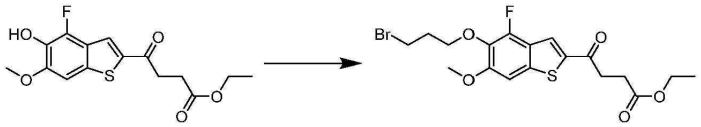
[0887] 

[0888] CH_2Cl_2 (2.8mL) 중 메틸 (2S)-4-(5-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노] 에틸}-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (54mg, 0.12mmol)의 교반 용액에 TFA (476μL, 6.18mmol)을 실온에서 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH_3CN 및 물 중에 용해시키고, 밤새 동결건조시켜 메틸 (2S)-4-[5-(2-아미노에틸)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0889] LCMS ($C_{17}H_{22}NO_4S$) (ES, m/z): 336 $[M+H]^+$.

[0890] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.29 (s, 1H), 7.80 (br, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.20 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 1H), 3.10-3.01 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.95 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.20 (d, J=7.1Hz, 3H).

[0891] 중간체 20: 에틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0892] 

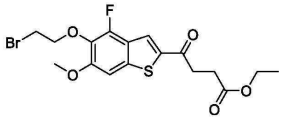
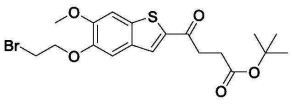
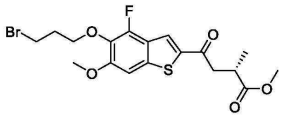
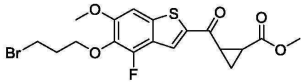
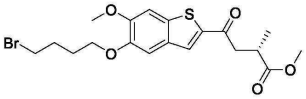
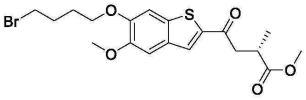
[0893] 에틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트(0.065g, 0.2mmol), Cs_2CO_3 (0.326g, 1.00mmol), 및 ACN (2mL)의 혼합물에 1,3-디브로모프로판 (1.0mL, 9.9mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65℃로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과된 물질을 THF로 세척하였다. 여과물을 Hex로 희석한 다음, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 에틸 4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-

2-일)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

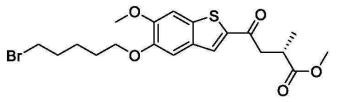
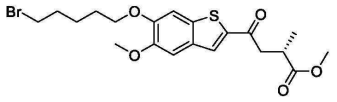
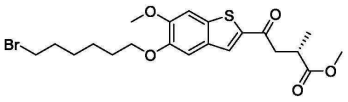
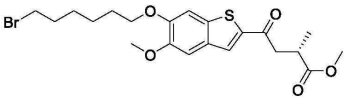
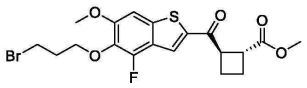
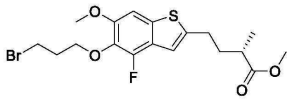
[0894] LCMS ($C_{18}H_{21}BrFO_5S$) (ES, m/z): 447, 449 $[M+H]^+$.

[0895] 하기 표 1에 제시된 바와 같은 중간체 21 내지 23 및 62 내지 86은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 20에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

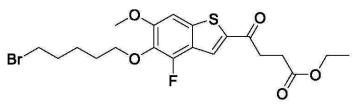
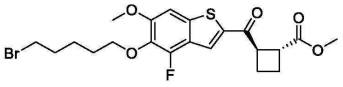
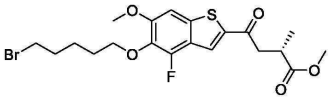
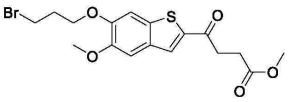
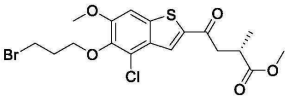
[0896] 표 1

중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
21		에틸 4-(5-(2-브로모에톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트	433, 435
22		*tert*-부틸 4-(5-(2-브로모에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트	387, 389 $[M-C_4H_8]^+$
23		메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	447, 449
62		메틸 2-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실레이트	445, 447
63		메틸 (S)-4-(5-(4-브로모부톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	443, 445
64		메틸 (S)-4-(6-(4-브로모부톡시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	443, 445

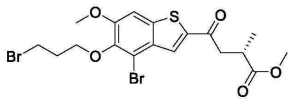
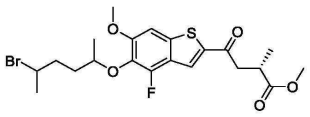
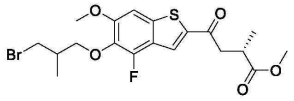
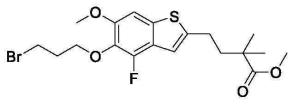
[0897]

중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
65		(S)-메틸 4-(5-((5-브로모펜틸)옥시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	457, 459
66		(S)-메틸 4-(6-((5-브로모펜틸)옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	457, 459
67		메틸 (S)-4-(5-((6-브로모헥실)옥시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	471,473
68		메틸 (S)-4-(6-((6-브로모헥실)옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	471, 473
69		트랜스-메틸 2-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-카르복실레이트	459, 461
70		(S)-메틸 4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸부타노에이트	450, 452 $(M+H_2O)$

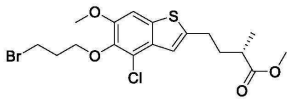
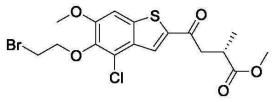
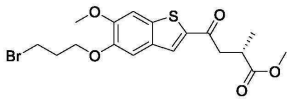
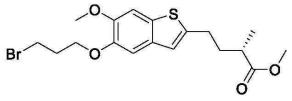
[0898]

중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
71		에틸 4-(5-((5-브로모펜틸)옥시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트	475, 477
72		트랜스-메틸 2-(5-((5-브로모펜틸)옥시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-카르복실레이트	487, 489
73		(S)-메틸 4-(5-((5-브로모펜틸)옥시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	475, 477
74		(S)-메틸 4-(5-(4-브로모부톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	461, 463
75		메틸 4-(6-(3-브로모프로폭시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트	415, 417
76		메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	463, 465

[0899]

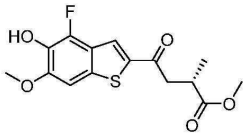
중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
77		메틸 (S)-4-(4-브로모-5-(3-브로모프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	507, 509, 511
78		메틸 (2S)-4-(5-(3-브로모부톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	461, 463
79		메틸 (2S)-4-(5-((4-브로모펜틸)옥시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	475, 477
80		메틸 (2S)-4-(5-((5-브로모헥산-2-일)옥시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	489, 491
81		메틸 (2S)-4-(5-(3-브로모-2-메틸프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	461, 463
82		메틸 4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸부타노에이트	464, 466 $(M+H_2O)$

[0900]

중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
83		메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸부타노에이트	466, 468 ($M+H_2O$)
84		메틸 (S)-4-(5-(2-브로모에톡시)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	449, 451
85		메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	429, 431
86		메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸부타노에이트	415, 417

[0901]

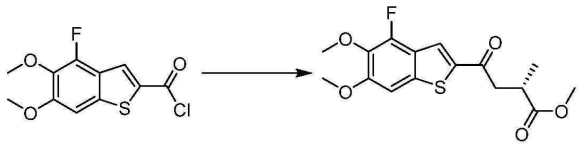
[0902] 중간체 24: (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[0903]

[0904] 단계 1

[0905] (S)-메틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[0906]

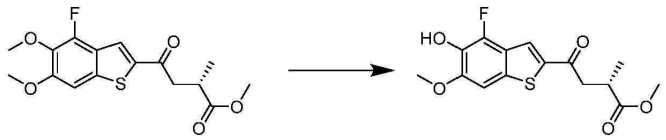
[0907] 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (4.3g, 16mmol), C-Phos Pd G4 (0.26g, 0.31mmol), 및 THF (25mL)의 혼합물에 (R)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 25.0mL, 12.5mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 수성 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, DCM으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 0→50% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0908] LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$.

[0909] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, J=17.7, 8.7Hz, 1H), 3.25 (dd, J=17.7, 5.0Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.3Hz, 3H).

[0910] 단계 2

[0911] (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



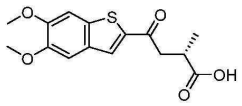
[0912]

[0913] (S)-메틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (4.0g, 12mmol), 및 DCM (50mL)의 혼합물에 $AlCl_3$ (6.27g, 47.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 첨가 깔때기를 반응에 추가하고, 물 (50 mL)을 격렬한 교반 하에 혼합물에 천천히 첨가하고, 이어서 수성 HCl (1N, 50 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 20% IPA/DCM을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (100% DCM)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시 벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0914] LCMS ($C_{15}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 327 $[M+H]^+$.

[0915] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (dd, J=17.7, 8.7Hz, 1H), 3.24 (dd, J=17.7, 5.0Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 3H).

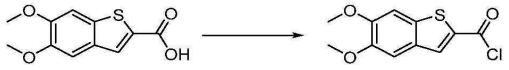
[0916] 중간체 25: 메틸 (R)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[0917]

[0918] 단계 1

[0919] 5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드



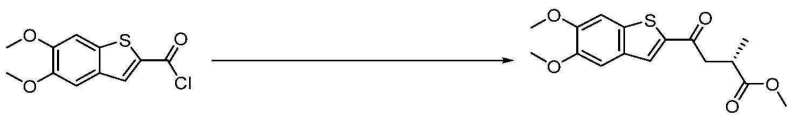
[0920]

[0921] Ar 하에 0℃에서 THF (200mL) 중 5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (5.0g, 21mmol)의 교반 용액에 $(COCl)_2$ (5.5ml, 63mmol)에 이어서 DMF (0.1ml, 1.3mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드를 정제 없이 사용하였다.

[0922] ^1H NMR (600MHz, CH_3CN-d3): δ 8.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[0923] 단계 2

[0924] 메틸 (S)-4-(5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[0925]

[0926] 구리 (I) 티오펜-2-카르복실레이트 (797mg, 4.2mmol)가 들은 오븐-건조된, Ar-퍼징된 둥근 바닥 플라스크에 0℃에서 (R)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (7.8mL, THF 중 0.5M, 3.9mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서에서 20분 동안 교반하였다. THF (15mL) 중 5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (777mg, 3.0mmol)의 현탁액을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (15mL)에 이어서 DCM (30mL)으로 희석하였다. 추출 전에 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (3x30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 (EtOAc 중 25% EtOH))에 의

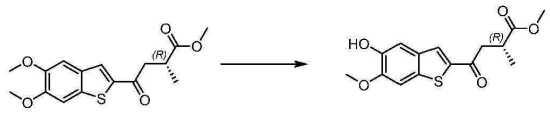
해 정제하여 메틸 (S)-4-(5,6-디메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0927] LCMS ($C_{16}H_{19}O_5S$) (ES, m/z): 323 $[M+H]^+$.

[0928] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (dd, J=16.9, 7.6Hz, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.05 (dd, J=16.9, 6.0Hz, 1H), 1.31 (d, J=7.2Hz, 3H).

[0929] 단계 3

[0930] 메틸 (R)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0931] 

[0932] $AlCl_3$ (1.0g, 7.5mmol)을 0℃에서 CH_2Cl_2 (40mL) 중 (R)-메틸 4-(5,6-디메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.0g, 3.0mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeOH (85mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc 구배)에 의해 정제하여 불순한 메틸 (R)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다. 이어서, 혼합물을 키랄-SFC (칼럼 AD-H (21x250mm), 30% MeOH, 0.25% DMEA 함유, CO_2 중)에 의해 정제하여 4.7분의 체류 시간을 갖는 메틸 (R)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

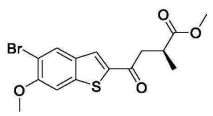
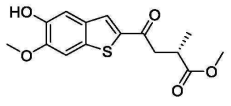
[0933] LCMS ($C_{15}H_{17}O_5S$) (ES, m/z): 309 $[M+H]^+$.

[0934] ^1H NMR (DMSO-d6) δ: 9.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (dd, J=17.4, 8.6Hz, 1H), 3.17 (dd, J=17.5, 5.1Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 3H).

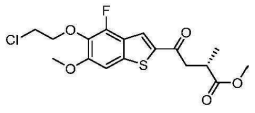
[0935] 하기 표 2에 제시된 바와 같은 중간체 26 내지 27은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 25에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0936] 표 2

[0937]

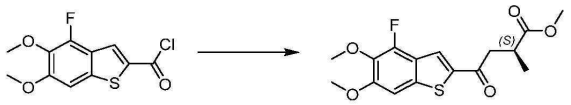
중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
26		메틸 (S)-4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	371, 373
27		메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	309

[0938] 중간체 28: 메틸 (S)-4-(5-(2-클로로에톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0939] 

[0940] 단계 1

[0941] 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0942] 

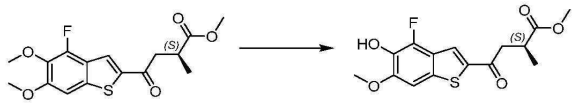
[0943] CuCl (2.5g, 25mmol)이 들은 플라스크를 Ar로 퍼지한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 3-메톡시-(2R)-(+)-메틸-3-옥소프로필아연 브로마이드 (THF 중 0.50M, 50 mL, 25 mmol)을 적가하였다. THF (25mL) 및 NMP (25mL) 중 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (5.0g, 20mmol)의 혼합물을 교반하는 반응 혼합물에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 18시간 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3x100mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정상 실리카 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0944] LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$.

[0945] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.99 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (dd, J=17.0, 7.9Hz, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.06 (dd, J=17.0, 5.6Hz, 1H), 1.32 (d, J=7.1Hz, 3H).

[0946] 단계 2

[0947] (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[0948] 

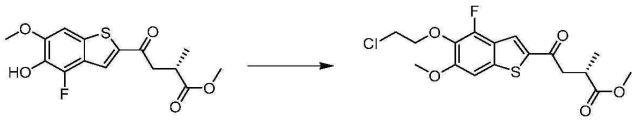
[0949] 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.0g, 2.9mmol) 및 $CH=CCl_2$ (40mL)의 혼합물에 $AlCl_3$ (1.0g, 7.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeOH (40 mL)로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0950] LCMS ($C_{15}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 327 $[M+H]^+$.

[0951] ^1H NMR (메탄올-d4) δ: 8.11 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 1.28 (d, J=7.2Hz, 3H).

[0952] 단계 3

[0953] 메틸 (S)-4-(5-(2-클로로에톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

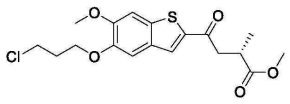
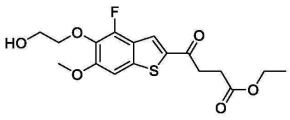
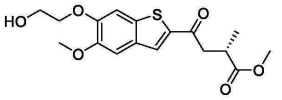
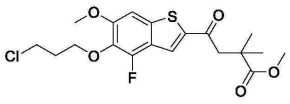
[0954] 

[0955] K_2CO_3 (170mg, 1.2mmol)을 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (200mg, 0.61mmol) 및 DMF (2.7 mL)의 교반하는 혼합물에 첨가하였다. 1-브로모-2-클로로에탄 (50 μL, 0.6 mmol)을 교반하는 반응 혼합물에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-(2-클로로에톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0956] LCMS ($C_{17}H_{19}ClFO_5S$) (ES, m/z): 389 $[M+H]^+$.

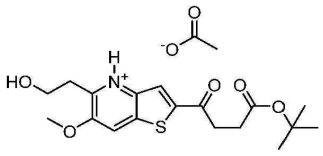
[0957] 하기 표 3에 제시된 바와 같은 중간체 29 내지 31 및 87은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 28에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0958] 표 3

중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
29		메틸 (S)-4-(5-(3-클로로프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	385
30		에틸 4-(4-플루오로-5-(2-히드록시에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트	371
31		메틸 (S)-4-(6-(2-히드록시에톡시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	353
87		메틸 4-(5-(3-클로로프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트	417

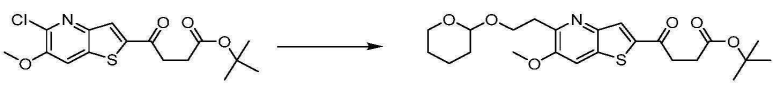
[0959]

[0960] 중간체 32: tert-부틸 4-(5-(2-히드록시에틸)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트, 아세테이트 염

[0961] 

[0962] 단계 1

[0963] tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0964] 

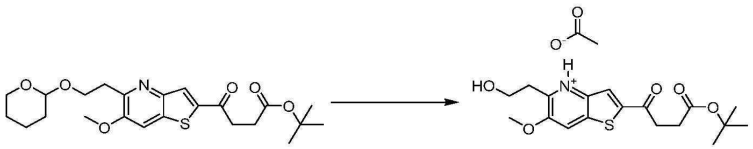
[0965] 4 mL 바이알에 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀) 디클로로-팔라듐(II) (5.0mg, 7.0 μmol), Cs_2CO_3 (137mg, 0.422mmol), tert-부틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (50.0mg, 0.141mmol), 및 칼륨 트리플루오로(2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)보레이트 (39.8mg, 0.169mmol)을 첨가하였다. 바이알에 톨루엔 (0.50mL) 및 물 (0.10mL)을 첨가하였다. 바이알을 N_2로 5분 동안 탈기하였다. 혼합물을 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→75% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0966] LCMS ($C_{23}H_{32}NO_6S$) (ES, m/z): 450 $[M+H]^+$.

[0967] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.65-3.42 (m, 4H), 3.33 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 6H), 1.46 (s, 9H).

[0968] 단계 2

[0969] tert-부틸 4-(5-(2-히드록시에틸)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트, 아세테이트 염

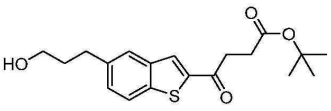
[0970] 

[0971] 4 mL 바이알에 tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)에틸)-티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (28mg, 0.062mmol), HOAc (0.50mL), MeOH (0.50mL), 및 물 (0.5mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 75분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (30mL)로 희석하고, 물 (2x30mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(5-(2-히드록시에틸)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트, 아세테이트 염을 수득하였다.

[0972] LCMS ($C_{18}H_{24}NO_5S$) (ES, m/z): 366 $[M+H]^+$.

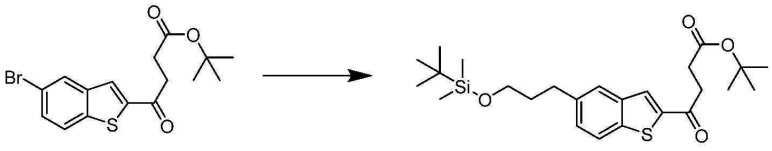
[0973] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.13 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.39-3.22 (m, 4H), 2.74 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0974] 중간체 33: tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0975] 

[0976] 단계 1

[0977] tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[0978] 

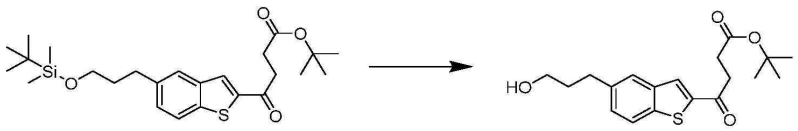
[0979] tert-부틸 4-(5-브로모벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.207g, 0.561 mmol) 및 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (0.022g, 0.028mmol)을 교반용 자석 막대가 있는 20mL 스크류 마개 바이알에 넣었다. 바이알을 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. 바이알을 N_2 유입구를 갖는 마개를 막고, 이어서 THF (2.0mL)을 첨가하였다. (3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필) 아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 3.4mL, 1.7mmol)을 교반하면서 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 N_2 하에 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc (50mL)와 10% 수성 시트르산나트륨 (10mL) 사이에 분배하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 층을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→55% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0980] LCMS ($C_{25}H_{38}NaO_4SSi$) (ES, m/z): 485 $[M+Na]^+$.

[0981] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.66 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.31 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0982] 단계 2

[0983] tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

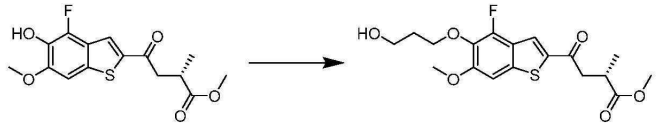
[0984] 

[0985] TBAF (THF 중 1.0M, 0.44mL, 0.44mmol)을 THF (1.3mL) 중 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (102mg, 0.220mmol)의 교반 혼합물에 N_2 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 Et_2O와 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→60% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0986] LCMS ($C_{19}H_{24}NaO_4S$) (ES, m/z): 371 $[M+Na]^+$.

[0987] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.71 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.30 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0988] 중간체 34: (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

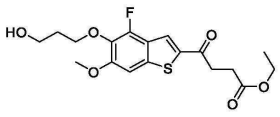
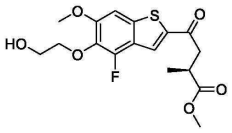
[0989] 

[0990] ACN (2.0mL) 중 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (0.065g, 0.2mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.33g, 1.0mmol)의 혼합물에 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란 (0.10mL, 0.20mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 65℃로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이어서 혼합물을 여과하고, THF (5mL)로 세척하였다. 물 (2mL)을 생성된 여과물에 첨가하고, 이어서 MP-TsOH (4.38mmol/g 로딩, 1.00g, 4.38mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃로 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, THF로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0991] LCMS ($C_{18}H_{22}FO_6S$) (ES, m/z): 385 $[M+H]^+$.

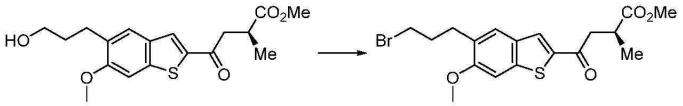
[0992] 하기 표 4에 제시된 바와 같은 중간체 35 내지 36은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 34에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0993] 표 4

중간체	구조	명칭	질량 [M+H]+
35		에틸 4-(4-플루오로-5-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트	385
36		메틸 (S)-4-(4-플루오로-5-(2-히드록시에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	371

[0994]

[0995] 중간체 37: 메틸 (2S)-4-[5-(3-브로모프로필)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트

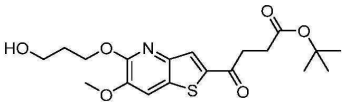
[0996] 

[0997] 0℃에서 THF (2.7 mL) 중 메틸 (2S)-4-[5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (187mg, 0.534mmol) 및 Ph_3P (224mg, 0.854 mmol)의 교반 혼합물에 N_2 하에 NBS (142mg, 0.800mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 직접 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 (2S)-4-[5-(3-브로모프로필)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[0998] LCMS ($C_{18}H_{22}BrO_4S$) (ES, m/z): 413, 415 $[M+H]^+$.

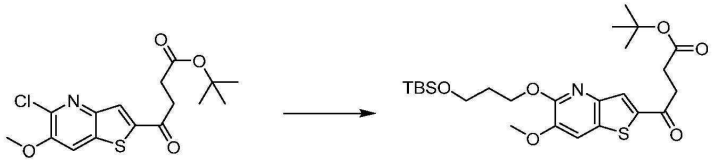
[0999] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.43 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.19 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.79 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.10 (pentet, J=6.9Hz, 2H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 3H).

[1000] 중간체 38: tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1001] 

[1002] 단계 1

[1003] tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1004] 

[1005] tert-부틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (265mg, 0.745mmol), 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-1-올 (156mg, 0.819mmol), RockPhos Pd G3 (31mg, 0.037mmol) 및 Cs_2CO_3 (364mg, 1.12mmol)을 교반용 자석 막대가 있는 20mL 스크류 마개 바이알에 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, N_2 유입 바늘을 삽입하였다. 이 바늘을 통해, 바이알을 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. N_2 하에, 톨루엔 (2.5mL)을 첨가하고, N_2 유입구를 제거하고, 밀봉된 바이알을 110℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, MeOH (3.0mL), 물 (3.0mL) 및 HOAc (3.0mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7

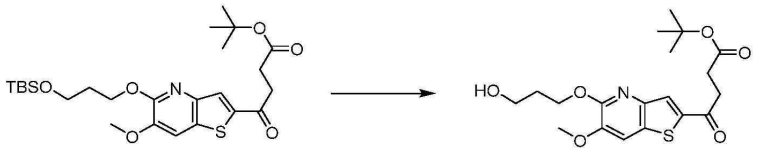
시간 동안 교반한 다음, EtOAc와 포화 수성 NaCl 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 수성 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% 3:1 EtOAc:EtOH 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시) 프로폭시)-6-메톡시티에노 [3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1006] LCMS ($C_{25}H_{40}NO_6SSi$) (ES, m/z): 510 $[M+H]^+$.

[1007] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.56 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.26 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[1008] 단계 2

[1009] tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1010] 

[1011] tert-부틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (83mg, 0.16mmol)가 들은 바이알에 MeOH (1.0mL), 물 (1.0mL)에 이어서 HOAc (1.0mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeOH (1.0mL)를 첨가하고, 계속해서 교반하였다. 30분 후, THF (1.0mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (25mL)와 수성 NaCl (25mL) 사이에 분배하고, 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 NaCl로 2회 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배, 이어서 100% EtOAc에서 등용매)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

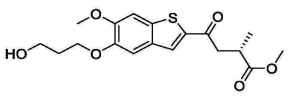
[1012] LCMS ($C_{19}H_{26}NO_6S$) (ES, m/z): 396 $[M+H]^+$.

[1013] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.69 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

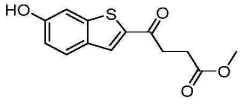
[1014] 하기 표 5에 제시된 바와 같은 중간체 39는 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 38에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1015] 표 5

[1016]

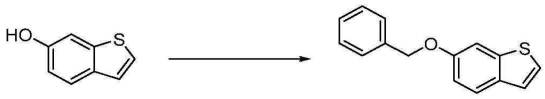
중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
39		메틸 (S)-4-(5-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	367

[1017] 중간체 40: 메틸 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1018] 

[1019] 단계 1

[1020] 6-(벤질옥시)벤조[b]티오펜

[1021] 

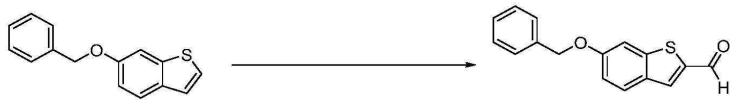
[1022] K_2CO_3 (2.62g, 19.0mmol)을 DMF (10.0mL) 중 벤조[b]티오펜-6-올 (1.9g, 13mmol) 및 벤질 브로마이드 (1.51mL, 12.7mmol)의 혼합물에 Ar 하에 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 50℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이어서 반응 혼합물을 EtOAc (500mL) 및 물 (100mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (50mL)에 이어서 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 6-(벤질옥시)벤조[b]티오펜을 수득하였다.

[1023] LCMS ($C_{15}H_{13}OS$) (ES, m/z): 241 $[M+H]^+$.

[1024] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, ^2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.17 (s, 2H).

[1025] 단계 2

[1026] 6-(벤질옥시)벤조[b]티오펜-2-카르브알데히드

[1027] 

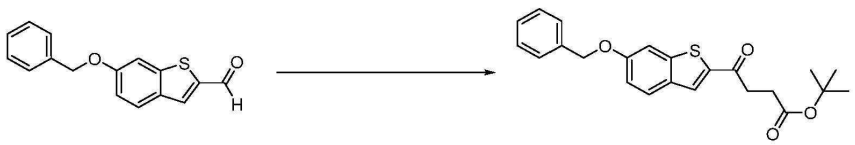
[1028] LDA (THF 중 2.0M, 7.3mL, 15mmol)을 THF (10.0mL) 중 6-(벤질옥시) 벤조[b]티오펜 (2.92g, 12.2mmol)의 혼합물에 Ar 하에 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. DMF (2.4mL, 30mmol)를 반응 혼합물에 -78℃에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 시트르산 (물 중 1.0M, 24mL, 24mmol)로 켄칭한 다음, EtOAc (200mL)로 희석하였다. 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 6-(벤질옥시)벤조 [b]티오펜-2-카르브알데히드를 수득하였다.

[1029] LCMS ($C_{16}H_{13}O_2S$) (ES, m/z): 269 $[M+H]^+$.

[1030] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

[1031] 단계 3

[1032] tert-부틸 4-(6-(벤질옥시)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1033] 

[1034] 6-(벤질옥시)벤조[b]티오펜-2-카르브알데히드 (2.02g, 7.53mmol), 2-메시틸-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,1-c][1,2,4]트리아졸-2-윰 클로라이드 (0.099g, 0.38mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (1.6g, 7.5mmol)의 혼합물을 20℃에서 Ar로 5분 동안 플러싱하였다. 이어서, 톨루엔 (15mL) 및 tert-부틸 아크릴레이트 (2.2mL, 15mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (200mL)로 희석하고, 여과하여 무기 염을 제거하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득

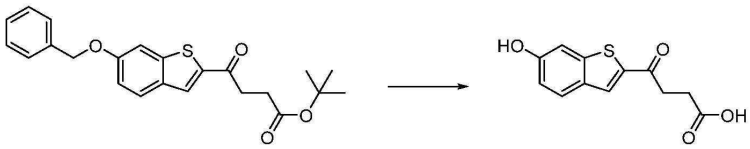
하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-(벤질 옥시)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1035] LCMS ($C_{23}H_{25}O_4S$) (ES, m/z): 397 $[M+H]^+$.

[1036] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56-7.39 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1037] 단계 4

[1038] 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산

[1039] 

[1040] HCl (물 중 37%, 19.6mL, 238mmol)을 디옥산 (100mL) 중 tert-부틸 4-(6-(벤질옥시)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (2.36g, 5.96mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (500mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (3x100mL)에 이어서 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1041] LCMS ($C_{12}H_{11}O_4S$) (ES, m/z): 251 $[M+H]^+$.

[1042] 단계 5

[1043] 메틸 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1044] 

[1045] TMS-디아조메탄 (Hex 중 2.0M, 3.0mL, 6.0mmol)을 0℃에서 DCM (25mL) 및 MeOH (25mL) 중 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산 (1.5g, 6.0mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다 (기체 발생이 멈출 때까지). HOAc (여러 방울)을 첨가하여 임의의 나머지 TMS-디아조메탄을 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 메틸 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

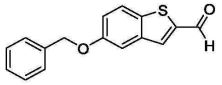
[1046] LCMS ($C_{13}H_{13}O_4S$) (ES, m/z): 265 $[M+H]^+$.

[1047] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 2H).

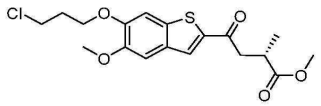
[1048] 하기 표 6에 제시된 바와 같은 중간체 41은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 40에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1049] 표 6

[1050]

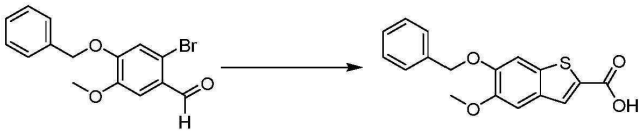
중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
41		5-(벤질옥시)벤조[b]티오펜-2-카르브알데히드	269

[1051] 중간체 42: 메틸 (S)-4-(6-(3-클로로프로폭시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1052] 

[1053] 단계 1

[1054] 6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산

[1055] 

[1056] DMF (150 mL) 중 4-(벤질옥시)-2-브로모-5-메톡시벤즈알데히드 (13g, 41mmol), K_2CO_3 (11g, 81mmol), 18-크라운-6 (2.1g, 8.1mmol) 및 메틸 2-메르캅토아세테이트 (6.0mL, 67mmol)의 혼합물을 Ar 하에 90℃로 14시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (400mL)로 켄칭하고, 1N HCl을 사용하여 pH~ 5로 산성화시키고, EtOAc (3x250mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 수성 LiCl (3x50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH (50mL/50mL)로 희석하고, 20℃에서 수성 LiOH (2.0M, 80mL, 160mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 60℃로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 수성 NaOH (1.0M, 50mL, 50mmol), 물 (300mL), 및 EtOAc (300mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3x200mL)로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 6N HCl을 사용하여 pH ~5로 산성화시키고, EtOAc (3x300mL)로 추출하였다. 유기부를 합하고, 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1:1 EtOAc/PE (3x30mL) 및 1:1 DCM/PE (3x30mL)로 연화처리하여 6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르복실산을 수득하였다.

[1057] LCMS ($C_{17}H_{15}O_4S$) (ES, m/z): 315 $[M+H]^+$.

[1058] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

[1059] 단계 2

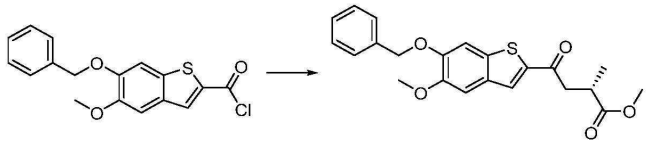
[1060] 6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드

[1061] 

[1062] DMF (0.023mL, 0.29mmol)를 THF (50 mL) 중 6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (3.05g, 9.70mmol) 및 $(COCl)_2$ (2.55mL, 29.1 mmol)의 혼합물에 Ar 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[1063] 단계 3

[1064] 메틸 (S)-4-(6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1065]

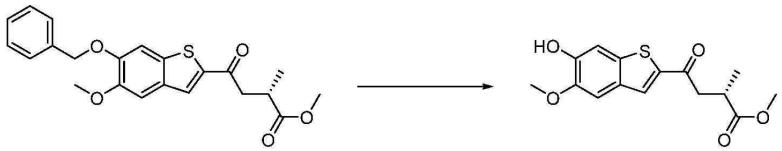
[1066] (R)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드의 혼합물 (THF 중 0.50M, 25mL, 13mmol)을 ((티오펜-2-카르보닐)옥시) 구리 (2.38g, 12.5mmol)가 들은 플라스크에 Ar 하에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF (50mL) 중 6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (3.2g, 9.6mmol)의 Ar-탈기된 혼합물을 0℃에서 캐뉼라를 통해 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl (50mL), 물 (100mL), 및 EtOAc (500mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 2상 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트 프릿을 통해 여과하고, 여과물을 분리 깔때기 중에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→50% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% EtOAc 용리)로 다시 정제하여 (S)-메틸 4-(6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1067] LCMS ($C_{22}H_{23}O_5S$) (ES, m/z): 399 $[M+H]^+$.

[1068] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.19 (dd, J=17.4, 4.9Hz, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.1Hz, 3H).

[1069] 단계 4

[1070] 메틸 (S)-4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1071]

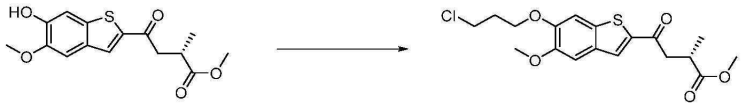
[1072] (S)-메틸 4-(6-(벤질옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.60g, 4.02mmol) 및 Pd/C (1.07g, 1.00mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. EtOAc (50mL), MeOH (50mL), 및 HCl (물 중 37%, 0.66mL, 8.0mmol)을 혼합물에 Ar 스트림 하에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물 위의 헤드공간을 진공을 통해 탈기하고 H_2로 재충전하였다. 반응 혼합물을 H_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0-100% EtOAc 용리)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1073] LCMS ($C_{15}H_{17}O_5S$) (ES, m/z): 309 $[M+H]^+$.

[1074] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.16 (dd, J=17.3, 4.7Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.0Hz, 3H).

[1075] 단계 5

[1076] 메틸 (S)-4-(6-(3-클로로프로폭시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



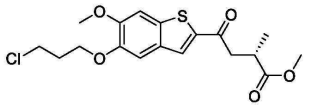
[1077]

[1078] (S)-메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (141mg, 0.457mmol), 1-브로모-3-클로로프로판 (360mg, 2.3mmol), 및 K_2CO_3 (379mg, 2.74mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. ACN (4.0mL)을 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이어서 반응 혼합물을 DCM (25mL)으로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(6-(3-클로로프로폭시)-5-메톡시벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1079] LCMS ($C_{18}H_{22}ClO_5S$) (ES, m/z): 385 $[M+H]^+$.

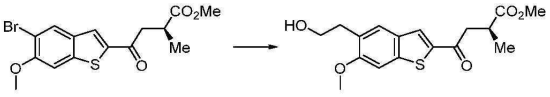
[1080] 하기 표 7에 제시된 바와 같은 중간체 43은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 42에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1081] 표 7

중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
43		메틸 (S)-4-(5-(3-클로로프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	385

[1082]

[1083] 중간체 44: 메틸 (2S)-4-[5-(2-히드록시에틸)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트



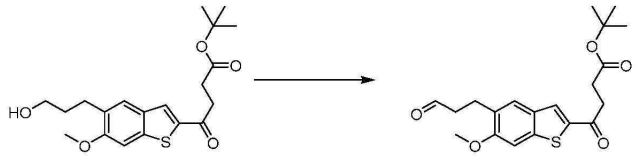
[1084]

[1085] N_2 하에 탈기된 DME (16.5mL) 중 메틸 (2S)-4-(5-브로모-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.24g, 3.34mmol), 트리스(트리메틸실릴)실란 (1.0mL, 3.3mmol), 및 무수 Na_2CO_3 (708mg, 6.68mmol)의 교반 혼합물에 탈기된 DME (12mL) 중 Ir(2-(2,4-디플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)피리딘)$_2$ (4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘)PF_6 (38mg, 33μmol)의 혼합물을 첨가하였다. 탈기된 DME (4.5mL) 중 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (3.7mg, 17μmol) 및 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (4.5mg, 17μmol)의 현탁액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 N_2 하에 실온에서 15분 동안 교반하였다. 2-브로모에탄올 (835 mg, 6.68 mmol)을 N_2 하에 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 24시간 동안 실온에서 광-반응기에서 20% 광 강도로 조사하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 (2S)-4-[5-(2-히드록시에틸)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1086] LCMS ($C_{17}H_{21}O_5S$) (ES, m/z): 337 $[M+H]^+$.

[1087] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.64 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.42 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.19 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.81 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 3H).

[1088] 중간체 45: tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(3-옥소프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

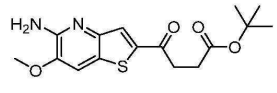
[1089] 

[1090] 4 mL 바이알에 tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (30mg, 0.079mmol), 데스-마르틴 퍼아이오디난 (1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온; 50mg, 0.1mmol), 및 DCM (1.0mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→55% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(3-옥소프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1091] LCMS ($C_{20}H_{24}O_5SNa$) (ES, m/z): 399 $[M+Na]^+$.

[1092] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.27 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.05 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.80 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1093] 중간체 46: tert-부틸 4-(5-아미노-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1094] 

[1095] 단계 1

[1096] tert-부틸 4-(5-((디페닐메틸렌)아미노)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

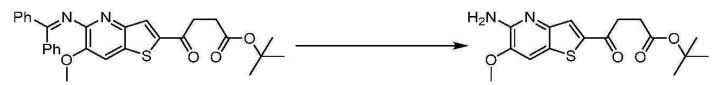
[1097] 

[1098] 4 mL 바이알에 Cs_2CO_3 (252mg, 0.773mmol), 디페닐메탄이민 (129 μL, 0.773mmol), tert-부틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (138mg, 0.387mmol), Rac BINAP Pd G3 (19mg, 0.019mmol), 및 톨루엔 (2.0mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃로 3.5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→50% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((디페닐메틸렌) 아미노)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1099] LCMS ($C_{29}H_{29}N_2O_4S$) (ES, m/z): 501 $[M+H]^+$.

[1100] 단계 2

[1101] tert-부틸 4-(5-아미노-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트

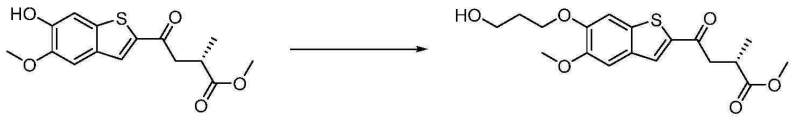
[1102] 

[1103] 20 mL 바이알에 tert-부틸 4-(5-((디페닐메틸렌)아미노)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (146mg, 0.291mmol), AcOH (2.0mL), MeOH (2.0mL), 물 (2.0mL), 및 THF (6.0mL)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이어서 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (50mL)로 희석하고, 수성 포화 $NaHCO_3$ (50mL) 및 물 (50mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→50% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-아미노-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1104] LCMS ($C_{16}H_{21}N_2O_4S$) (ES, m/z): 337 $[M+H]^+$.

[1105] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.24 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1106] 중간체 47: 메틸 (S)-4-(6-(3-히드록시프로폭시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



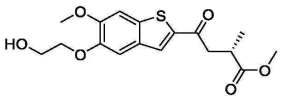
[1107]

[1108] (S)-메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (25mg, 0.081mmol), 3-클로로프로판-1-올 (10mg, 0.1mmol), 및 K_2CO_3 (22mg, 0.16mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. DMF (0.50mL)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브로 100℃까지 1시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, EtOAc (25mL) 및 물 (5mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 추가의 물 (5 mL)에 이어서 포화 수성 NaCl (5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% [EtOAc 중 5% MeOH] 용리)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(6-(3-히드록시프로폭시)-5-메톡시벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1109] LCMS ($C_{18}H_{23}O_6S$) (ES, m/z): 367 $[M+H]^+$.

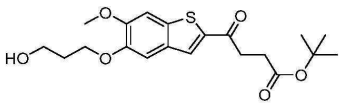
[1110] 하기 표 8에 제시된 바와 같은 중간체 48은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 47에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1111] 표 8

중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
48		메틸 (S)-4-(5-(2-히드록시에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	453

[1112]

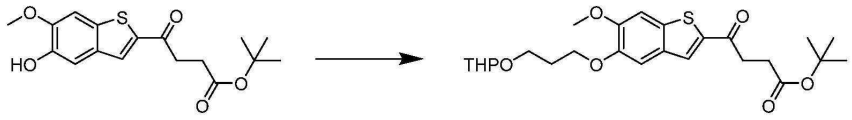
[1113] 중간체 49: tert-부틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트



[1114]

[1115] 단계 1

[1116] tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트



[1117]

[1118] tert-부틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (3.0g, 8.9mmol), K_2CO_3 (7.4g, 54mmol) 및 ACN (20mL)의 혼합물에 2-(3-브로모프로폭시)테트라히드로-2H-피란 (3.8mL, 22mmol)을 첨가하였다. 반응물을 65℃로 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, ACN로 세척한 다음, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM (10mL) 중에 용해시키고, Hex (100mL)를 천천히 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, Hex로 세척하고, 공기 건조시켜 tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피

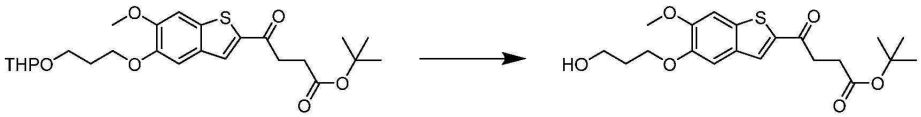
란-2-일)옥시)프로폭시)벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1119] LCMS ($C_{25}H_{34}O_7SNa$) (ES, m/z): 501 $[M+Na]^+$.

[1120] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.06 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (dt, J=9.6, 6.4Hz, 1H), 3.69 (dd, J=13.5, 5.5Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.20 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.54 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.58 (t, J=7.8Hz, 1H), 1.47-1.39 (m, 3H), 1.36 -1.33 (m, 10H).

[1121] 단계 2

[1122] tert-부틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1123] 

[1124] tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시) 프로폭시)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (3.78g, 7.90mmol) 및 EtOH (50mL)의 혼합물에 pTsOH (2.2g, 12mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 DCM으로 희석하고, 수성 포화 $NaHCO_3$으로 켄칭하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

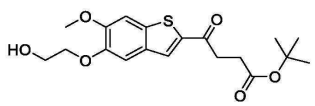
[1125] LCMS ($C_{20}H_{26}O_6SNa$) (ES, m/z): 417 $[M+Na]^+$.

[1126] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.53 (t, J=4.7Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (q, J=5.4Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.54 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.88 (p, J=5.8Hz, 2H), 1.33 (s, 9H).

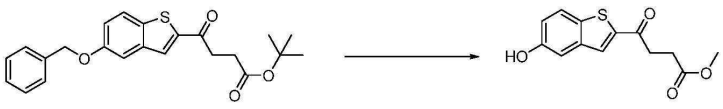
[1127] 하기 표 9에 제시된 바와 같은 중간체 50은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 49에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1128] 표 9

[1129]

중간체	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
50		*tert*-부틸 4-(5-(2-히드록시에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트	403 $[M+Na]^+$

[1130] 중간체 51: 메틸 4-(5-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

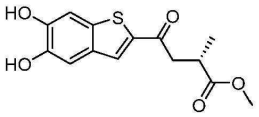
[1131] 

[1132] tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (1.43g, 3.60mmol) 및 Pd/C (10% w/w, 1.5g, 1.4mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. MeOH (25mL), EtOAc (25mL), 및 HCl (물 중 37%, 0.59mL, 7.2mmol)을 혼합물에 Ar 스트림 하에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물 위의 헤드공간을 진공을 통해 탈기하고 H_2로 재충전하였다. 생성된 혼합물을 H_2 하에 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 메틸 4-(5-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1133] LCMS ($C_{13}H_{13}O_4S$) (ES, m/z): 265 $[M+H]^+$.

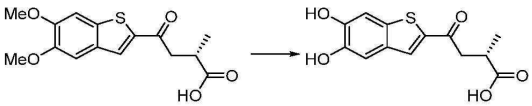
[1134] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H); 2개의 지방족 양성자는 용매 피크에 묻혀 나타나지 않음.

[1135] 중간체 52: 메틸 (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1136] 

[1137] 단계 1

[1138] (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산

[1139] 

[1140] DCM (65mL) 중 (2S)-4-(5,6-디메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산 (2.0g, 6.5mmol)의 교반 용액에 0℃에서 BBr_3 (DCM 중 1M, 19.5mL, 19.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물로 처리하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1141] LCMS ($C_{13}H_{13}O_5S$) ES, m/z): 281 $[M+H]^+$.

[1142] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 9.78 (brs, 1H), 9.49 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.03 (dd, J=17.2, 5.2Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.16 (d, J=7.1Hz, 3H).

[1143] 단계 2

[1144] 메틸 (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

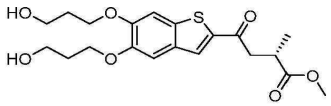
[1145] 

[1146] DCM (24mL) 및 MeOH (24mL) 중 (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산 (1.35g, 4.82mmol)의 교반 용액에 TMS-디아조메탄 (Hex 중 2M, 3.6 mL, 7.2mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반되도록 하고, HOAc (0.28mL, 4.8mmol)로 처리하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0→10% MeOH 구배)에 의해 정제하여 메틸 (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1147] LCMS ($C_{14}H_{15}O_5S$) (ES, m/z): 295 $[M+H]^+$.

[1148] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 1.17 (d, J=7.1Hz, 3H).

[1149] 중간체 53: 메틸 (2S)-4-[5,6-비스(3-히드록시프로폭시)-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트

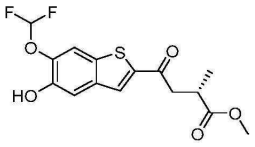


[1150]

[1151] DMF (7.8mL) 중 메틸 (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (230mg, 0.78mmol), 3-클로로-1-프로판올 (196μL, 2.34mmol), 및 K_2CO_3 (432mg, 3.13mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 100℃까지 1시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NaCl로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중 0→10% MeOH 구배)에 의해 정제하여 메틸 (2S)-4-[5,6-비스(3-히드록시프로폭시)-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1152] LCMS ($C_{20}H_{27}O_7S$) (ES, m/z): 411 $[M+H]^+$

[1153] 중간체 54: 메틸 (2S)-4-[6-(디플루오로메톡시)-5-히드록시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트



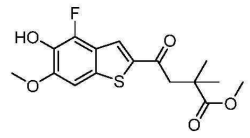
[1154]

[1155] -78℃에서 ACN (5.5mL) 및 물 (0.55mL) 중 메틸 (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (177mg, 0.601mmol) 및 KOH (물 중 1.0M, 120μL, 1.2mmol)의 동결 혼합물에 디에틸 (브로모디플루오로메틸) 포스포네이트 (170μL, 0.96mmol)을 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc (x3)로 재추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 조 메틸 (2S)-4-[6-(디플루오로메톡시)-5-히드록시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다. 목적 분획을 SFC (15% MeOH (+0.25% DMEA), CO_2 중)에 의해 정제하여 4.4분의 체류 시간을 갖는 메틸 (2S)-4-[6-(디플루오로메톡시)-5-히드록시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1156] LCMS ($C_{15}H_{15}F_2O_5S$) (ES, m/z): 345 $[M+H]^+$.

[1157] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (t, J=74.4Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44 (dd, J=17.6, 8.7Hz, 1H), 3.20 (dd, J=17.6, 4.9Hz, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 3H).

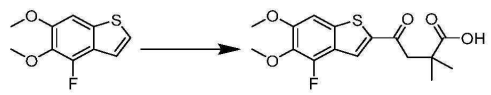
[1158] 중간체 55: 메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트



[1159]

[1160] 단계 1

[1161] 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산



[1162]

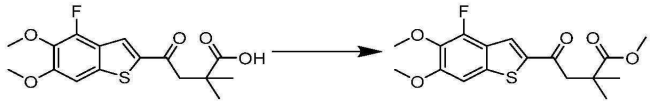
[1163] 3,3-디메틸디히드로푸란-2,5-디온 (4.6g, 36mmol)을 DCM (100mL) 중 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜 (3.8g, 18mmol) 및 $AlCl_3$ (3.1g, 23mmol)의 혼합물에 Ar 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시

간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 물 (200mL) 및 EtOAc (500mL)의 혼합물에 반응 혼합물을 천천히 첨가함으로써 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, HCl (물 중 2.0M, 36mL, 72mmol)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1164] LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$.

[1165] 단계 2

[1166] 메틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트

[1167] 

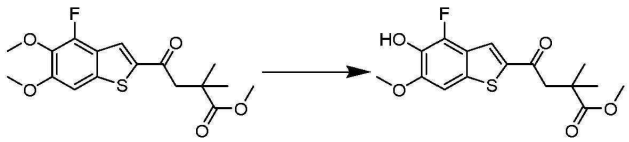
[1168] DMF (45mL) 중 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산 (2.3g, 6.8mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (2.3g, 17mmol)을 첨가하였다. 10분 후, CH_3I (2.1mL, 34mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 및 Et_2O로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1169] LCMS ($C_{17}H_{20}FO_5S$) (ES, m/z): 355 $[M+H]^+$.

[1170] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).

[1171] 단계 3

[1172] 메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트

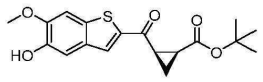
[1173] 

[1174] 메틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트 (1.1g, 3.1mmol) 및 DCM (20mL)의 혼합물에 $AlCl_3$ (1.7g, 12mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 및 1N HCl이 들은 플라스크에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 이어서, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1175] LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$.

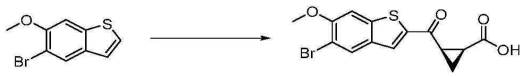
[1176] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).

[1177] 중간체 56: tert-부틸 (1S,2R 및 1R,2S)-2-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실레이트

[1178] 

[1179] 단계 1

[1180] (1S,2R 및 1R,2S)-2-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산

[1181] 

[1182] 3-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2,4-디온 (3.78g, 33.7mmol)을 DCM (100mL) 중 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜 (4.1g, 17mmol) 및 $AlCl_3$ (2.92g, 21.9mmol)의 혼합물에 Ar 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 물 (200mL) 및 EtOAc (500mL)의 혼합물에 반응 혼합물을 천천히 첨가함으로써 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 HCl (물 중 2.0M, 34mL, 68mmol)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaCl (50mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% [EtOAc 중 5% MeOH] 용리)에 의해 정제하여 (1S,2R 및 1R,2S)-2-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판 카르복실산을 수득하였다.

[1183] LCMS ($C_{14}H_{12}BrO_4S$) (ES, m/z): 355, 357 $[M+H]^+$.

[1184] 단계 2

[1185] tert-부틸 (1S,2R 및 1R,2S)-2-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실레이트

[1186] 

[1187] tert-부탄올 (25.8 mL, 270 mmol)을 DCE (30mL) 중 BOC-무수물 (6.3mL, 27mmol), DMAP (0.33g, 2.7mmol), 및 (1S,2R 및 1R,2S)-2-(5-브로모-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실산 (4.8g, 14mmol)의 혼합물에 Ar 하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 (1S,2R 및 1R,2S)-tert-부틸 2-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트를 수득하였다.

[1188] LCMS ($C_{18}H_{20}BrO_4S$-C_4H_8) (ES, m/z): 355, 357 $[M+H-tBu]^+$.

[1189] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.14 (s, 9H).

[1190] 단계 3

[1191] tert-부틸 (1S,2R 및 1R,2S)-2-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐) 시클로프로판-1-카르복실레이트

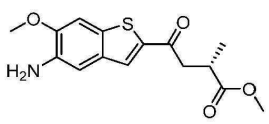
[1192] 

[1193] (1S,2R 및 1R,2S)-tert-부틸 2-(5-브로모-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트 (1.64g, 3.99mmol), RockPhos Pd G3 (0.100g, 0.120mmol), Cs_2CO_3 (3.90g, 12.0mmol), 및 (E)-벤즈알데히드 옥심 (0.725g, 5.98mmol)의 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. DMF (10.0mL)를 Ar 하에 첨가한 다음, 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100mL) 및 EtOAc (250mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (50mL)에 이어서 포화

수성 NaCl (50mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→75% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 (1S,2R 및 1R,2S)-tert-부틸 2-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐) 시클로프로판카르복실레이트를 수득하였다.

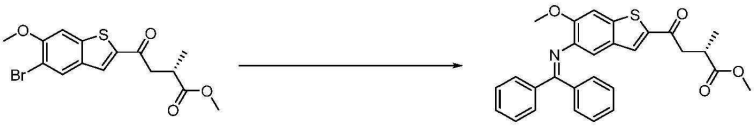
[1194] LCMS ($C_{18}H_{20}O_5SNa$) (ES, m/z): 371 $[M+Na]^+$.

[1195] 중간체 57: (S)-메틸-4-(5-아미노-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트크실레이트

[1196] 

[1197] 단계 1

[1198] 메틸 (S)-4-(5-((디페닐메틸렌)아미노)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1199] 

[1200] (S)-메틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (0.50g, 1.4mmol), 벤조페논 이민 (0.45mL, 2.7mmol), Rac BINAP Pd G3 (0.067g, 0.067mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.878g, 2.69mmol)의 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 톨루엔 (10.0mL)을 20℃에서 Ar 하에 첨가하고, 이어서 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 교반하고, Ar 하에 110℃로 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (25mL)으로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 (S)-4-(5-((디페닐메틸렌) 아미노)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[1201] LCMS ($C_{28}H_{26}NO_4S$) (ES, m/z): 472 $[M+H]^+$.

[1202] 단계 2

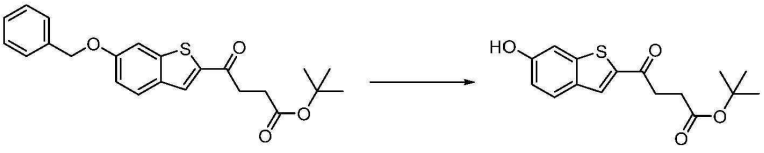
[1203] (S)-메틸 4-(5-아미노-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1204] 

[1205] TFA (2.1mL, 27mmol)를 20℃에서 DCM (5.0mL) 중 (S)-메틸 4-(5-((디페닐 메틸렌)아미노)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (635mg, 1.35mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0→100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(5-아미노-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1206] LCMS ($C_{15}H_{18}NO_4S$) (ES, m/z): 308 $[M+H]^+$.

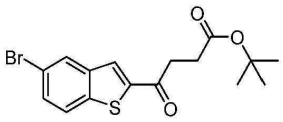
[1207] 중간체 58: tert-부틸 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1208] 

[1209] tert-부틸 4-(6-(벤질옥시)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (256mg, 0.646mmol) 및 Pd/C (172mg, 0.161mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. EtOAc (5.0mL), MeOH (5.0mL), 및 HCl (물 중 37%, 0.053mL, 0.65mmol)을 혼합물에 Ar 하에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물 위의 헤드공간을 진공을 통해 탈기하고 H_2로 재충전하였다. 생성된 혼합물을 H_2 하에 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 잔류물을 수득하였다. 조 생성물 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0-100% EtOAc 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1210] LCMS ($C_{16}H_{19}O_4S$-C_4H_8) (ES, m/z): 251 $[M+H-tBu]^+$.

[1211] 중간체 59: tert-부틸 4-(5-브로모벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1212] 

[1213] 단계 1

[1214] 5-브로모벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드

[1215] 

[1216] $(COCl)_2$ (0.30mL, 3.4mmol)를 CH_2Cl_2 (15mL) 중 5-브로모벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (0.750g, 2.92mmol)의 혼합물에 교반하면서 0℃에서 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응물에 DMF (0.023mL, 0.29mmol)에 이어서 추가의 $(COCl)_2$ (0.20mL, 2.3mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 플라스크를 빙수조로부터 제거하고, 교반을 실온에서 1.5시간 동안 계속하였다. 반응물을 농축시켜 5-브로모벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1217] 단계 2

[1218] tert-부틸 4-(5-브로모벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1219] 

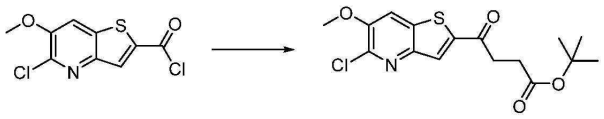
[1220] CuCl (0.269 g, 2.72 mmol)을 교반용 막대가 구비된 100mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. THF (6.0mL)를 플라스크에 첨가하고, 이어서 이를 교반하고, 빙수조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. (3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 11mL, 5.5mmol)을 CuCl 혼합물에 교반하면서 0℃에서 3분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 NMP (24mL) 중 5-브로모벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (0.75g, 2.7mmol)의 혼합물을 교반하면서 0℃에서 7분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 이소프로필 아세테이트 (300mL)와 10% 수성 시트르산나트륨 (300mL) 사이에 분배하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 이소프로필 아세테이트 (150mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 수성 NaCl에 이어서 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 밤새 정치하였다. 이어서, 여과물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 잔류물을 아세톤을 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 통해 가압된 N_2를 블로잉함으로써 건조시켰다. 이어서, 건조된 칼럼을 Hex 중 0→30% EtOAc 구배로 처리하였다. 모든 생성물-함유 분획을 수집하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→25% EtOAc 구배)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 농축시키고, 비키랄 SFC (페노메넥스(Phenomenex) 비페닐, 21mmx250mm 칼럼, 90:10 CO2:MeOH w/ 0.25% DMEA, 70 mL/분, 100 bar 출구 압력, MeOH/MeCN 중 18.5 mg/mL 로딩 농축, 1.6 mL 주입 부피, 215 nm 검출)에 의해 정제하여

tert-부틸 4-(5-브로모벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1221] LCMS ($C_{16}H_{17}BrNaO_3S$) (ES, m/z): 391, 393 $[M+Na]^+$.

[1222] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.31 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1223] 중간체 60: tert-부틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트



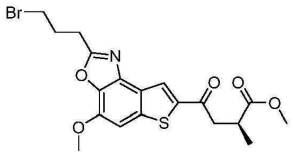
[1224]

[1225] CuCl (0.76g, 7.6mmol)이 들은 플라스크를 탈기하고, 이어서 3회 N_2로 퍼징하였다. THF (15mL)를 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. (3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 31mL, 16mmol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 30분 후, 5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐 클로라이드 (2.0g, 7.6mmol)를 첨가하고, 이어서 NMP (15mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 1시간 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 진한 수성 NH_4OH (4.5mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 물 (240mL) 및 MeOH (60mL)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 음파처리 수조에서 초음파처리하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 침전물을 물에 이어서 Hex로 세척하였다. 침전물을 단리시키고, 진공 하에 건조시켰다. 이어서, 침전물을 EtOAc와 10% 수성 시트르산나트륨 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 농축 동안, 침전이 발생하였으며, 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1226] LCMS ($C_{16}H_{19}ClNO_4S$) (ES, m/z): 356 $[M+H]^+$.

[1227] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.30 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1228] 중간체 61: 메틸 (S)-4-(2-(3-브로모프로필)-4-메톡시티에노[2',3':5,6]벤조[1,2-d]옥사졸-7-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1229]

[1230] 단계 1

[1231] 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시-4-니트로벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



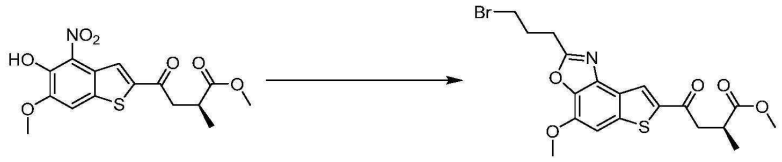
[1232]

[1233] 20mL 바이알에 (S)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (100mg, 0.21mmol) 및 EtOAc (3.0mL)를 첨가하였다. HNO_3 (0.017mL, 0.27mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였다. 1시간 후, 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, Et_2O (3.0mL)로 연화처리하였다. 생성된 물질을 여과에 의해 수집하여 (S)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시-4-니트로벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1234] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 12.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (dd, J=17.1, 7.9Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.1Hz, 3H).

[1235] 단계 2

[1236] 메틸 (S)-4-(2-(3-브로모프로필)-4-메톡시티에노[2',3':5,6]벤조[1,2-d]옥사졸-7-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

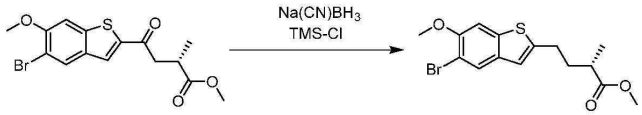
[1237] 

[1238] 4mL 바이알에 (S)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시-4-니트로벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (45mg, 0.13mmol), Pd (0.040g, 0.038mmol), 및 MeOH (0.60mL)을 첨가하였다. 혼합물에 4-브로모-1,1,1-트리메톡시부탄 (0.61mL, 3.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 0→70% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(2-(3-브로모프로필)-4-메톡시티에노[2',3':5,6]벤조[1,2-d]옥사졸-7-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1239] LCMS ($C_{19}H_{21}BrNO_5S$) (ES, m/z): 454, 456 $[M+H]^+$.

[1240] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.55 (dd, J=16.7, 7.5Hz, 1H), 3.24 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.18 (dd, J=13.5, 6.8Hz, 1H), 3.12 (dd, J=16.7, 5.8Hz, 1H), 2.53 (p, J=6.8Hz, 2H), 1.32 (d, J=7.0Hz, 3H).

[1241] 중간체 88: 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸부타노에이트

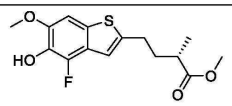
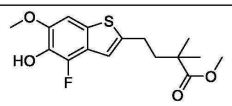
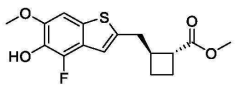
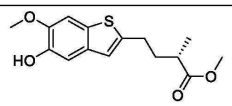
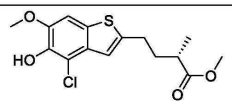
[1242] 

[1243] ACN (15mL) 중 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (0.637g, 1.72mmol)의 냉각된 용액에 TMS-Cl (1.32mL, 10.3mmol)을 첨가하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (0.65g, 10mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸부타노에이트를 수득하였다.

[1244] ^{1}H NMR (600MHz, DMSO-δ6) δ 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.14 (d, J=7.0Hz, 3H).

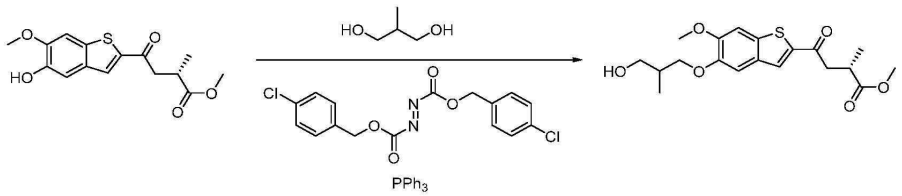
[1245] 하기 표 10에 제시된 바와 같은 중간체 89 내지 93은 제조예로서 기재되거나 상업적으로 입수가능한 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 중간체 88에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1246] 표 10

중간체	구조	명칭	질량 [M+H]+
89		(S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸부타노에이트	330 (M+H2O)
90		메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸부타노에이트	344 (M+H2O)
91		메틸 (1R,2S)-2-((4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)메틸)시클로부탄-1-카르복실레이트	342 (M+H2O)
92		메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸부타노에이트	295
93		메틸 (S)-4-(4-클로로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸부타노에이트	346 (M+H2O)

[1247]

[1248] 중간체 94: 메틸 (2S)-4-(5-(3-히드록시-2-메틸프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

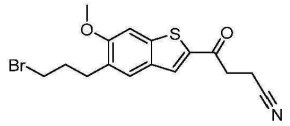


[1249]

[1250] NMP (0.30mL) 중 2-메틸프로판-1,3-디 올 (146mg, 1.62mmol), (S)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (50mg, 0.16mmol), (E)-비스(4-클로로벤질) 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (60mg, 0.16mmol), 및 트리페닐포스핀 (43mg, 0.16mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하고, 이어서 교반하고, 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 역상 HPLC (ACN/물, 0.1% TFA)에 의해 직접 정제하여 (2S)-메틸 4-(5-(3-히드록시-2-메틸프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1251] LCMS ($C_{19}H_{25}O_6S$) (ES, m/z): 381 $[M+H]^+$.

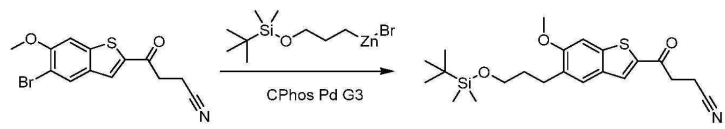
[1252] 중간체 95: 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴



[1253]

[1254] 단계 1

[1255] 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴



[1256]

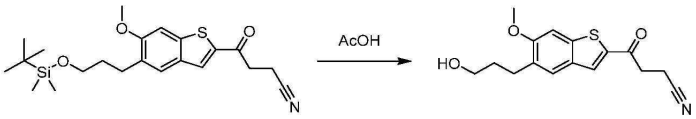
[1257] 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴 (161mg, 0.496mmol) 및 CPhos Pd G3 (20mg,

0.025mmol)을 THF (2.5mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 반응 혼합물 위의 헤드공간을 배기시키고 질소로 재충전하였다 (3회). 3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)프로필아연 브로마이드 (THF 중 0.50M, 3.0mL, 1.5mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 96시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 수성 $NaHCO_3$으로 추출하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시-벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴을 수득하였다.

[1258] LCMS ($C_{22}H_{32}NO_3SSi$) (ES, m/z): 418 $[M+H]^+$.

[1259] 단계 2

[1260] 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴

[1261] 

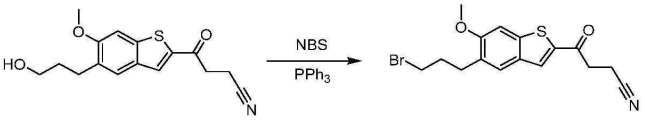
[1262] 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴 (165mg, 0.395mmol)을 MeOH (2.0mL), 물 (2.0mL), 및 HOAc (2.0mL)의 혼합물 중에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$으로 희석한 다음, EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴을 수득하였다.

[1263] LCMS ($C_{16}H_{18}NO_3S$) (ES, m/z): 304 $[M+H]^+$.

[1264] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.40 (m, 4H), 2.79 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H).

[1265] 단계 3

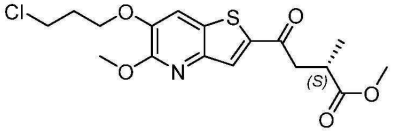
[1266] 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴

[1267] 

[1268] 트리페닐포스핀 (39mg, 0.15mmol)을 THF (1.0mL) 중 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴 (45mg, 0.15mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, NBS (26mg, 0.15mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 추가의 트리페닐포스핀 (23mg, 0.089mmol) 및 NBS (13mg, 0.074mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 NH_4Cl로 켄칭한 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시-벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴을 수득하였다.

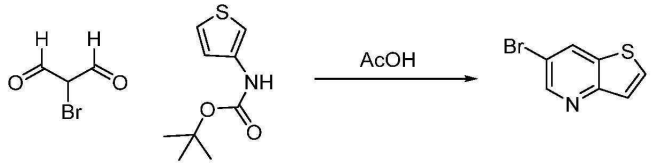
[1269] LCMS ($C_{16}H_{17}BrNO_2SNa$) (ES, m/z): 388, 390 $[M+Na]^+$.

[1270] 중간체 96: 메틸 (S)-4-(6-(3-클로로프로폭시)-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1271] 

[1272] 단계 1

[1273] 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘



[1274]

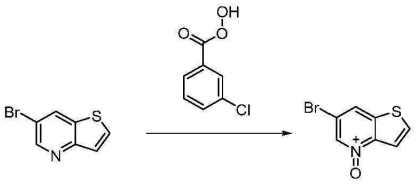
[1275] AcOH (50mL)를 2-브로모말론알데히드 (3.56g, 23.6mmol) 및 tert-부틸 티오펜-3-일카르바메이트 (4.70g, 23.6mmol)의 혼합물에 공기 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 100℃로 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (300mL)로 희석하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$을 기체 발생이 멈출 때까지 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc 용리)에 의해 정제하여 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘을 수득하였다.

[1276] LCMS (C_7H_5BrNS) (ES, m/z): 214, 216 $[M+H]^+$.

[1277] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.4Hz, 1H).

[1278] 단계 2

[1279] 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘 4-옥시드



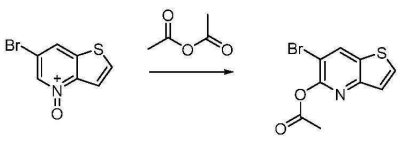
[1280]

[1281] mCPBA (1.49g, 6.63mmol)를 DCM (50mL) 중 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘 (1.42g, 6.63mmol)의 혼합물에 Ar 하에 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 [EtOAc 중 5% MeOH] 용리)에 의해 정제하여 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘 4-옥시드를 수득하였다.

[1282] LCMS (C_7H_5BrNOS) (ES, m/z): 230, 232 $[M+H]^+$.

[1283] 단계 3

[1284] 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘-5-일 아세테이트



[1285]

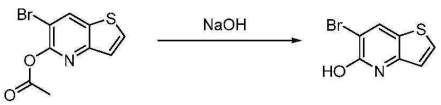
[1286] 아세트산 무수물 (20mL, 210mmol)을 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘 4-옥시드 (1.38g, 6.00mmol)에 $N_{2(g)}$ 하에 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 140℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (200mL) 및 H_2O (200mL)로 희석하였다. $NaHCO_3$을 반응 혼합물에 천천히 조금씩 모든 기체 발생이 멈출 때까지 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (25mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 [EtOAc 중 5% MeOH] 용리)에 의해 정제하여 6-브로모티에노[3,2-b] 피리딘-5-일 아세테이트를 수득하였다.

[1287] LCMS ($C_9H_7BrNO_2S$-C_2H_2O) (ES, m/z): 230, 232 [M+H-아세테이트]$^+$.

[1288] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.4Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

[1289] 단계 4

[1290] 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘-5-올

[1291] 

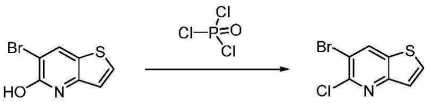
[1292] NaOH (H_2O 중 2.0M, 4.0mL, 8.0mmol)을 MeOH (5.0mL) 중 6-브로모티에노 [3,2-b]피리딘-5-일 아세테이트 (431mg, 1.58mmol)의 용액에 $N_{2(g)}$ 하에 20℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (H_2O 중 1.0M, 8.0mL, 8.0mmol)로 켄칭한 다음, H_2O (10mL)의 첨가로 희석하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 수집된 물질을 추가의 H_2O (10mL)로 세척한 다음, 감압 하에 건조시켜 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘-5-올을 수득하였다.

[1293] LCMS (C_7H_5BrNOS) (ES, m/z): 230, 232 $[M+H]^+$.

[1294] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.99 (d, J=5.1Hz, 1H).

[1295] 단계 5

[1296] 6-브로모-5-클로로티에노[3,2-b]피리딘

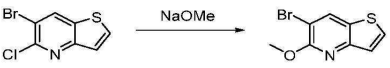
[1297] 

[1298] 옥시염화인 (15.2mL, 163mmol)을 6-브로모티에노[3,2-b]피리딘-5-올 (375mg, 1.63mmol)에 $N_{2(g)}$ 하에 20℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 교반하고, 100℃로 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액의 용액에 반응 혼합물을 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 추가로 EtOAc (250mL)로 희석하고, 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (25mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 6-브로모-5-클로로티에노[3,2-b]피리딘을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[1299] LCMS ($C_7H4BrClNS$) (ES, m/z): 248, 250 $[M+H]^+$.

[1300] 단계 6

[1301] 6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘

[1302] 

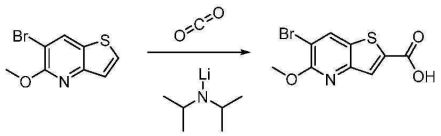
[1303] NaOMe (MeOH 중 25%, 3.24mL, 14mmol)을 MeOH (10mL) 중 6-브로모-5-클로로티에노[3,2-b]피리딘 (352mg, 1.42mmol)의 혼합물에 $N_{2(g)}$ 하에 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 100℃로 마이크로웨이브 반응기 중에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 시트르산 (H_2O 중 1.0M, 28mL, 28mmol)로 켄칭하고, EtOAc (250mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (25mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 [EtOAc 중 5% MeOH] 용리)에 의해 정제하여 6-브로모-5-메톡시티에노 [3,2-b]피리딘을 수득하였다.

[1304] LCMS (C_8H_7BrNOS) (ES, m/z): 244, 246 $[M+H]^+$.

[1305] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

[1306] 단계 7

[1307] 6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산



[1308]

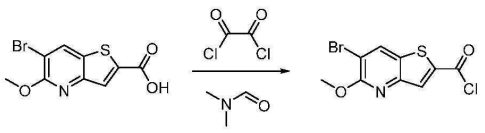
[1309] LDA (THF 중 2.0M, 12.3mL, 24.6mmol)을 -78℃에서 THF (100mL) 중 6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘 (5.0g, 20mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 숙성시킨 다음, -78℃의 $CO_{2(g)}$을 첨가하여 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 10분에 걸쳐 가온하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 HCl (물 중 2.0M, 12.3mL, 24.6mmol)로 켄칭한 다음, EtOAc (500mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (90 mL) 중에 현탁시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, Hex (250mL)를 실온에서 첨가 깔때기를 통해 ~ 4시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 생성된 현탁액을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 현탁액을 여과하고, 잔류물을 Hex/DCM의 4:1 혼합물 (50mL)로 세척하였다. 잔류물을 진공 하에 건조시켜 6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

[1310] LCMS ($C_9H_7BrNO_3S$) (ES, m/z): 288, 290 $[M+H]^+$.

[1311] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 13.79 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

[1312] 단계 8

[1313] 6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐 클로라이드

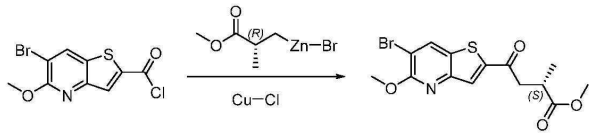


[1314]

[1315] DMF (8 μl, 0.1mmol)을 THF (40 mL) 중 6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (1.05 g, 3.64 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (0.64mL, 7.3mmol)의 용액에 Ar 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1316] 단계 9

[1317] 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1318]

[1319] (R)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드의 용액 (THF 중 0.5M, 14.6mL, 7.29mmol)을 염화구리 (I) (0.361g, 3.64mmol)이 들은 오븐-건조된 플라스크에 Ar 하에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, THF (10mL) 및 NMP (5.0mL) 중 6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐 클로라이드 (1.12g, 3.64mmol)의 Ar-탈기된 용액을 천천히 캐뉼라를 통해 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하고; 생성된 용액을 실온으로 가온하고, 실온에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl (50 mL) 및 EtOAc (100 mL)의 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 2상 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 추가의 EtOAc (250mL) 및 염수 (50mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 추가의 염수 (50mL)로 세척하고, $MgSO_4$

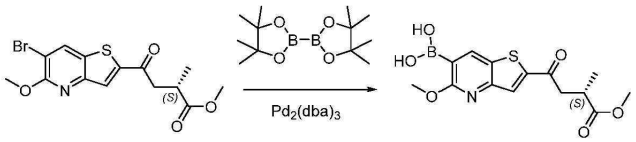
상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1320] LCMS ($C_{14}H_{15}BrNO_4S$) (ES, m/z): 372, 374 $[M+H]^+$.

[1321] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (dd, J=17.9, 8.7Hz, 1H), 3.27 (dd, J=18.0, 4.5Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.1Hz, 3H).

[1322] 단계 10

[1323] (S)-(5-메톡시-2-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일)티에노[3,2-b]피리딘-6-일)보론산

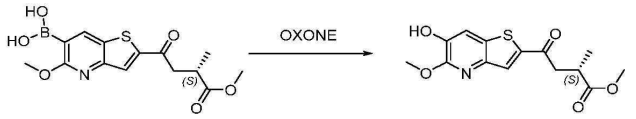
[1324] 

[1325] (S)-메틸 4-(6-브로모-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (700mg, 1.88mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (597mg, 2.351mmol), $Pd_2(dba)_3$ (43mg, 0.047mmol), 트리시클로헥실포스핀 (53mg, 0.19mmol), 및 아세트산칼륨 (오븐 건조됨) (295mg, 3.01mmol)의 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 디옥산 (15mL)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, Ar 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc (20mL)로 희석하였다. 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, EtOAc (20mL)로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 (S)-(5-메톡시-2-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일)티에노[3,2-b]피리딘-6-일)보론산을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1326] LCMS ($C_{14}H_{17}BNO_6S$) (ES, m/z): 338 $[M+H]^+$.

[1327] 단계 11

[1328] 메틸 (S)-4-(6-히드록시-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1329] 

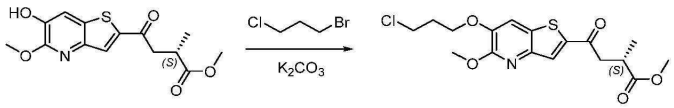
[1330] OXONE® ($KHSO_5.1/2KHSO_4.1/2K_2SO_4$; 물 중 0.2M, 14.10mL, 2.82mmol)의 용액을 실온에서 아세톤 (20mL) 중 (S)-(5-메톡시-2-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일) 티에노[3,2-b]피리딘-6-일)보론산 (634mg, 1.88mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30m 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5mL) 중 중아황산나트륨 (587mg, 5.64mmol)의 용액의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (200mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 DCM (2x50mL)으로 세척하였다. 유기 층을 합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시티에노 [3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1331] LCMS ($C_{14}H_{16}NO_5S$) (ES, m/z): 310 $[M+H]^+$.

[1332] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.20 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1333] 단계 12

[1334] 메틸 (S)-4-(6-(3-클로로프로폭시)-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

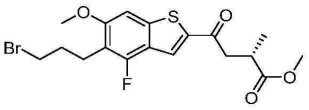


[1335]

[1336] 1-브로모-3-클로로프로판 (244mg, 1.55mmol)을 실온에서 DMF (1.0mL) 중 (S)-메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (96mg, 0.31mmol) 및 탄산칼륨 (257mg, 1.86mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 50℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과한 다음, 용매화물을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(6-(3-클로로프로폭시)-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1337] LCMS ($C_{17}H_{21}ClNO_5S$) (ES, m/z): 386 $[M+H]^+$.

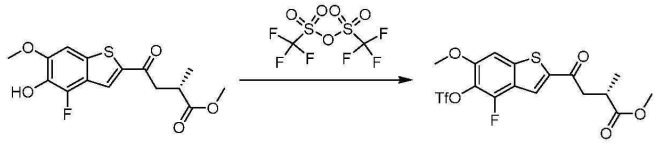
[1338] 중간체 97: 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로필)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1339]

[1340] 단계 1

[1341] 메틸 (S)-4-(4-플루오로-6-메톡시-5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1342]

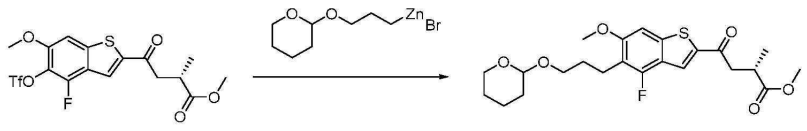
[1343] 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (750mg, 2.30mmol), DCM (10mL), 휘니그 염기 (2.0mL, 11mmol), 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (DCM 중 1.0M, 3.5mL, 3.5mmol)을 합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 (S)-메틸 4-(4-플루오로-6-메톡시-5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1344] LCMS ($C_{16}H_{15}F_4O_7S_2$) (ES, m/z): 459 $[M+H]^+$.

[1345] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (dd, J=17.8, 8.7Hz, 1H), 3.27 (dd, J=17.8, 5.0Hz, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 1.21 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1346] 단계 2

[1347] 메틸 (2S)-4-(4-플루오로-6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1348]

[1349] (S)-메틸 4-(4-플루오로-6-메톡시-5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)벤조-[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.00g, 2.18mmol), CPhos Pd G4 (0.088g, 0.11mmol), 및 (3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로

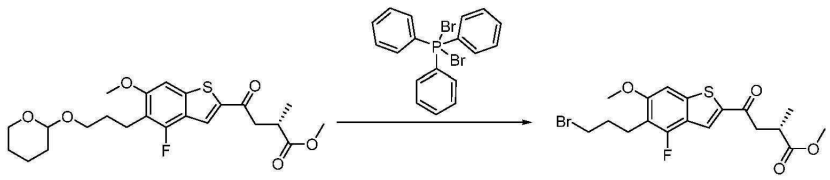
필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 8.7mL, 4.4mmol)을 바이알 중에서 합하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (2S)-4-(4-플루오로-6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1350] LCMS ($C_{23}H_{30}FO_6S$) (ES, m/z): 453 $[M+H]^+$.

[1351] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.54 (t, J=3.4Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49 (dd, J=17.7, 8.7Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.25 (dd, J=17.6, 5.0Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.20-1.17 (m, 3H).

[1352] 단계 3

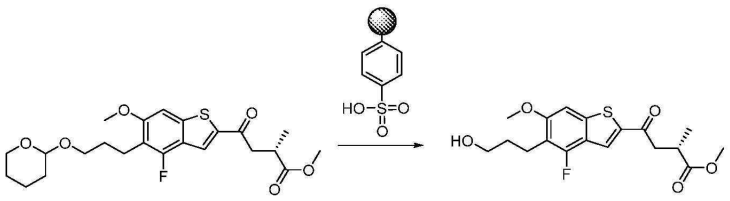
[1353] 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로필)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1354] 

[1355] 메틸 (2S)-4-(4-플루오로-6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시) 프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (350mg, 0.773mmol) 및 DCM (5mL)을 바이알 중에서 합하였다. 트리페닐포스핀 디브로마이드 (653mg, 1.55mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로필)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1356] LCMS ($C_{18}H_{21}BrFO_4S$) (ES, m/z): 431, 433 $[M+H]^+$.

[1357] 중간체 98: 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

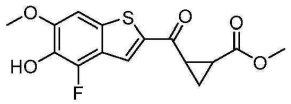
[1358] 

[1359] 메틸 (2S)-4-(4-플루오로-6-메톡시-5-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필) 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (350mg, 0.773mmol), MeOH (5mL) 및 Mp-TsOH (1.00g, 4.33mmol)를 바이알 중에서 합하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 진탕시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, MeOH로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1360] LCMS ($C_{18}H_{22}FO_5S$) (ES, m/z): 369 $[M+H]^+$.

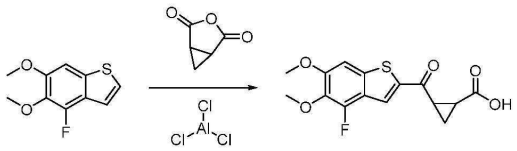
[1361] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, J=17.7, 8.7Hz, 1H), 3.44 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.25 (dd, J=17.4, 4.7Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.71 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.20 (d, J=7.0Hz, 3H).

[1362] 중간체 99: 메틸 2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실레이트

[1363] 

[1364] 단계 1

[1365] 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산

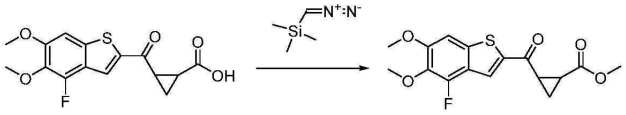
[1366] 

[1367] 염화알루미늄 (0.923g, 6.92mmol)을 0℃에서 DCM (20.0mL) 중 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜 (1.13g, 5.32mmol) 및 3-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2,4-디온 (1.19g, 10.7mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (50mL)로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (500mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1368] LCMS ($C_{15}H_{14}FO_5S$) (ES, m/z): 325 $[M+H]^+$.

[1369] 단계 2

[1370] 메틸 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실레이트

[1371] 

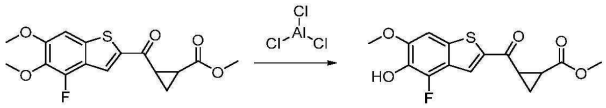
[1372] TMS-디아조메탄 (디에틸 에테르 중 2.0M, 4.3mL, 8.6mmol)을 DCM (20mL) 및 MeOH (20mL) 중 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실산 (1.40g, 4.32mmol)의 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HOAc로 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 메틸 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트를 수득하였다.

[1373] LCMS ($C_{16}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

[1374] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H).

[1375] 단계 3

[1376] 메틸 2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실레이트

[1377] 

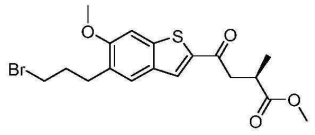
[1378] 염화알루미늄 (2.66g, 20.0mmol)을 DCM (40mL) 중 메틸 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트 (1.50g, 4.43mmol)의 혼합물에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 물 (50mL)로 천천히 켄칭하였다. 반응 혼합물을 추가의 DCM (250mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (25mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정

제하여 메틸 2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트를 수득하였다.

[1379] LCMS ($C_{15}H_{14}FO_5S$) (ES, m/z): 325 $[M+H]^+$.

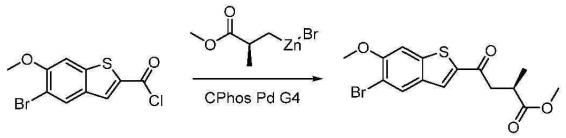
[1380] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H).

[1381] 중간체 100: 메틸 (R)-4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1382] 

[1383] 단계 1

[1384] 메틸 (R)-4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1385] 

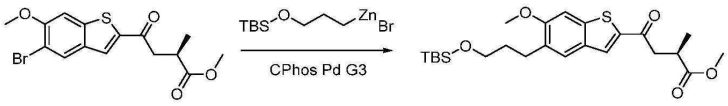
[1386] 5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (3.00g, 9.82mmol) 및 THF (98ml)를 합하였다. 이어서, 반응 혼합물을 Ar로 10분 동안 탈기하였다. CPhos Pd G4 (0.081g, 0.098mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, (S)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 21mL, 11mmol)을 반응 혼합물에 첨가 깔때기를 통해 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/hex)에 의해 정제하여 메틸 (R)-4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1387] LCMS ($C_{15}H_{16}BrO_4S$) (ES, m/z): 371, 373 $[M+H]^+$.

[1388] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.28-8.26 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (dd, J=17.6, 8.6Hz, 1H), 3.21 (dd, J=17.6, 5.1Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1389] 단계 2

[1390] 메틸 (R)-4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

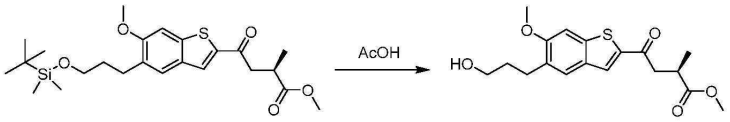
[1391] 

[1392] CPhos Pd G3 (174mg, 0.215mmol)에 이어서 (3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시) 프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 9.7mL, 4.9mmol)을 THF (13.5mL) 중 (R)-메틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.00g, 2.69mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (R)-4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1393] LCMS ($C_{24}H_{37}O_5SSi$) (ES, m/z): 465 $[M+H]^+$.

[1394] 단계 3

[1395] 메틸 (R)-4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

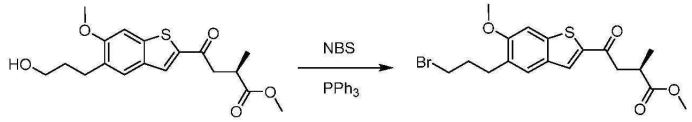
[1396] 

[1397] (R)-메틸 4-(5-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.04g, 2.24mmol)를 MeOH (4mL), 물 (4mL) 및 HOAc (4mL)의 혼합물 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 수성 층을 분리하고, 추가의 EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (R)-4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1398] LCMS ($C_{18}H_{23}O_5S$) (ES, m/z): 351 $[M+H]^+$.

[1399] 단계 4

[1400] 메틸 (R)-4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

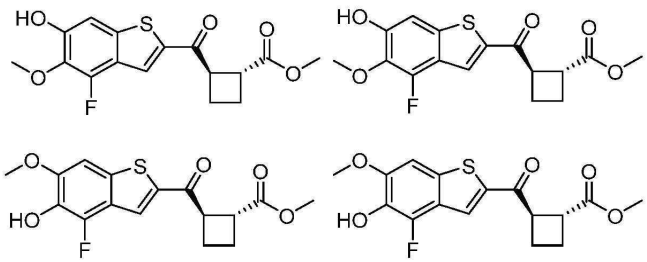
[1401] 

[1402] NBS (518mg, 2.91mmol)를 0℃에서 THF (9.7mL) 중 (R)-메틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (680mg, 1.94mmol) 및 트리페닐포스핀 (814mg, 3.10mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭한 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (R)-4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1403] LCMS ($C_{18}H_{22}BrO_4S$) (ES, m/z): 413, 415 $[M+H]^+$.

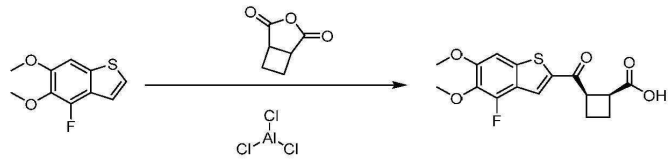
[1404] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.43 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.20 (dd, J=17.5, 5.1Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.20 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1405] 중간체 101, 102, 103, 및 104: 메틸 (1R,2R 또는 1S,2S)-2-(4-플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 (1R,2R 또는 1S,2S)-2-(4-플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 (1R,2R 또는 1S, 2S)-2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 (1R,2R 또는 1S, 2S)-2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트

[1406] 

[1407] 단계 1

[1408] (시스)-2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실산

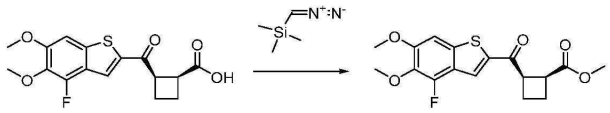
[1409] 

[1410] 염화알루미늄 (776mg, 5.82mmol)을 0℃에서 DCM (20.0mL) 중 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜 (950mg, 4.48mmol) 및 3-옥사비시클로[3.2.0]헵탄-2,4-디온 (1130mg, 8.95mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 물 (50mL)을 적가하여 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 추가의 DCM (200mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (시스)-2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실산을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1411] LCMS ($C_{16}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

[1412] 단계 2

[1413] 메틸 (시스)-2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트

[1414] 

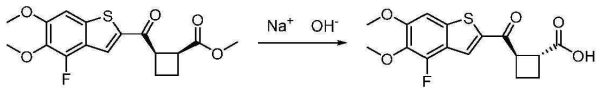
[1415] TMS-디아조메탄 (디에틸 에테르 중 2.0M, 4.0mL, 8.0mmol)을 DCM (20mL) 및 MeOH (20mL) 중 (시스)-2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄 카르복실산 (1.35g, 3.99mmol)의 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HOAc로 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 (시스)-메틸 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조 [b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄카르복실레이트를 수득하였다.

[1416] LCMS ($C_{17}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 353 $[M+H]^+$.

[1417] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (q, J=8.9, 8.5Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 4H).

[1418] 단계 3

[1419] (트랜스)-2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실산

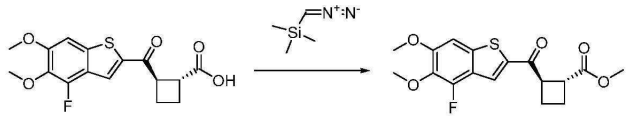
[1420] 

[1421] NaOH (5.0M, 1.8mL, 9.0mmol)를 실온에서 MeOH (25mL) 중 (시스)-메틸 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄카르복실레이트 (650mg, 1.85mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TFA (0.85mL, 11mmol)로 켄칭한 다음, DCM (250mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (트랜스)-2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄카르복실산을 수득하였다.

[1422] LCMS ($C_{16}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

[1423] 단계 4

[1424] 메틸 (트랜스)-2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트

[1425] 

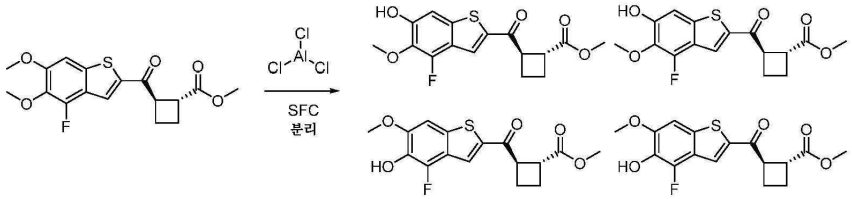
[1426] TMS-디아조메탄 (디에틸 에테르 중 2.0M, 1.7mL, 3.4mmol)을 DCM (20mL) 및 MeOH (20mL) 중 (트랜스)-2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄 카르복실산 (570mg, 1.69mmol)의 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HOAc로 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 (트랜스)-메틸 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시 벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄카르복실레이트를 수득하였다.

[1427] LCMS ($C_{17}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 353 $[M+H]^+$.

[1428] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.42 (q, J=9.0Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.17 -2.10 (m, 2H).

[1429] 단계 5

[1430] 메틸 (1R,2R 또는 1S,2S)-2-(4-플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 (1R,2R 또는 1S,2S)-2-(4-플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 (1R,2R 또는 1S, 2S)-2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 (1R,2R 또는 1S, 2S)-2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트

[1431] 

[1432] $AlCl_3$ (1.10g, 8.27mmol)을 실온에서 DCM (40mL) 중 (트랜스)-메틸 2-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄카르복실레이트 (530mg, 1.50mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 물 (50mL)로 천천히 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 추가의 DCM (250mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (25mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 (+/- 트랜스)-메틸-2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트 및 (+/- 트랜스)-메틸-2-(4-플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트의 혼합물을 수득하였다. 라세미 위치이성질체의 혼합물을 키랄 SFC (CCA 칼럼, 20% [MeOH, 0.25% DMEA 함유], CO_2 중)에 의해 정제하여 하기를 수득하였다:

[1433] 피크 1 (3.0분): 메틸 (1R,2R 또는 1S,2S)-2-(4-플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트.

[1434] LCMS ($C_{16}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

[1435] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H).

[1436] 피크 2 (3.5분): 메틸 (1R,2R 또는 1S,2S)-2-(4-플루오로-6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트.

[1437] LCMS ($C_{16}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

[1438] 피크 3 (3.9분): 메틸 (1R,2R 또는 1S, 2S)-2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트.

[1439] LCMS ($C_{16}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

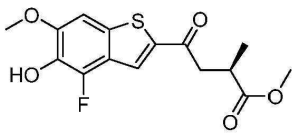
[1440] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H).

[1441] 피크 4 (5.0분): 메틸 (1R,2R 또는 1S, 2S)-2-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실레이트.

[1442] LCMS ($C_{16}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

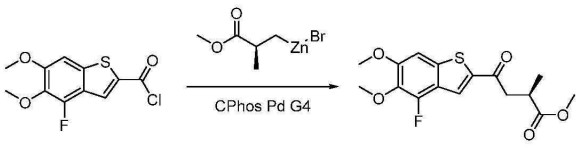
[1443] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H).

[1444] 중간체 105: 메틸 (R)-4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1445] 

[1446] 단계 1

[1447] 메틸 (R)-4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

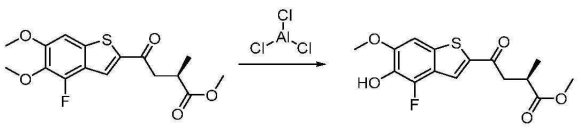
[1448] 

[1449] 4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (1.00g, 3.64mmol) 및 THF (36.4mL)의 혼합물을 Ar로 10분 동안 탈기하였다. CPhos Pd G4 (0.030g, 0.036mmol)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, (S)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50M, 8.0mL, 4.0mmol)을 반응 혼합물에 첨가 깔때기를 통해 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭한 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc /Hex)에 의해 정제하여 메틸 (R)-4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1450] LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$.

[1451] 단계 2

[1452] 메틸 (R)-4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

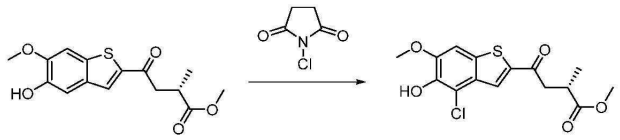
[1453] 

[1454] $AlCl_3$ (1.16g, 8.72mmol)을 실온에서 DCM (22mL) 중 (R)-메틸 4-(4-플루오로-5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (0.742g, 2.18mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (50mL) 및 HCl (물 중 1.0M, 50mL, 50mmol)을 첨가하여

켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 (R)-4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[1455] LCMS ($C_{15}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 327 $[M+H]^+$.

[1456] 중간체 106: 메틸 (S)-4-(4-클로로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

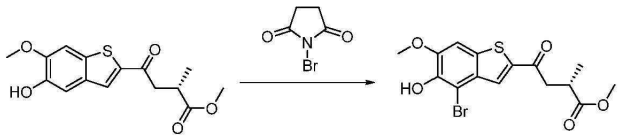
[1457] 

[1458] NCS (11mg, 0.081mmol)를 실온에서 DMF (0.25mL) 중 (S)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (25mg, 0.081mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAC/Hex)에 의해 직접 정제하여 (S)-메틸 4-(4-클로로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1459] LCMS ($C_{15}H_{16}ClO_5S$) (ES, m/z): 343 $[M+H]^+$.

[1460] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, J=17.8, 8.7Hz, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1461] 중간체 107: 메틸 (S)-4-(4-브로모-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

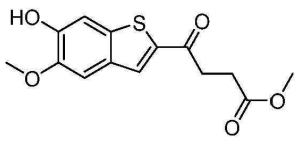
[1462] 

[1463] NBS (14mg, 0.081mmol)를 실온에서 DMF (0.25mL) 중 (S)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (25mg, 0.081mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 직접 정제하여 (S)-메틸 4-(4-브로모-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1464] LCMS ($C_{15}H_{16}BrO_5S$) (ES, m/z): 387, 389 $[M+H]^+$.

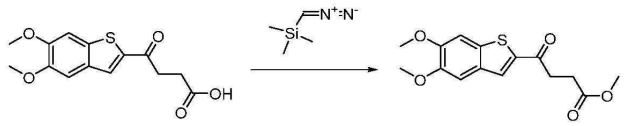
[1465] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, J=17.8, 8.7Hz, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 1.21 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1466] 중간체 108: 메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1467] 

[1468] 단계 1

[1469] 메틸 4-(5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트



[1470]

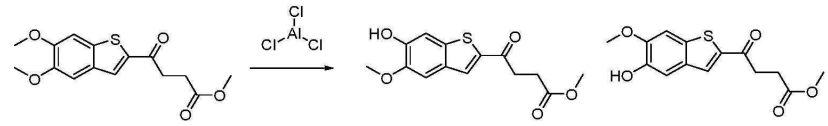
[1471] TMS-디아조메탄 (디에틸 에테르 중 2.0M, 5.5mL, 11mmol)을 DCM (50mL) 및 MeOH (50mL) 중 4-(5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산 (2.15g, 7.30mmol)의 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HOAc로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 4-(5,6-디메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1472] LCMS ($C_{15}H_{17}O_5S$) (ES, m/z): 309 $[M+H]^+$.

[1473] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H).

[1474] 단계 2

[1475] 메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 및 메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트



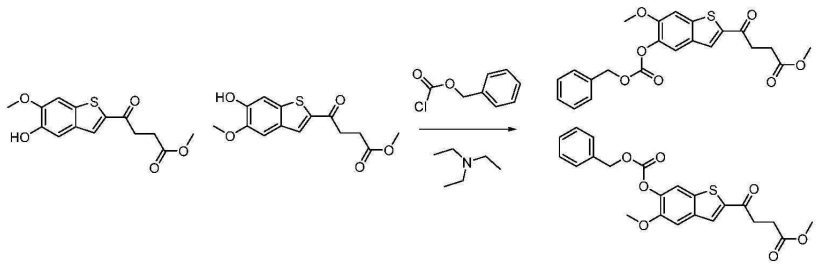
[1476]

[1477] $AlCl_3$ (5.71g, 42.8mmol)을 실온에서 DCM (250mL) 중 메틸 4-(5,6-디메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (2.20g, 7.13mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (50mL, 첨가 깔때기를 통해 적가)로 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가의 DCM (250mL)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (77%) 및 메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (23%)의 분리할 수 없는 혼합물을 수득하였다.

[1478] LCMS ($C_{14}H_{15}O_5S$) (ES, m/z): 295 $[M+H]^+$.

[1479] 단계 3

[1480] 메틸 4-(5-(((벤질옥시)카르보닐)옥시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 및 메틸 4-(6-(((벤질옥시)카르보닐)옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트



[1481]

[1482] CBZ-Cl (1.06mL, 7.42mmol)을 0℃에서 DCM (30 mL) 중 메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (77%) 및 메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (23%) (1.82g, 6.18mmol) 및 TEA (1.29mL, 9.28mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 하기를 수득하였다:

[1483] 피크 1: 메틸 4-(5-(((벤질옥시)카르보닐)옥시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트.

[1484] LCMS ($C_{22}H_{21}O_7S$) (ES, m/z): 429 $[M+H]^+$.

[1485] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.4Hz, 2H).

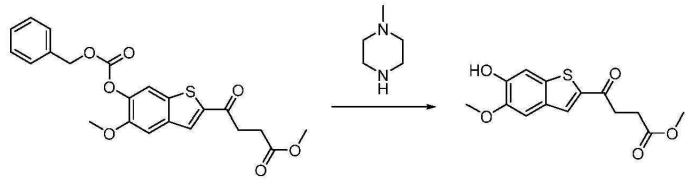
[1486] 피크 2: 메틸 4-(6-(((벤질옥시)카르보닐)옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트.

[1487] LCMS ($C_{22}H_{21}O_7S$) (ES, m/z): 429 $[M+H]^+$.

[1488] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H).

[1489] 단계 4

[1490] 메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

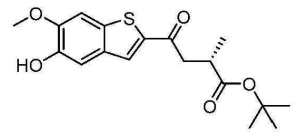
[1491] 

[1492] 1-메틸피페라진 (1.4 mL, 13 mmol)을 실온에서 DMF (5mL) 및 MeOH (5mL) 중 메틸 4-(6-(((벤질옥시)카르보닐)옥시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (1.84g, 4.29mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 부분적으로 농축시켰다. 조 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 메틸 4-(6-히드록시-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1493] LCMS ($C_{14}H_{15}O_5S$) (ES, m/z): 295 $[M+H]^+$.

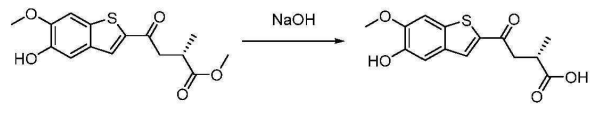
[1494] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H).

[1495] 중간체 109: tert-부틸 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1496] 

[1497] 단계 1

[1498] (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산

[1499] 

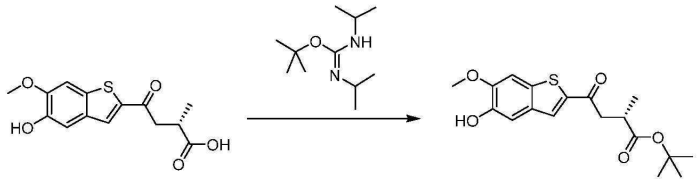
[1500] MeOH (97mL) 및 THF (97mL) 중 (S)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (3.00g, 9.73mmol)의 혼합물에 NaOH (물 중 5.0M, 39mL, 200mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, HCl (물 중 2.0M, 100ml, 200mmol)을 사용하여 pH~3으로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1501] LCMS ($C_{14}H_{15}O_5S$) (ES, m/z): 295 $[M+H]^+$.

[1502] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (dd, J=17.3, 8.5Hz, 1H), 3.07 (dd, J=17.3, 5.3Hz, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 1.18 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1503] 단계 2

[1504] tert-부틸 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

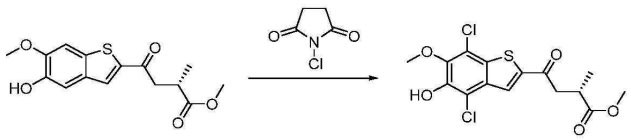
[1505] 

[1506] 2-tert-부틸-1,3-디이소프로필이소우레아 (2.3 mL, 10 mmol)를 실온에서 DMF (6.8mL) 중 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산 (1.00g, 3.40mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 tert-부틸 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1507] LCMS ($C_{18}H_{23}O_5S$ + Na) (ES, m/z): 373 $[M+Na]^+$.

[1508] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.05 (dd, J=17.1, 5.0Hz, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.16 (d, J=7.2Hz, 3H).

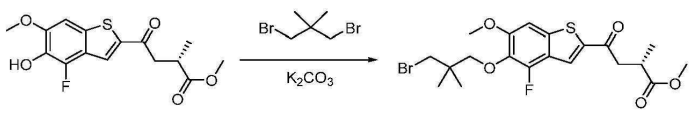
[1509] 중간체 110: 메틸 (S)-4-(4,7-디클로로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1510] 

[1511] NCS (433 mg, 3.24 mmol)를 20℃에서 DMF (4.0mL) 중 (S)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (500mg, 1.62mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100mL)로 희석하였다. 혼합물을 물 (3x25mL) 및 염수 (1x25mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하고, 이어서 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 추가 정제하여 메틸 (S)-4-(4,7-디클로로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1512] LCMS ($C_{15}H_{15}Cl_2O_5S$) (ES, m/z): 377, 379 $[M+H]^+$.

[1513] 중간체 111: 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

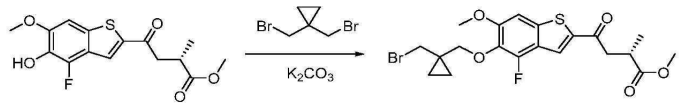
[1514] 

[1515] 1,3-디브로모-2,2-디메틸프로판 (176 mg, 0.766 mmol)을 실온에서 DMF (0.5mL) 중 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (25mg, 0.077mmol) 및 탄산칼륨 (42mg, 0.31mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 교반하고, 100℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응

혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (2mL)으로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모-2,2-디메틸프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1516] LCMS ($C_{20}H_{25}BrFO_5S$) (ES, m/z): 475, 477 $[M+H]^+$.

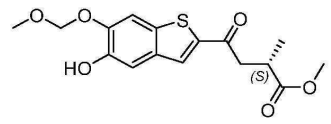
[1517] 중간체 112: 메틸 (S)-4-(5-((1-(브로모메틸)시클로프로필)메톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1518] 

[1519] 1,1-비스(브로모메틸)시클로프로판 (175mg, 0.766mmol)을 실온에서 DMF (0.5mL) 중 (S)-메틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (25mg, 0.077mmol) 및 탄산칼륨 (42mg, 0.31mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 교반하고, 40℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (2 mL)으로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-((1-(브로모메틸) 시클로프로필)메톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

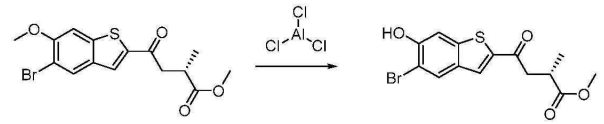
[1520] LCMS ($C_{20}H_{23}BrFO_5S$) (ES, m/z): 473, 475 $[M+H]^+$.

[1521] 중간체 113: 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1522] 

[1523] 단계 1

[1524] 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

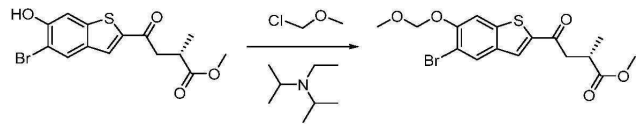
[1525] 

[1526] $AlCl_3$ (3.23g, 24.2mmol)을 실온에서 DCM (35mL) 중 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.50g, 4.04mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 35℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 물 (10mL)을 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (250mL)으로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (50mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1527] LCMS ($C_{14}H_{14}BrO_4S$) (ES, m/z): 357, 359 $[M+H]^+$.

[1528] 단계 2

[1529] 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1530] 

[1531] MOM-Cl (0.91mL, 12mmol)을 0℃에서 DCM (25mL) 중 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메

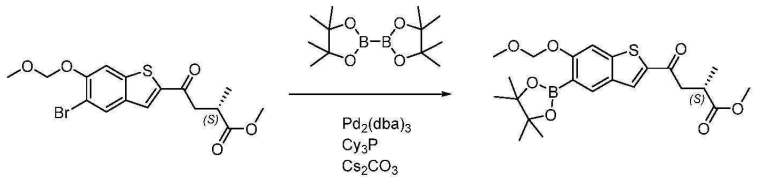
틸-4-옥소부타노에이트 (1.42g, 3.98mmol) 및 휘니그 염기 (4.2mL, 24mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 추가로 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, EtOAc (250mL) 및 물 (50mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (25mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1532] LCMS ($C_{16}H_{18}BrO_5S$) (ES, m/z): 401, 403 $[M+H]^+$.

[1533] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (dd, J=17.6, 5.1Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.4Hz, 3H).

[1534] 단계 3

[1535] 메틸 (S)-4-(6-(메톡시메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

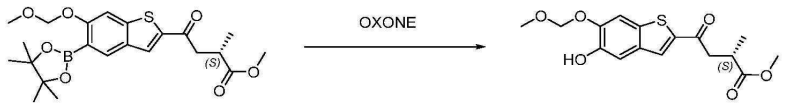
[1536] 

[1537] 메틸 (S)-4-(5-브로모-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.57g, 3.91mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.19g, 4.70mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.179g, 0.196mmol), 트리시클로헥실포스핀 (0.219g, 0.783mmol), 및 아세트산칼륨 (0.614g, 6.26mmol)의 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 디옥산 (20mL)을 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃로 가열하고, Ar 하에 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc (50mL)로 희석하였다. 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, EtOAc (50mL)로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 (S)-4-(6-(메톡시메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1538] LCMS ($C_{22}H_{30}BO_7S$) (ES, m/z): 449 $[M+H]^+$.

[1539] 단계 4

[1540] 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

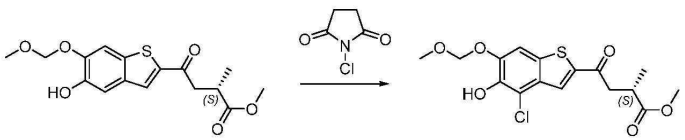
[1541] 

[1542] Oxone® (물 중 0.20M, 21mL, 4.3mmol)의 용액을 실온에서 아세톤 (50mL) 중 메틸 (S)-4-(6-(메톡시메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (1.75g, 3.90mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5mL) 중 중아황산나트륨 (0.81g, 7.8mmol)의 용액의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (250mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc (2x100mL)로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (25mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 피나콜 부산물과 함께 수득하였다. 단리된 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)에 의해 다시 정제하여 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메톡시메톡시)-벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1543] LCMS ($C_{16}H_{19}O_6S$) (ES, m/z): 339 $[M+H]^+$.

[1544] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.18 (dd, J=17.5, 5.1Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1545] 중간체 114: 메틸 (S)-4-(4-클로로-5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

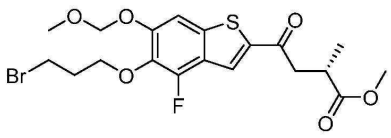
[1546] 

[1547] NCS (99mg, 0.74mmol)를 실온에서 DMF (2.0mL) 중 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (250mg, 0.74mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 40℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 직접 정제하여 메틸 (S)-4-(4-클로로-5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1548] LCMS ($C_{16}H_{18}ClO_6S$) (ES, m/z): 373 $[M+H]^+$.

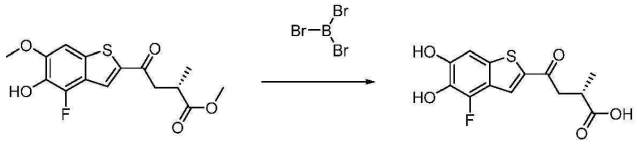
[1549] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (dd, J=17.8, 8.7Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (dd, J=17.8, 5.0Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1550] 중간체 115: 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-(메톡시메톡시)벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1551] 

[1552] 단계 1

[1553] (S)-4-(4-플루오로-5,6-디히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산

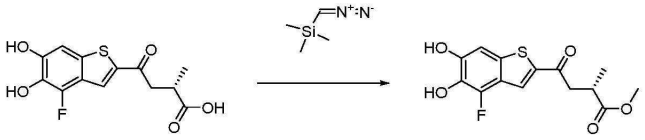
[1554] 

[1555] 삼브로민화붕소 (DCM 중 1.0M, 31ml, 31mmol)을 0℃에서 DCM (100ml) 중 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (2.0g, 6.1mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 30℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, MeOH (10ml)를 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (100ml) 및 추가의 DCM (500ml)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-4-(4-플루오로-5,6-디히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1556] LCMS ($C_{13}H_{12}FO_5S$) (ES, m/z): 299 $[M+H]^+$.

[1557] 단계 2

[1558] 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5,6-디히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



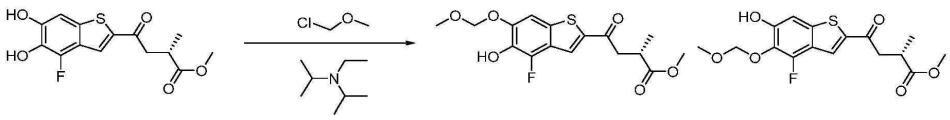
[1559]

[1560] TMS-디아조메탄 (디에틸 에테르 중 2.0 M, 3.1ml, 6.2mmol)을 0℃에서 DCM (10ml) 및 MeOH (10ml) 중 (S)-4-(4-플루오로-5,6-디히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산 (1.83 g, 6.14mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HOAc로 켄칭한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다. 단리된 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 ([EtOAc 중 25% EtOH]/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5,6-디히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1561] LCMS ($C_{14}H_{14}FO_5S$) (ES, m/z): 313 $[M+H]^+$.

[1562] 단계 3

[1563] 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 및 메틸 (S)-4-(4-플루오로-6-히드록시-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



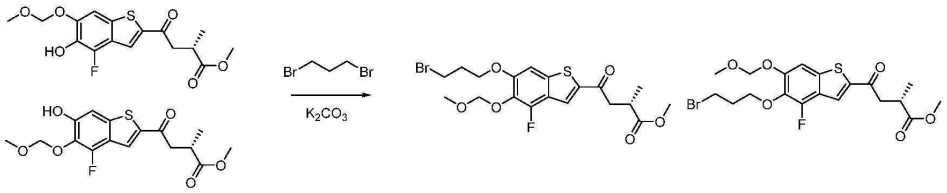
[1564]

[1565] MOM-Cl (0.12ml, 1.6mmol)을 0℃에서 DCM (25ml) 중 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5,6-디히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (460mg, 1.47mmol) 및 휘니그 염기 (0.52ml, 3.0mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 추가로 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10ml)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, EtOAc (250ml) 및 물 (50ml)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (25ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 및 메틸 (S)-4-(4-플루오로-6-히드록시-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트의 분리할 수 없는 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1566] LCMS ($C_{18}H_{18}FO_6S$) (ES, m/z): 357 $[M+H]^+$.

[1567] 단계 4

[1568] 메틸 (S)-4-(6-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 및 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-(메톡시메톡시) 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1569]

[1570] 1,3-디브로모프로판 (0.58ml, 5.6mmol)을 실온에서 DMF (2.0ml) 중 메틸 (S)-4-(4-플루오로-5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 및 메틸 (S)-4-(4-플루오로-6-히드록시-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (270mg, 0.75mmol) 및 탄산칼륨 (260mg, 1.9mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (250ml) 및 물 (50ml)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감

압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 위치이성질체의 혼합물을 수득하였다. 위치이성질체의 혼합물을 역상 HPLC (ACN/물, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 하기를 수득하였다:

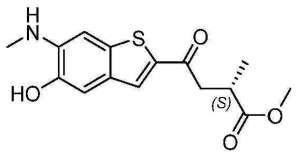
[1571] HPLC 상 제1 용리 피크: 메틸 (S)-4-(6-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트.

[1572] LCMS ($C_{19}H_{23}BrFO_6S$) (ES, m/z): 477, 479 $[M+H]^+$.

[1573] HPLC 상 제2 용리 피크: 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트.

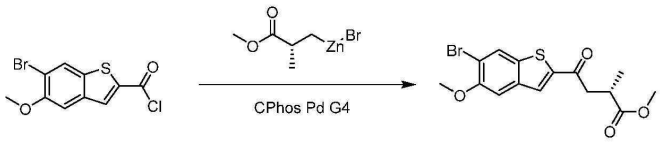
[1574] LCMS ($C_{19}H_{23}BrFO_6S$) (ES, m/z): 477, 479 $[M+H]^+$.

[1575] 중간체 116: 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메틸아미노)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1576] 

[1577] 단계 1

[1578] 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1579] 

[1580] 6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (5.96 g, 19.5mmol) 및 CPhos Pd G4 (0.160 g, 0.195mmol)를 플라스크 중에서 합하고, Ar로 5분 동안 탈기하였다. THF (75ml)를 Ar 스트림 하에 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, (R)-(3-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)아연(II) 브로마이드 (THF 중 0.50 M, 40ml, 20mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다.

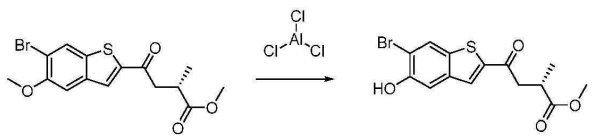
[1581] 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (25ml)로 켄칭한 다음, EtOAc (500ml)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1582] LCMS ($C_{15}H_{16}BrO_4S$) (ES, m/z): 371, 373 $[M+H]^+$.

[1583] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 3H).

[1584] 단계 2

[1585] 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1586] 

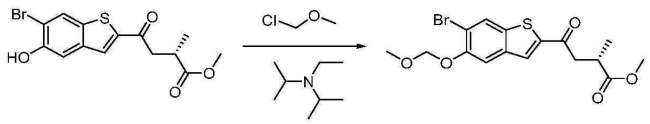
[1587] $AlCl_3$ (366mg, 2.75mmol)을 실온에서 DCM (35ml) 중 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메

틸-4-옥소부타노에이트 (170mg, 0.458mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 45℃로 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 물 (10ml)을 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (250ml)으로 희석하고, 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (50ml)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1588] LCMS ($C_{14}H_{14}BrO_4S$) (ES, m/z): 357, 359 $[M+H]^+$.

[1589] 단계 3

[1590] 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

[1591] 

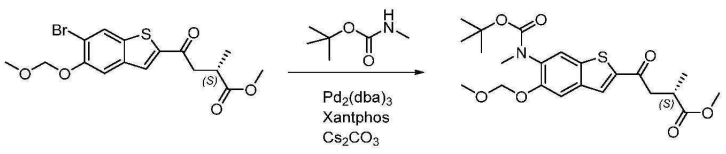
[1592] 휘니그 염기 (0.44ml, 2.5mmol)를 0℃에서 DCM (5.0ml) 중 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (150mg, 0.42mmol) 및 MOM-Cl (0.096ml, 1.3mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1593] LCMS ($C_{16}H_{18}BrO_5S$) (ES, m/z): 401, 403 $[M+H]^+$.

[1594] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 4H), 3.23 (dd, J=17.7, 3.0Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 1.21 (d, J=5.0Hz, 3H).

[1595] 단계 4

[1596] 메틸 (S)-4-(6-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-5-(메톡시메톡시)벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트

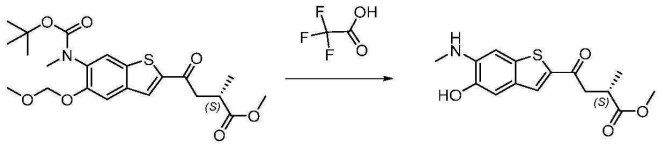
[1597] 

[1598] 메틸 (S)-4-(6-브로모-5-(메톡시메톡시)벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (144mg, 0.359mmol), tert-부틸 메틸카르바메이트 (71mg, 0.54mmol), $Pd_2(dba)_3$ (16mg, 0.018mmol), Xantphos (31mg, 0.054mmol), 및 탄산세슘 (234mg, 0.718mmol)의 Ar-탈기된 혼합물에 디옥산 (4.0ml)을 실온에서 Ar로 탈기하면서 첨가하였다. 혼합물을 Ar로 탈기하면서 5분 동안 교반하고, 이후 혼합물을 90℃로 가열하고, Ar 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (20ml)로 희석하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

[1599] LCMS ($C_{22}H_{30}NO_7S$) (ES, m/z): 452 $[M+H]^+$.

[1600] 단계 5

[1601] 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메틸아미노)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



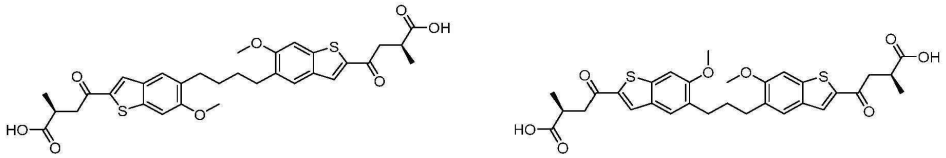
[1602]

[1603] TFA (1.0ml, 13mmol)를 실온에서 DCM (2.0ml) 중 메틸 (S)-4-(6-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-5-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (18mg, 0.040mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10ml)로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (10ml)을 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (5ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메틸아미노)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1604] LCMS ($C_{15}H_{18}NO_4S$) (ES, m/z): 308 $[M+H]^+$.

[1605] 실시예 1 (2S,2'S)-4,4'-[부탄-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부탄산) 및

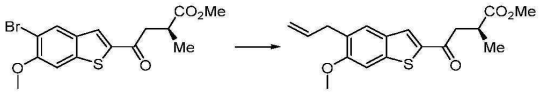
[1606] 실시예 2: (2S,2'S)-4,4'-[프로판-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부탄산)



[1607]

[1608] 단계 1

[1609] 메틸 (2S)-4-[6-메톡시-5-(프로프-2-엔-1-일)-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1610]

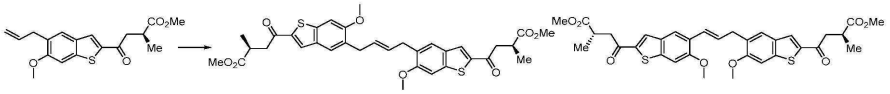
[1611] 톨루엔 (0.49mL) 중 메틸 (2S)-4-(5-브로모-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (120mg, 0.32mmol), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐 (7.1mg, 12μmol), 및 알릴트리부틸스탄난 (120μL, 0.39mmol)의 교반 혼합물에 N_2 하에 트리-tert-부틸포스핀 (톨루엔 중 1.0M, 26μL, 26μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 Et_2O로 희석한 다음, CsF을 첨가하였다. 조 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 직접 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 (2S)-4-[6-메톡시-5-(프로프-2-엔-1-일)-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1612] LCMS ($C_{18}H_{21}O_4S$) (ES, m/z): 333 $[M+H]^+$.

[1613] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.06-5.94 (m, 1H), 5.07 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 3H), 3.19 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 3H).

[1614] 단계 2

[1615] 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[부트-2-엔-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[프로프-1-엔-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)



[1616]

[1617] CH_2Cl_2 (1.3 mL) 중 메틸 (2S)-4-[6-메톡시-5-(프로프-2-엔-1-일)-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (44mg, 0.13mmol)의 혼합물에 N_2 하에 CH_2Cl_2 (1.3 mL) 중 그럽스 촉매 2G (11mg, 0.013mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 직접 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[부트-2-엔-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[프로프-1-엔-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)의 혼합물을 수득하였다.

[1618] 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[부트-2-엔-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)의 특징화:

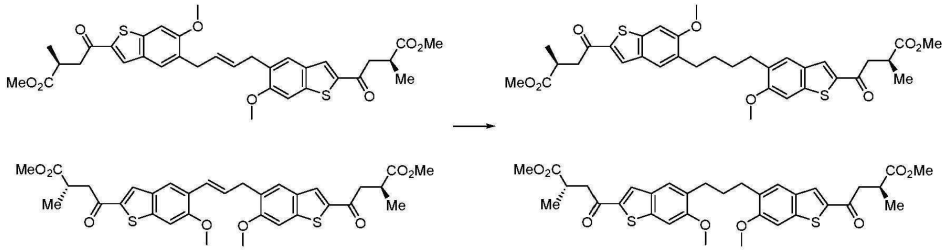
[1619] LCMS ($C_{34}H_{37}O_8S_2$) (ES, m/z): 637 $[M+H]^+$.

[1620] 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[프로프-1-엔-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)의 특징화:

[1621] LCMS ($C_{33}H_{35}O_8S_2$) (ES, m/z): 623 $[M+H]^+$.

[1622] 단계 3

[1623] 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[부탄-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[프로판-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)

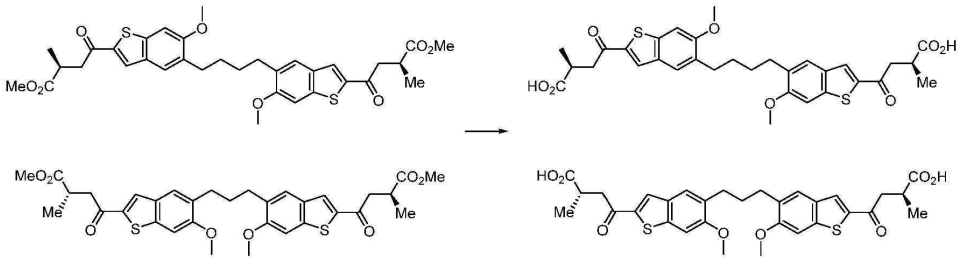


[1624]

[1625] N_2 하에 EtOAc (0.5mL) 중 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[부트-2-엔-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[프로프-1-엔-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) (57.0 mg, ~ 3/2 혼합물, ^1H NMR에 의함)의 혼합물에 실온에서 10% Pd/C (6.0mg, 5.4 μmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 H_2로 재충전하고 (3회), H_2 (풍선) 하에 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[부탄-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스 (2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[프로판-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)의 조 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 추가로 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1626] 단계 4

[1627] (2S,2'S)-4,4'-[부탄-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부탄산) 및 (2S,2'S)-4,4'-[프로판-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부탄산)



[1628]

[1629] THF (1.0mL), MeOH (1.0mL) 및 물 (0.20mL) 중 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[부탄-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-[프로판-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) (57mg)의 혼합물에 실온에서 LiOH (26mg, 1.1mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 수성 HCl (2N, 0.52mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DMSO로 희석하고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 RP-HPLC [C18 칼럼, 물 (0.1% TFA)-CH_3CN]에 의해 정제하여 (2S,2'S)-4,4'-[부탄-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부탄산) 및 (2S,2'S)-4,4'-[프로판-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부탄산)을 수득하였다.

[1630] (2S,2'S)-4,4'-[부탄-1,4-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부탄산)에 대한 특징화 데이터:

[1631] LCMS ($C_{32}H_{34}O_8S_2Na$) (ES, m/z): 633 $[M+Na]^+$.

[1632] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (br, 2H), 8.21 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.39 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 2H), 3.07 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.69 (br, 4H), 1.62 (br, 4H), 1.18 (d, J=7.1Hz, 6H).

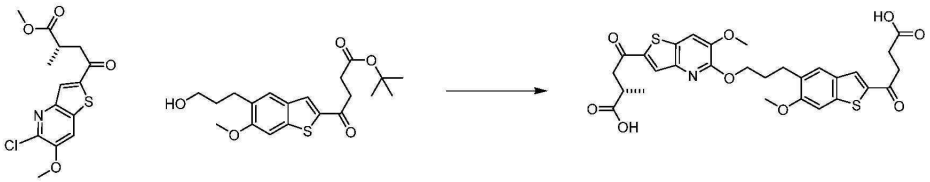
[1633] (2S,2'S)-4,4'-[프로판-1,3-디일비스(6-메톡시-1-벤조티엔-5,2-디일)]비스(2-메틸-4-옥소부탄산)에 대한 특징화 데이터:

[1634] LCMS ($C_{31}H_{32}O_8S_2Na$) (ES, m/z): 619 $[M+Na]^+$.

[1635] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 12.21 (br, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.40 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 2H), 3.08 (dd, J=17.5, 5.0Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.71 (t, J=7.1Hz, 4H), 1.91 (pentet, J=7.1Hz, 2H), 1.18 (d, J=7.1Hz, 6H).

[1636] 실시예 3

[1637] (S)-4-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산



[1638]

[1639] 교반용 자석 막대가 구비된 1 드램 스크류 마개 바이알에 (S)-메틸 4-(5-클로로-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (60mg, 0.18mmol), tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (76mg, 0.20mmol), RockPhos Pd G3 (7.7mg, 9.2μmol)을 채우고, Cs_2CO_3 (89mg, 0.28mmol)을 격막이 있는 마개로 밀봉하였다. 바이알을 3회 배기시키고 N_2로 재충전하였다. 톨루엔 (0.61mL)을 첨가하고, 현탁액을 볼텍싱하고, 초음파처리하고, 이어서 교방하면서 110℃로 2.25시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하였다. TFA (0.60mL, 7.8mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 THF (1.0mL) 및 MeOH (0.50mL)를 첨가하였다. 수성 NaOH (2.0M, 0.50mL, 1.0mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃로 5시간 동안

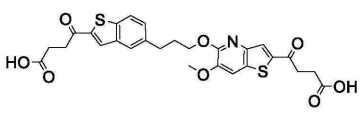
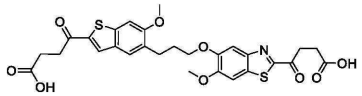
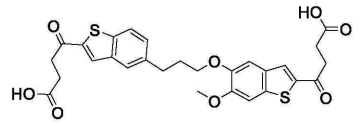
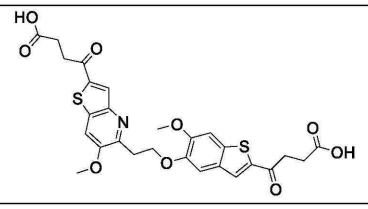
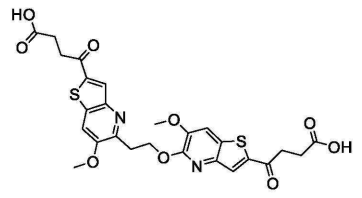
가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 추가의 수성 NaOH (2.0M, 0.50mL, 1.0mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃로 추가로 2.5시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. DMSO (1.0mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하였다. 이어서, 여과물을 RP-HPLC (C18, MeCN/물 구배, NH_4OH 개질제)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 감압 하에 농축시킨 다음 RP-HPLC (C18, MeCN/물 구배, TFA 개질제)에 의해 추가로 정제하여 (S)-4-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1640] LCMS ($C_{29}H_{30}NO_9S_2$) (ES, m/z): 600 $[M+H]^+$.

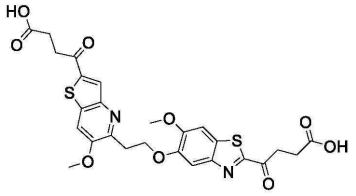
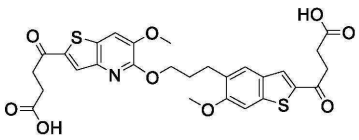
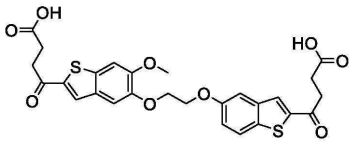
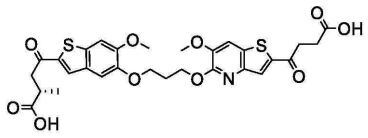
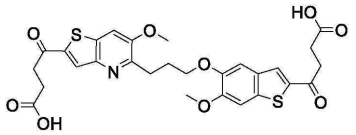
[1641] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.39 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.17 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1642] 하기 표 11에 제시된 바와 같은 실시예 4 내지 23 및 81-83은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 3에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

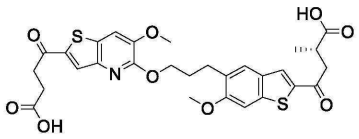
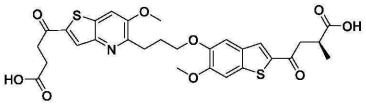
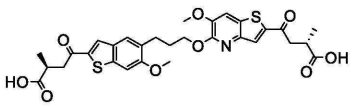
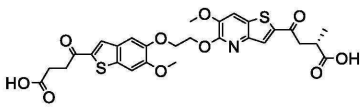
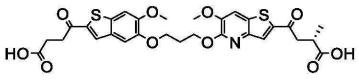
[1643] 표 11

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
4		4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	556
5		4-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-6-메톡시벤조[d]티아졸-2-일)-4-옥소부탄산	586
6		4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	555
7		4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에틸)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산	572
8		4-(5-(2-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-5-일)에톡시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산	573

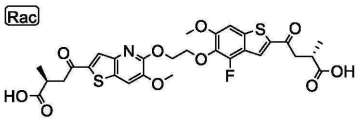
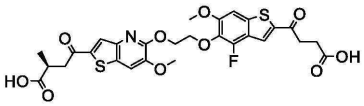
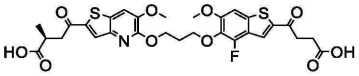
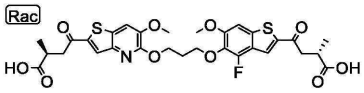
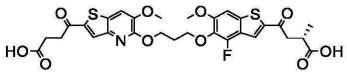
[1644]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
9		4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[d]티아졸-5-일)옥시)에틸)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산	573
10		4-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산	586
11		4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	557
12		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	616
13		4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산	586

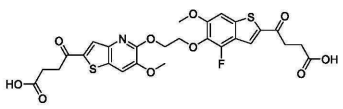
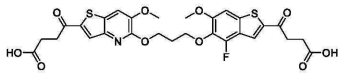
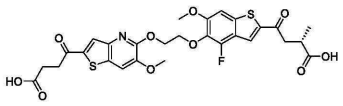
[1645]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
14		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	600
15		(S)-4-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시티에노 [3,2-b]피리딘-5-일)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	600
16		(S)-4-(5-(3-(2-((S)-3-카르복시 부타노일)-6-메톡시벤조 [b]티오펜-5-일)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	614
17		(S)-4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	602
18		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	616

[1646]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
19		rac-(R)-4-(5-(2-((2-((R)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	634
20		(S)-4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	620
21		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	634
22		rac-(R)-4-(5-(3-((2-((R)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	648
23		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	634

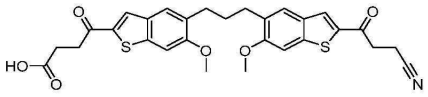
[1647]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
81		4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산	606
82		4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산	620
83		(S)-4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)에톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	620

[1648]

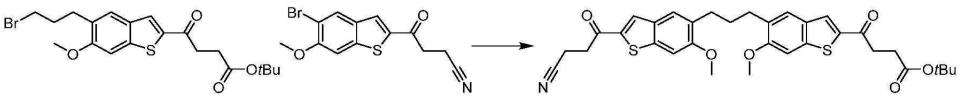
[1649] 실시예 24

[1650] 4-(5-(3-(2-(3-시아노프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산

[1651] 

[1652] 단계 1

[1653] tert-부틸 4-(5-(3-(2-(3-시아노프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

[1654] 

[1655] 바이알에 tert-부틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (45mg, 0.10mmol), 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴 (33mg, 0.10mmol), NaI (7.6mg, 0.051mmol), 니켈(II) 브로마이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (9.4mg, 0.031mmol), Mn (22mg, 0.41mmol) 및 4,4'-디메톡시-2,2'-비피리딘 (6.6mg, 0.031mmol)를 첨가하였다. 바이알에 DMPU (1.0mL)를 첨가하고, 이어서 Py (82μl, 0.051mmol) 및 TMS-Cl (78μl, 0.031mmol)의 DMPU 중 5% v/v 용액을 첨가하였다. 바이알을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 혼합물을 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 2시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 정제용 HPLC (ACN/H_2O, 0.1% TFA)에 의해 직접 정제하여 tert-부틸 4-(5-(3-(2-(3-시아노프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1656] LCMS ($C_{33}H_{35}NO_6S_2Na$) (ES, m/z): 628 $[M+Na]^+$.

[1657] 단계 2

[1658] 4-(5-(3-(2-(3-시아노프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부

탄산

[1659] 

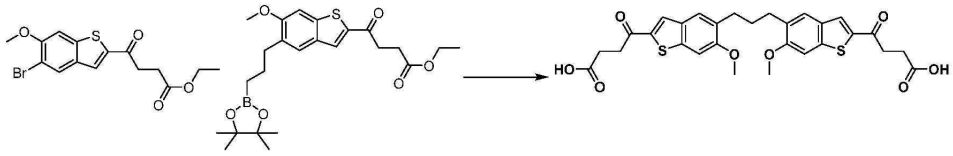
[1660] tert-부틸 4-(5-(3-(2-(3-시아노프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (8.5mg, 0.014mmol), MeOH (500 μL) 및 ACN (500 μL)의 혼합물에 NaOH (물 중 5.0M, 0.56 μL, 0.28mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 정제용 HPLC (ACN/H_2O, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 4-(5-(3-(2-(3-시아노프로파노일)-6-메톡시벤조 [b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1661] LCMS ($C_{29}H_{28}NO_6S_2$) (ES, m/z): 550 $[M+H]^+$.

[1662] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.76-2.58 (m, 8H), 1.99-1.86 (m, 2H).

[1663] 실시예 25

[1664] 4,4'-(5,5'-(프로판-1,3-디일)비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)

[1665] 

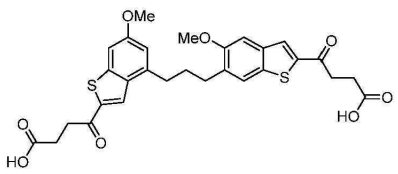
[1666] 에틸 4-(6-메톡시-5-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (69mg, 0.15mmol), 에틸 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (84mg, 0.23mmol), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (25mg, 0.030mmol) 및 Cs_2CO_3 (195mg, 0.600mmol)의 혼합물에 디옥산 (0.80mL) 및 물 (0.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이어서 혼합물을 여과하고, 잔류물을 디옥산으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (ACN/H_2O, 0.1% NH_4OH 함유)에 의해 정제하여 4,4'-(5,5'-(프로판-1,3-디일)비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)을 수득하였다.

[1667] LCMS ($C_{29}H_{27}O_8S_2$) (ES, m/z): 566 $[M-H]^-$.

[1668] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.16-3.09 (m, 4H), 2.66 (t, J=6.6Hz, 4H), 2.40 (s, 4H), 1.93-1.83 (m, 2H).

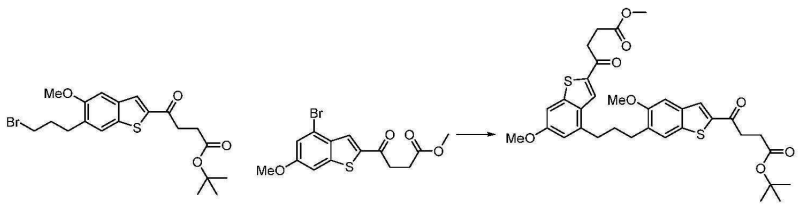
[1669] 실시예 26

[1670] 4-(4-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산

[1671] 

[1672] 단계 1

[1673] tert-부틸 4-(5-메톡시-6-(3-(6-메톡시-2-(4-메톡시-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-4-일)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트

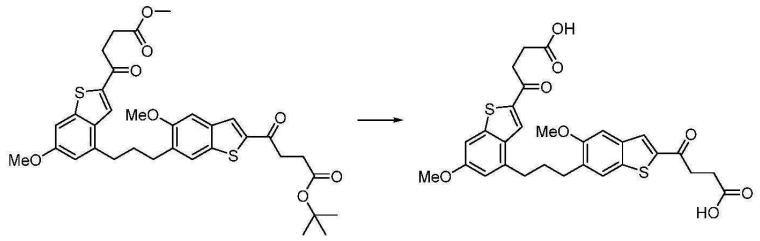


[1674]

[1675] 바이알에 tert-부틸 4-(6-(3-브로모프로필)-5-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (72mg, 0.16mmol), 메틸 4-(4-브로모-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (58mg, 0.16mmol), NaI (12mg, 0.082mmol), 니켈(II) 브로마이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (15mg, 0.049mmol), Mn (36mg, 0.65mmol) 및 4,4'-디메톡시-2,2'-비피리딘 (11mg, 0.049mmol)을 첨가하였다. 바이알에 DMPU (1.6mL)을 첨가하고, 이어서 Py (130μl, 0.082mmol) 및 TMS-Cl (130μl, 0.049mmol)의 DMPU 중 5% v/v 용액을 첨가하였다. 바이알을 Ar로 5분 동안 탈기하였다. 혼합물을 90℃로 1시간 동안 가열하였다. 1시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 추가로 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1676] 단계 2

[1677] 4-(4-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산



[1678]

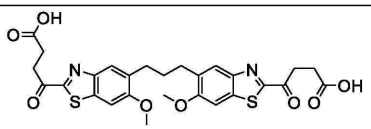
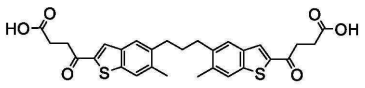
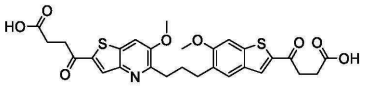
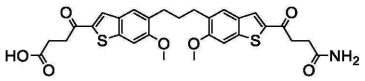
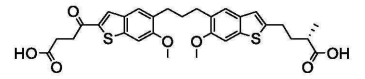
[1679] tert-부틸 4-(5-메톡시-6-(3-(6-메톡시-2-(4-메톡시-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-4-일)프로필)벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (100mg, 0.16mmol) 및 MeOH (1.6mL)의 혼합물에 NaOH (물 중 5M, 0.65mL, 3.3mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃로 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 정제용 HPLC (ACN/H_2O, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 4-(4-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-5-메톡시벤조 [b]티오펜-6-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1680] LCMS ($C_{29}H_{29}O_8S_2$) (ES, m/z): 569 $[M+H]^+$.

[1681] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.89-3.79 (m, 6H), 3.34-3.19 (m, 4H), 3.03 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 2H).

[1682] 하기 표 12에 제시된 바와 같은 실시예 27 내지 31은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 26에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

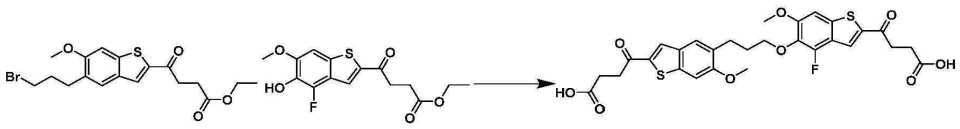
[1683] 표 12

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
27		4,4'-(프로판-1,3-디일비스(6-메톡시벤조[d]티아졸-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)	571
28		4,4'-(프로판-1,3-디일비스(6-메틸벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)	537
29		4-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산	570
30		4-(5-(3-(2-(4-아미노-4-옥소부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	568
31		(S)-4-(5-(3-(2-(3-카르복시부틸)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	569

[1684]

[1685] 실시예 32

[1686] 4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산

[1687] 

[1688] 에틸 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (83mg, 0.20mmol), 에틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (78mg, 0.24mmol), 및 K_2CO_3 (28mg, 0.20mmol)의 혼합물에 ACN (1mL)을 첨가하였다. 반응물을 65℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 ACN (4mL)으로 희석하고, 여과하였다. 이어서, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, THF (2.0mL), MeOH (0.50mL), 물 (1.0mL) 및 LiOH (48mg, 2.0mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 AcOH (0.40mL)로 켄칭하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (ACN/H_2O, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부탄산을 수득하였다.

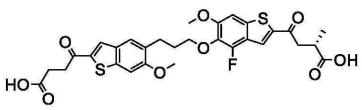
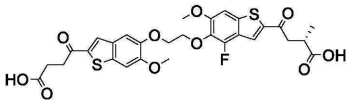
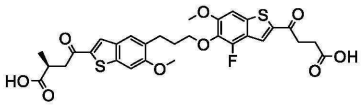
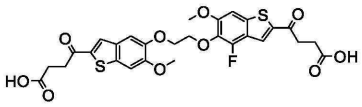
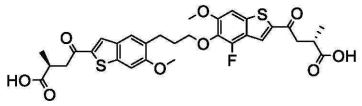
[1689] LCMS ($C_{29}H_{28}FO_9S_2$) (ES, m/z): 603 $[M+H]^+$.

[1690] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (d, J=13.7Hz, 1H), 7.55 (d, J=11.4Hz, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 6H), 3.28 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.58-2.56 (m, 4H), 1.95-193 (m, 2H).

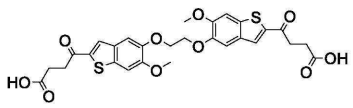
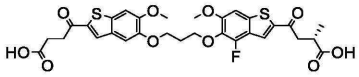
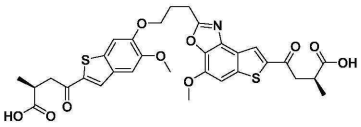
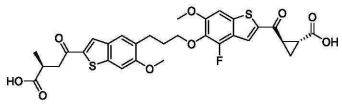
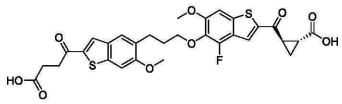
[1691] 하기 표 13에 제시된 바와 같은 실시예 33 내지 40 및 84 내지 157은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업

적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 32에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1692] 표 13

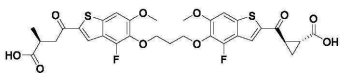
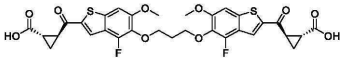
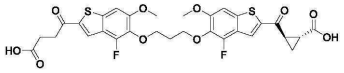
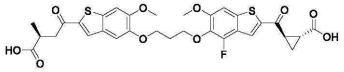
실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
33		(S)-4-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	617
34		(S)-4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	619
35		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	617
36		4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	605
37		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	613

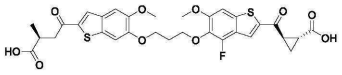
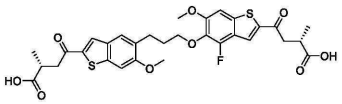
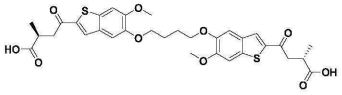
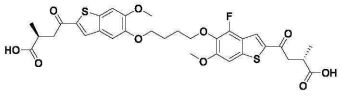
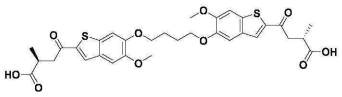
[1693]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
38		4,4'-((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)	587
39		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	633
40		(S)-4-(6-(3-(7-((S)-3-카르복시부타노일)-4-메톡시티에노[2',3':5,6]벤조[1,2-d]옥사졸-2-일)프로폭시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	654
84		트랜스-2-(5-(3-(2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)-시클로프로판카르복실산	629
85		트랜스-2-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실산	615

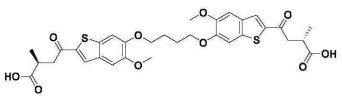
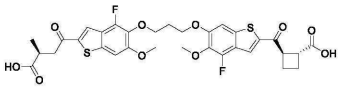
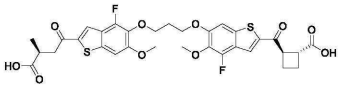
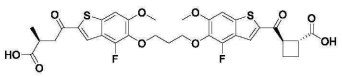
[1694]

[1695]

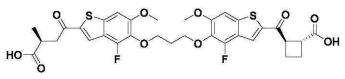
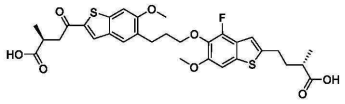
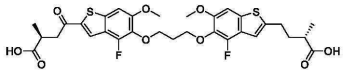
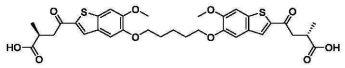
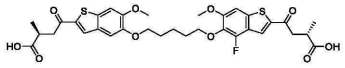
실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
86		트랜스-2-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판 카르복실산	663
87		트랜스-2-(5-(3-((2-((1R,2R)-2-카르복시시클로프로판 카르보닐)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판 카르복실산	661
88		트랜스-2-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판 카르복실산	649
89		트랜스-2-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판 카르복실산	645

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
90		트랜스-2-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판카르복실산	645
91		(R)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	631
92		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(부탄-1,4-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	643
93		(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)부톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	661
94		(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)옥시)부톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	643

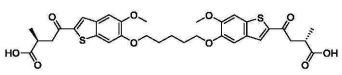
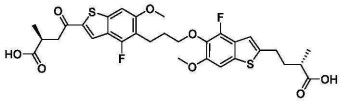
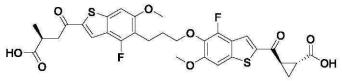
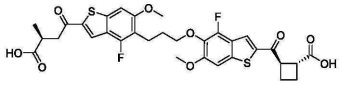
[1696]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
95		(2S,2'S)-4,4'-(6,6'-(부탄-1,4-디일비스(옥시))비스(5-메톡시벤조[b]티오펜-6,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	643
96		트랜스-2-(6-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄 카르복실산	677
97		트랜스-2-(6-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄 카르복실산	677
98		트랜스-2-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄 카르복실산	677

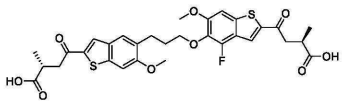
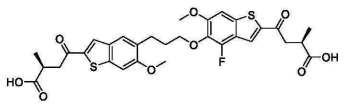
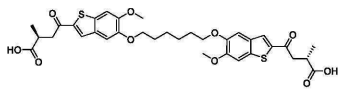
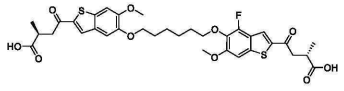
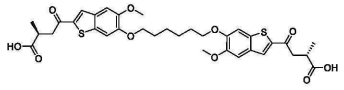
[1697]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
99		트랜스-2-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄 카르복실산	677
100		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	617
101		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	651
102		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(펜탄-1,5-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	657
103		(S)-4-(5-((5-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)펜틸)옥시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	675

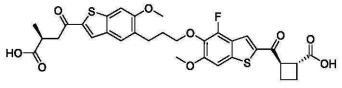
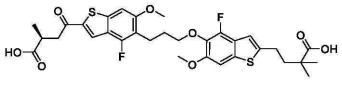
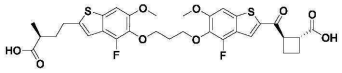
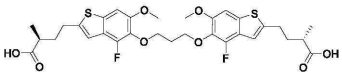
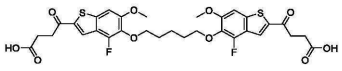
[1698]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
104		(S)-4-(5-((5-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-5-메톡시 벤조[b]티오펜-6-일)옥시) 펜틸)옥시)-6-메톡시벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	657
105		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	635
106		트랜스-2-(5-(3-(2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판 카르복실산	647
107		트랜스-2-(5-(3-(2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄 카르복실산	661

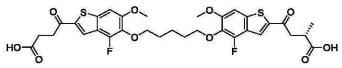
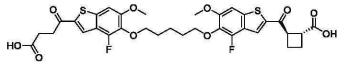
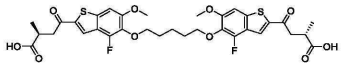
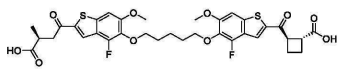
[1699]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
108		(R)-4-(5-(3-((2-((R)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	631
109		(S)-4-(5-(3-((2-((R)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	631
110		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(헥산-1,6-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	671
111		(S)-4-(5-((6-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)헥실)옥시)-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	689
112		(2S,2'S)-4,4'-(6,6'-(헥산-1,6-디일비스(옥시))비스(5-메톡시벤조[b]티오펜-6,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	671

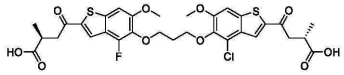
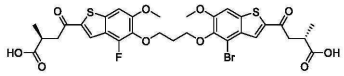
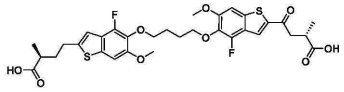
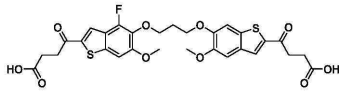
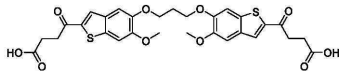
[1700]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
113		트랜스-2-(5-(3-(2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄카르복실산	643
114		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시-3-메틸부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	649
115		트랜스-2-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로-부탄카르복실산	663
116		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸부탄산)	654 (M+ H_2O)
117		4,4'-(5,5'-(펜탄-1,5-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)	665

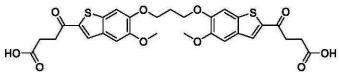
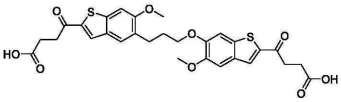
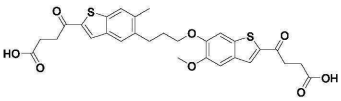
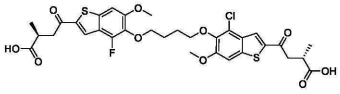
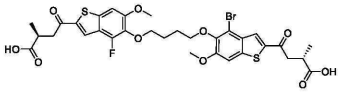
[1701]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
118		(S)-4-(5-((5-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)펜틸)옥시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	679
119		2-(5-((5-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)펜틸)옥시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로-부탄카르복실산	691
120		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(펜탄-1,5-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	693
121		트랜스-2-(5-((5-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)펜틸)옥시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄카르복실산	705

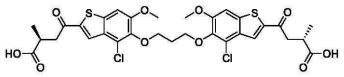
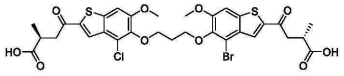
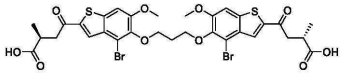
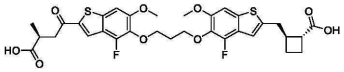
[1702]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
122		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	663 (M-H_2O+H^+)
123		(S)-4-(5-(3-((4-브로모-2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	707, 709 (M-H_2O+H^+)
124		(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)부톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	665
125		4-(6-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	619
126		4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	601

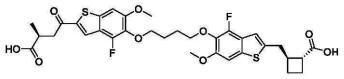
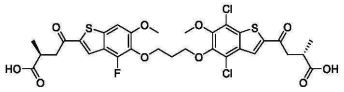
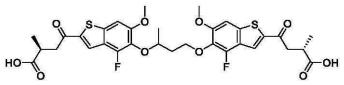
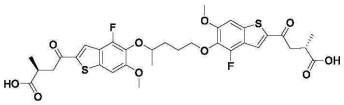
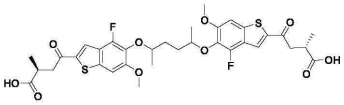
[1703]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
127		4,4'-(6,6'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(5-메톡시 벤조[b]티오펜-6,2-디일))비스(4-옥소부탄산)	601
128		4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	585
129		4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로필)-6-메틸벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	569
130		(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)부톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	695
131		(S)-4-(5-(4-((4-브로모-2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)부톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	739, 741

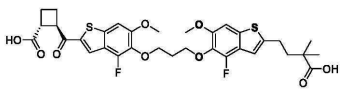
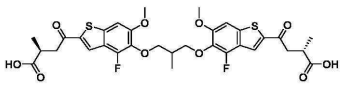
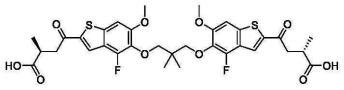
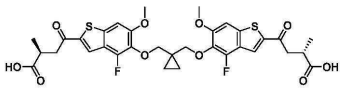
[1704]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
132		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	697, 699
133		(S)-4-(5-(3-((4-브로모-2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	723, 725 (M-H_2O+H^+)
134		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	767, 769, 771 (M-H_2O+H^+)
135		2-((5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)메틸)시클로-부탄카르복실산	663

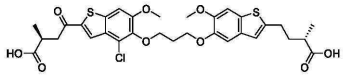
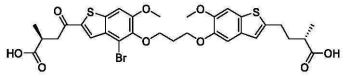
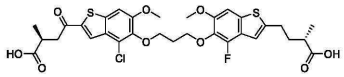
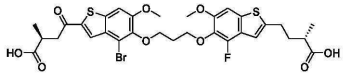
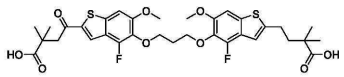
[1705]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
136		2-((5-(4-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)부톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)메틸)시클로-부탄카르복실산	677
137		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4,7-디클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	715, 717
138		(2S,2'S)-4,4'-((부탄-1,3-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	679
139		(2S,2'S)-4,4'-((펜탄-1,4-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	693
140		(2S,2'S)-4,4'-((헥산-2,5-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	707

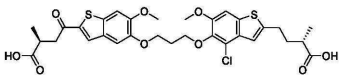
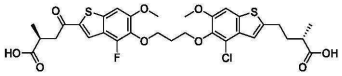
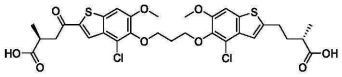
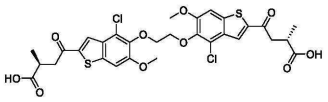
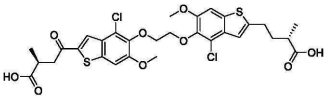
[1706]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
141		트랜스-2-(5-(3-((2-(3-카르복시-3-메틸부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로부탄-1-카르복실산	705
142		(2S,2'S)-4,4'-(((2-메틸프로판-1,3-디일)비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	661 (M-H_2O+H^+)
143		(2S,2'S)-4,4'-(((2,2-디메틸프로판-1,3-디일)비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	675 (M-H_2O+H^+)
144		(2S,2'S)-4,4'-(((시클로프로판-1,1-디일비스-(메틸렌))비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	691

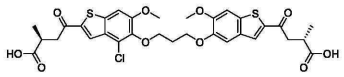
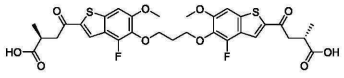
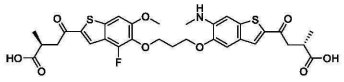
[1707]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
145		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-4-클로로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	649
146		(S)-4-(4-브로모-5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	693, 695
147		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	667
148		(S)-4-(4-브로모-5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	711, 713
149		4-(5-(3-((2-(3-카르복시-3-메틸부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	679

[1708]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
150		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	649
151		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	667
152		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	683, 685
153		(2S,2'S)-4,4'-((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	683, 685
154		(S)-4-(5-(2-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	669, 671

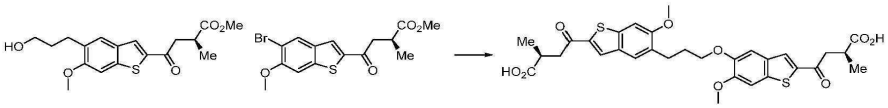
[1709]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
155		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	663
156		(2S,2'S)-4,4'-((프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	647 (M-H_2O+H^+)
157		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-(메틸아미노)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	646

[1710]

[1711] 실시예 41

[1712] (2S)-4-{5-[3-({2-[(3S)-3-카르복시부타노일]-6-메톡시-1-벤조티오펜-5-일}옥시)프로필]-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일}-2-메틸-4-옥소부탄산

[1713] 

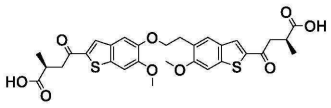
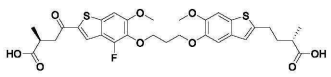
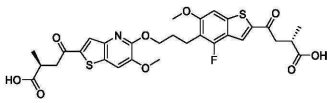
[1714] N_2 하에 메틸 (2S)-4-(5-브로모-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (107mg, 0.287mmol), RockPhos Pd G3 (11mg, 0.013mmol), 및 Cs_2CO_3 (128mg, 0.392mmol)의 혼합물에 톨루엔 (870μL) 중 메틸 (2S)-4-[5-(3-히드록시-프로필)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (92mg, 0.26mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 5분 동안 폭기한 다음, 110℃로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, THF (1.0mL), MeOH (1.0mL) 및 물 (0.25mL)을 첨가하고, 이어서 LiOH·H_2O (157 mg, 3.75 mmol)를 실온에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 수성 HCl (2.0N, 1.35mL)로 켄칭하였다. DMSO을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 RP-HPLC [C18 칼럼, 물 (0.1% TFA)-CH_3CN]에 의해 정제하여 (2S)-4-{5-[3-({2-[(3S)-3-카르복시부타노일]-6-메톡시-1-벤조티오펜-5-일}옥시)프로필]-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일}-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1715] LCMS ($C_{31}H_{32}O_9S_2Na$) (ES, m/z): 635 $[M+Na]^+$.

[1716] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 12.19 (br, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.05 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.06 (dt, J=17.5, 4.3Hz, 2H), 2.94-2.80 (m, 4H), 2.10 (pentet, J=6.9Hz, 2H), 1.17 (d, J=7.1Hz, 6H).

[1717] 하기 표 14에 제시된 바와 같은 실시예 42, 158 및 159는 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 41에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

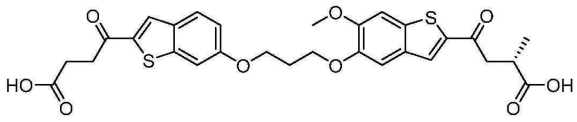
[1718] 표 14

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
42		(S)-4-(5-(2-(2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	599
158		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	633
159		(S)-4-(5-(3-(2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	632

[1719]

[1720] 실시예 43

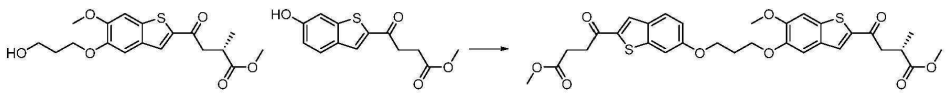
[1721] (S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산



[1722]

[1723] 단계 1

[1724] 메틸 (S)-4-(6-메톡시-5-(3-((2-(4-메톡시-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



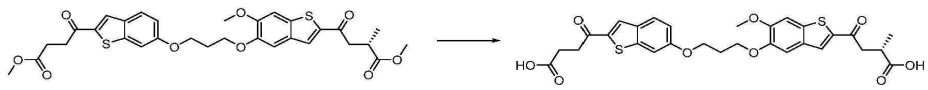
[1725]

[1726] THF (1.0mL) 중 (S)-메틸 4-(5-(3-히드록시프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (16mg, 0.044mmol), 메틸 4-(6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (14mg, 0.052mmol), (E)-디아젠-1,2-디일비스(피페리딘-1-일메타논) (28mg, 0.11mmol), 및 Ph_3P (29mg, 0.11mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기한 다음, 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DMSO (1.0mL)로 희석하고, 여과하였다. 이어서, 혼합물을 직접 역상 HPLC (물 중 ACN, 0.1% TFA 개질제, C-18 고정상)에 의해 정제하여 메틸 (S)-4-(6-메톡시-5-(3-((2-(4-메톡시-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1727] LCMS ($C_{31}H_{33}O_9S_2$) (ES, m/z): 613 $[M+H]^+$.

[1728] 단계 2

[1729] (S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산

[1730] 

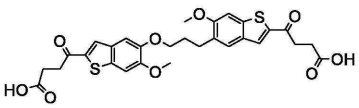
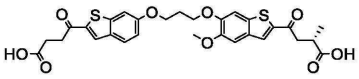
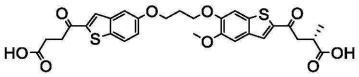
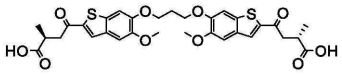
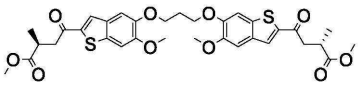
[1731] NaOH (물 중 5.0M, 21μL, 0.11mmol)을 실온에서 MeOH (1.0mL) 중 메틸 (S)-4-(6-메톡시-5-(3-((2-(4-메톡시-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (6.3mg, 10μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, TFA (16μL, 0.21mmol)로 켄칭하고, DMSO (1.0mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 이어서 여과물을 직접 역상 HPLC (물 중 ACN, 0.1% TFA 개질제, C-18 고정상)에 의해 정제하여 (S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b] 티오펜-6-일)옥시) 프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1732] LCMS ($C_{29}H_{29}O_9S_2$) (ES, m/z): 585 $[M+H]^+$.

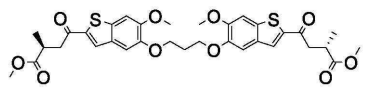
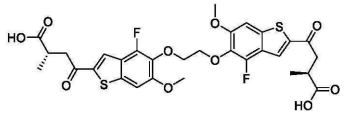
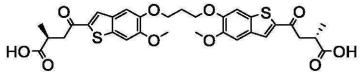
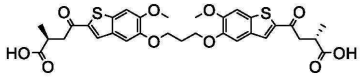
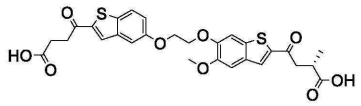
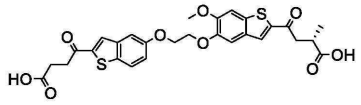
[1733] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.34-4.18 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.25 (m, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 3H).

[1734] 하기 표 15에 제시된 바와 같은 실시예 44 내지 59, 및 160은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 43에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

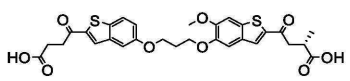
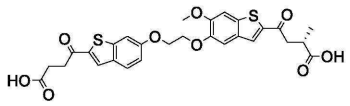
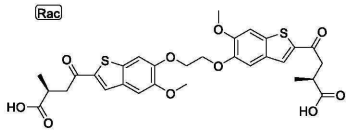
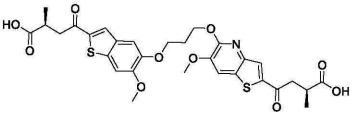
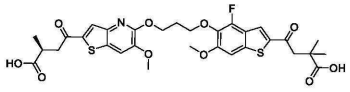
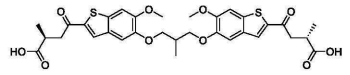
[1735] 표 15

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
44		4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄산	585
45		(S)-4-(6-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)-5-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	585
46		(S)-4-(6-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-5-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	585
47		(2S,2'S)-4,4'-((프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(5-메톡시벤조[b]티오펜-6,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	629
48		메틸 (S)-4-(6-메톡시-5-(3-((5-메톡시-2-((S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-6-일)옥시)프로폭시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트	657

[1736]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
49		디메틸 4,4'-((프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))(2S,2'S)-비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)	657
50		(2S,2'S)-4,4'-((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	673 [M+Na]
51		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)옥시프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	629
52		(2S,2'S)-4,4'-((프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	629
53		(S)-4-(6-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	571
54		(S)-4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	571

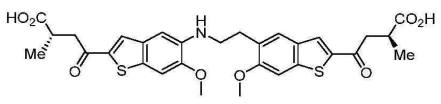
[1737]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
55		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	585
56		(S)-4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)벤조[b]티오펜-6-일)옥시)에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	571
57		rac-(R)-4-(5-(2-((2-((R)-3-카르복시부타노일)-5-메톡시벤조[b]티오펜-6-일)옥시)에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	637 [M+Na]
58		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	630
59		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시부타노일)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	662
160		(2S,2'S)-4,4'-(((2-메틸프로판-1,3-디일)비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	643

[1738]

[1739] 실시예 60

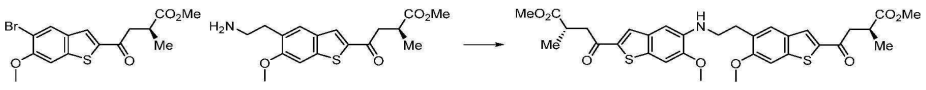
[1740] (2S)-4-{5-[2-({2-[(3S)-3-카르복시부타노일]-6-메톡시-1-벤조티오펜-5-일}아미노)에틸]-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일}-2-메틸-4-옥소부탄산



[1741]

[1742] 단계 1

[1743] 메틸 (2S)-4-{6-메톡시-5-[2-({6-메톡시-2-[(3S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일]-1-벤조티오펜-5-일}아미노)에틸]-1-벤조티오펜-2-일}-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1744]

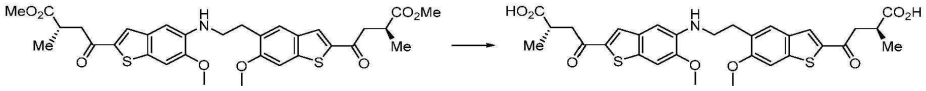
[1745] N_2 하에 메틸 (2S)-4-(5-브로모-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (54mg, 0.14mmol),

Rac BINAP Pd G3 (12mg, 0.012mmol), 및 Cs_2CO_3 (117mg, 0.360mmol)의 혼합물에 톨루엔 (1.6mL) 중 메틸 (2S)-4-[5-(2-아미노에틸)-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (54mg, 0.120 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 45분 동안 폭기한 다음, 110℃로 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Hex 중 EtOAc)에 의해 정제하여 메틸 (2S)-4-{6-메톡시-5-[2-({6-메톡시-2-[(3S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일]-1-벤조티오펜-5-일}아미노)에틸]-1-벤조티오펜-2-일}-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1746] LCMS ($C_{32}H_{35}NO_8S_2Na$) (ES, m/z): 648 $[M+Na]^+$.

[1747] 단계 2

[1748] (2S)-4-{5-[2-({2-[(3S)-3-카르복시부타노일]-6-메톡시-1-벤조티오펜-5-일}아미노) 에틸]-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일}-2-메틸-4-옥소부탄산

[1749] 

[1750] THF (280 μL), MeOH (280 μL) 및 물 (70 μL) 중 메틸 (2S)-4-{6-메톡시-5-[2-({6-메톡시-2-[(3S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일]-1-벤조티오펜-5-일}아미노)에틸]-1-벤조티오펜-2-일}-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (20mg, 0.03mmol)의 혼합물에 실온에서 $LiOH \cdot H_2O$ (13mg, 0.32 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 수성 HCl (2N, 170uL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DMSO로 희석하고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 RP-HPLC [C18 칼럼, 물 (0.1% TFA)-CH_3CN]에 의해 정제하여 (2S)-4-{5-[2-({2-[(3S)-3-카르복시부타노일]-6-메톡시-1-벤조티오펜-5-일}아미노)에틸]-6-메톡시-1-벤조티오펜-2-일}-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

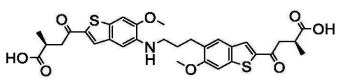
[1751] LCMS ($C_{30}H_{32}NO_8S_2$) (ES, m/z): 598 $[M+H]^+$.

[1752] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 12.12 (br, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 2H), 3.36 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.14-2.96 (m, 4H), 2.94-2.84 (m, 2H), 1.18 (d, J=7.1Hz, 6H).

[1753] 하기 표 16에 제시된 바와 같은 실시예 61은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 60에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

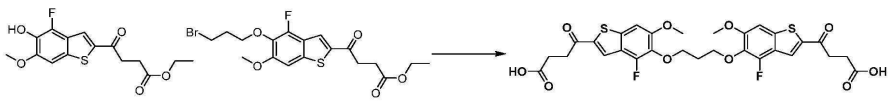
[1754] 표 16

[1755]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
61		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)아미노)프로필)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	612

[1756] 실시예 62

[1757] 4,4'-((프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)

[1758] 

[1759] 에틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.024g, 0.073mmol), 에틸 4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (0.025g, 0.056mmol)

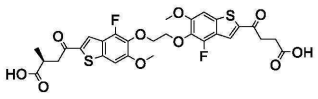
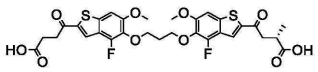
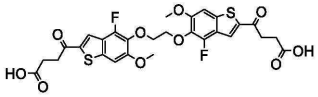
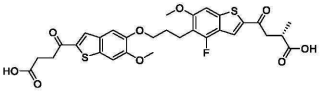
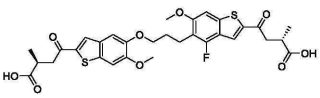
및 Cs_2CO_3 (0.091g, 0.28mmol)의 혼합물에 ACN (1.0mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 65℃로 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 THF로 희석하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물에 THF (1.0mL), MeOH (0.20mL), 물 (0.5mL), 및 LiOH (0.013g, 0.56mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 AcOH로 켄칭하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (ACN/H_2O, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 4,4'-((프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)을 수득하였다.

[1760] LCMS ($C_{29}H_{27}F_2O_{10}S_2$) (ES, m/z): 637 $[M+H]^+$.

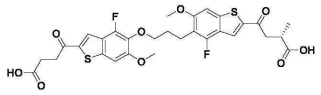
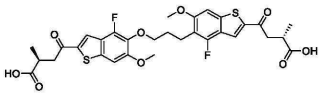
[1761] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 4.31-4.24 (m, 4H), 3.99-3.80 (m, 6H), 3.34-3.32 (m, 4H), 2.60 (q, J=6.4Hz, 4H), 2.09 (dt, J=11.5, 5.8Hz, 2H).

[1762] 하기 표 17에 제시된 바와 같은 실시예 63 내지 65 및 161 내지 164은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 62에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1763] 표 17

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
63		(S)-4-(5-(2-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 에톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	637
64		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	650
65		4,4'-((에탄-1,2-디일비스(옥시)) 비스(4-플루오로-6-메톡시벤조 [b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄산)	623
161		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	617
162		(S)-4-(5-(3-(2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로폭시)-6-메톡시벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	631

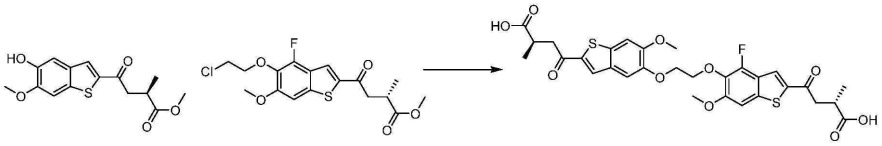
[1764]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
163		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시 프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로필)-4-플루오로-6-메톡시벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	635
164		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	649

[1765]

[1766] 실시예 66

[1767] (R)-4-(5-(2-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산



[1768]

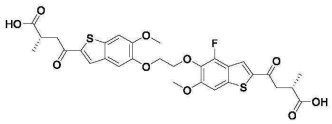
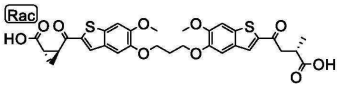
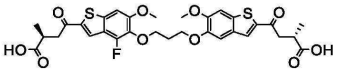
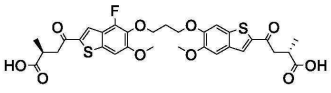
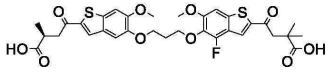
[1769] (R)-메틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (DMF 중 0.20M, 500 μL, 0.11mmol)을 메틸 (S)-4-(5-(2-클로로에톡시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (DMF 중 0.20M, 500 μL, 0.11mmol) 및 K_2CO_3 (30mg, 0.2mmol)의 교반하는 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, DMSO (500 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 여과하였다. 물 (500 μL)을 첨가하고, 이어서 $LiOH \cdot H_2O$ (30 mg, 0.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 생성물을 질량-지정 역상 C-18 칼럼 크로마토그래피 (ACN/물 + 0.1% TFA)에 의해 정제하여 (R)-4-(5-(2-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1770] LCMS ($C_{30}H_{29}FO_{10}S_2Na$) (ES, m/z): 655 $[M+Na]^+$.

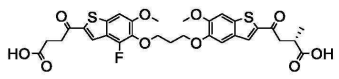
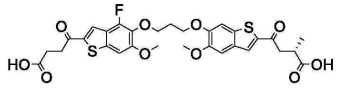
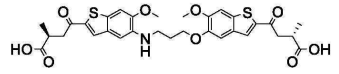
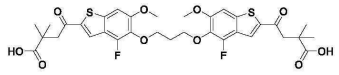
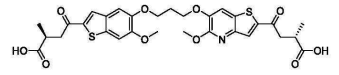
[1771] ^1H NMR (DMSO-d6) δ: 12.18 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (dd, J=18, 9Hz, 1H), 3.40 (dd, J=17, 9Hz, 1H), 3.10 (ddd, J=22, 18, 5Hz, 2H), 2.95-2.81 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 6H).

[1772] 하기 표 18에 제시된 바와 같은 실시예 67 내지 74 및 165 내지 171은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 66에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

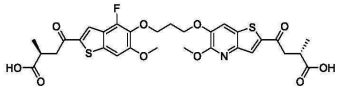
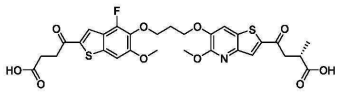
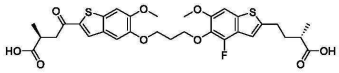
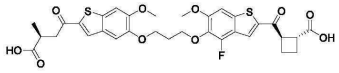
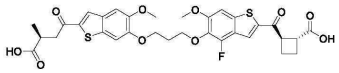
[1773] 표 18

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
67		(S)-4-(5-(2-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)에톡시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	633
68		rac-(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((R)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐)시클로프로판-1-카르복실산	627
69		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	647
70		(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-5-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	647
71		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산	683 $[M+Na]^+$

[1774]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
72		(S)-4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	633
73		(S)-4-(6-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-5-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	633
74		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)아미노)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	628
165		4,4'-((프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2,2-디메틸-4-옥소부탄산)	693
166		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-6-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	630

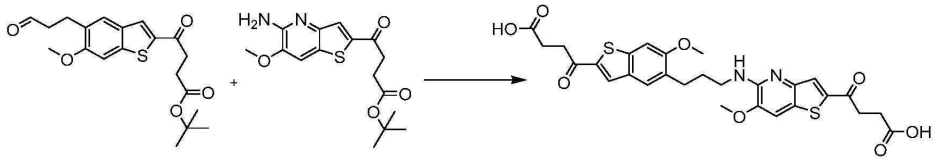
[1775]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
167		(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-카르복시 부타노일)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	648
168		(S)-4-(6-(3-((2-(3-카르복시 프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-5-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	634
169		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시 부틸)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	633
170		트랜스-2-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시 부타노일)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-카르보닐) 시클로부탄카르복실산	659
171		트랜스-2-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시 부타노일)-5-메톡시 벤조[b]티오펜-6-일)옥시) 프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-카르보닐) 시클로부탄카르복실산	659

[1776]

[1777] 실시예 75

[1778] 4-(5-((3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필)아미노)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산



[1779]

[1780] 4 mL 바이알에 tert-부틸 4-(6-메톡시-5-(3-옥소프로필)벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (10mg, 0.03mmol), tert-부틸 4-(5-아미노-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (8.9mg, 0.027mmol), 및 THF (0.50mL)을 첨가하였다. 슬러리에 AcOH (0.015mL, 0.27mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃로 10분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (17mg, 0.080mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 55℃로 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, TFA (1mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, DMSO (1mL)로 희석하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (ACN/H_2O, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 4-(5-((3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)프로필) 아미노)-6-메톡시티에노 [3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산을 수득

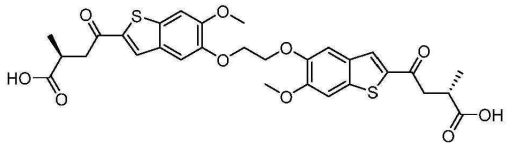
하였다.

[1781] LCMS ($C_{28}H_{29}N_2O_8S_2$) (ES, m/z): 585 $[M+H]^+$.

[1782] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (br, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 4H), 2.73 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H).

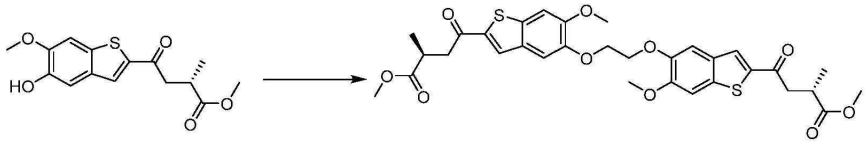
[1783] 실시예 76

[1784] (2S,2'S)-4,4'-((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)

[1785] 

[1786] 단계 1

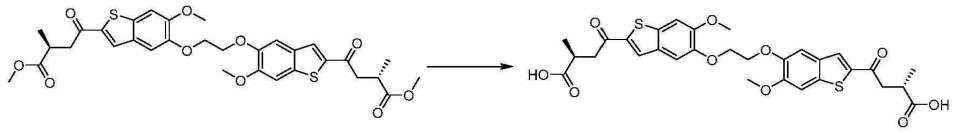
[1787] 디메틸 4,4'-((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))(2S,2'S)-비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)

[1788] 

[1789] 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (50mg, 0.17mmol) 및 K_2CO_3 (47mg, 0.34mmol)의 혼합물을 DMF (750μL)로 희석하였다. 1-브로모-2-클로로에탄 (18μL, 0.22mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 추가 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1790] 단계 2

[1791] (2S,2'S)-4,4'-((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)

[1792] 

[1793] LiOH (16mg, 0.67mmol)를 THF (340μl)/물 (80μl) 중 디메틸 4,4'-((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))(2S,2'S)-비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) (50 mg, 0.08 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO (4mL) 중에 용해시키고, 여과하였다. 생성물을 질량 지정 역상 C18 칼럼 크로마토그래피 (ACN/물, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 (2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)을 수득하였다.

[1794] LCMS ($C_{30}H_{30}O_{10}S_2Na$) (ES, m/z): 637 $[M+Na]^+$.

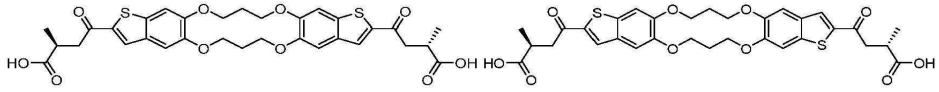
[1795] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 12.21 (br s, 2H), 8.20 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.41 (dd, J=17, 9Hz, 2H), 3.09 (dd, J=17, 5Hz, 2H), 3.05-2.58 (m, 2H), 1.19 (d, J=7Hz, 6H).

[1796] 실시예 77

[1797] (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:6',5'-i][1,4,8,11] 테트라옥사시클

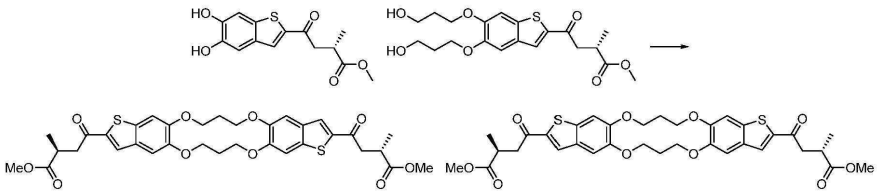
로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부탄산) 및

[1798] 실시예 78: (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:5',6'-i][1,4,8,11]테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부탄산)

[1799] 

[1800] 단계 1

[1801] 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:5',6'-i][1,4,8,11]테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:6',5'-i][1,4,8,11] 테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)

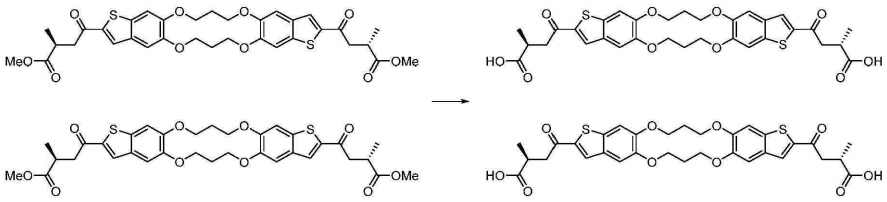
[1802] 

[1803] THF (2.0mL) 중 메틸 (2S)-4-(5,6-디히드록시-1-벤조티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (60mg, 0.20mmol), 메틸 (2S)-4-[5,6-비스(3-히드록시프로폭시)-1-벤조티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (120mg, 0.20mmol), Ph_3P (193mg, 0.737mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (186mg, 0.737mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC (MeCN/물의 구배, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:5',6'-i][1,4,8,11]테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:6',5'-i][1,4,8,11]테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)의 1:1 혼합물을 수득하였다.

[1804] LCMS ($C_{34}H_{36}O_{10}S_2Na$) (ES, m/z): 691 $[M+Na]^+$.

[1805] 단계 2

[1806] (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:5',6'-i][1,4,8,11] 테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부탄산) 및 (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:6',5'-i][1,4,8,11] 테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부탄산)

[1807] 

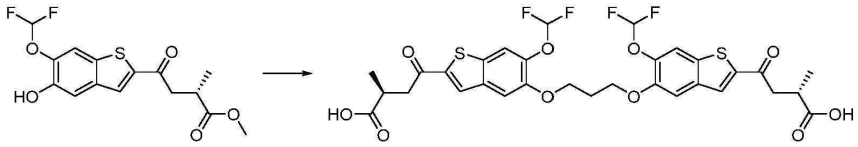
[1808] MeOH (1.0mL), THF (1.0mL), 및 물 (0.2mL) 중 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:5',6'-i][1,4,8,11]테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일) 비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트) 및 디메틸 (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1] 벤조티에노[5,6-b:6',5'-i][1,4,8,11]테트라옥사시클로테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부타노에이트)의 1:1 혼합물 (67mg, 0.10mmol)의 교반 용액에 LiOH (24mg, 1.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반되도록 한 다음, 역상 HPLC (MeCN/물의 구배, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 (2S, 2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:5',6'-i][1,4,8,11] 테트라옥사시클로 테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부탄산) 및 (2S,2'S)-4,4'-(7,8,17,18-테트라히드로-6H,16H-비스[1]벤조티에노[5,6-b:6',5'-i][1,4,8,11]테트라옥사시클로-테트라데신-2,12-디일)비스(2-메틸-4-옥소부탄산)의 1:1 혼합물을 수득하였다.

[1809] LCMS ($C_{32}H_{33}O_{10}S_2$) (ES, m/z): 641 $[M+H]^+$.

[1810] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (brs, 2H), 8.18 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 8H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.29 (brs, 4H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 6H).

[1811] 실시예 79

[1812] (2S,2'S)-4,4'-(1,3-프로판디일비스{옥시[6-(디플루오로메톡시)-1-벤조티엔-5,2-디일]})비스(2-메틸-4-옥소부탄산)

[1813] 

[1814] DMF (0.8mL) 중 메틸 (2S)-4-[6-(디플루오로메톡시)-5-히드록시-1-벤조 티오펜-2-일]-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (54mg, 0.16mmol) 및 K_2CO_3 (109mg, 0.788mmol)의 교반 용액에 1,3-디브로모프로판 (8μL, 0.08mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 LiOH (물 중 2M, 790μL, 1.58mmol)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, RP-HPLC (MeCN/물의 구배, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 (2S,2'S)-4,4'-(1,3-프로판디일비스{옥시[6-(디플루오로메톡시)-1-벤조티엔-5,2-디일]})비스(2-메틸-4-옥소부탄산)을 수득하였다.

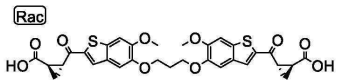
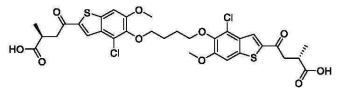
[1815] LCMS ($C_{31}H_{28}F_4O_{10}S_2Na$) (ES, m/z): 723 [M+23]+.

[1816] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 2H), 8.27 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.20 (t, J=74.0Hz, 2H), 4.33-4.29 (m, 4H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.12 (dd, J=17.5, 4.9Hz, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 6H).

[1817] 하기 표 19에 제시된 바와 같은 실시예 80 및 172는 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 79에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

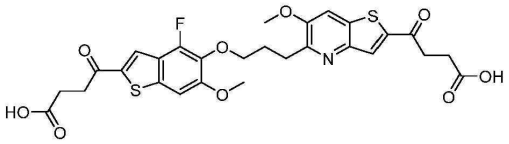
[1818] 표 19

[1819]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
80		rac-(1S,2S)-2-(5-(3-((2-((1R,2R)-2-카르복시-시클로프로판-1-카르보닐)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-5-일)옥시) 프로폭시)-6-메톡시벤조 [b]티오펜-2-카르보닐) 시클로프로판-1-카르복실산	625
172		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(부탄-1,4-디일비스(옥시))비스(4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(2-메틸-4-옥소부탄산)	711, 713

[1820] 실시예 173

[1821] (4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산



[1822]

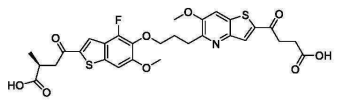
[1823] tert-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부타노에이트 (76mg, 0.20mmol)를 에틸 4-(4-플루오로-5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부타노에이트 (250mg, 0.77mmol), PS-TPP (319mg, 0.600mmol), DIAD (0.117ml, 0.600mmol), 및 THF (3ml)를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF (5ml)로 세척하였다. MeOH (2ml), 물 (3ml), 및 LiOH (48mg, 2.0mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 HOAc로 켄칭하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (5ml) 중에 현탁시키고, TFA (1ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴/물 구배, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 (4-(5-(3-((2-(3-카르복시프로파노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1824] LCMS ($C_{28}H_{27}FNO_9S_2$) (ES, m/z): 604 $[M+H]^+$.

[1825] ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.18-2.13 (m, 2H).

[1826] 하기 표 20에 제시된 바와 같은 실시예 174는 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 173에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

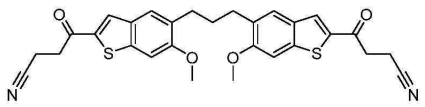
[1827] 표 20

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
174		(S)-4-(5-(3-(2-(3-카르복시프로파노일)-6-메톡시티에노[3,2-b]피리딘-5-일)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	618

[1828]

[1829] 실시예 175

[1830] 4,4'-(프로판-1,3-디일비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄니트릴)



[1831]

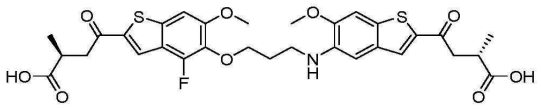
[1832] 4-(5-브로모-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴 (35mg, 0.11mmol), 니켈(II) 브로마이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (10mg, 0.033mmol), 망가니즈 (24mg, 0.44mmol), NaI (8mg, 0.06mmol) 및 4,4'-디메톡시-2,2'-비피리딘 (7mg, 0.03mmol)을 바이알 중에서 합하였다. DMPU (1.1ml) 중 4-(5-(3-브로모프로필)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-4-옥소부탄니트릴 (40mg, 0.11mmol)의 용액을 바이알에 첨가하였다. Py (88μl, 0.055mmol) 및 TMS-Cl (84μl, 0.033mmol)의 DMPU 중 5% v/v 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar로 5분 동안 탈기하고, 이어서 교반하고, 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMSO (2ml)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 역상 HPLC (ACN/물, TFA 개질제 함유)에 의해 정제하여 4,4'-(프로판-1,3-디일비스(6-메톡시벤조[b]티오펜-5,2-디일))비스(4-옥소부탄니트릴)을 수득하였다.

[1833] LCMS ($C_{29}H_{27}N_2O_4S_2$) (ES, m/z): 531 $[M+H]^+$.

[1834] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.61 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.81-2.76 (m, 4H), 2.74-2.69 (m, 4H), 1.95-1.90 (m, 2H).

[1835] 실시예 176

[1836] (S)-4-(5-((3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)아미노)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산

[1837] 

[1838] (S)-메틸 4-(5-아미노-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (37mg, 0.12mmol), (S)-메틸 4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (54mg, 0.12mmol), 및 탄산칼륨 (67mg, 0.48mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. DMF (1.0ml)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 60℃에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, NaOH (물 중 1.0 M, 0.48ml, 0.48mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 추가로 DMSO (1.5ml)로 희석한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TFA (0.056ml, 0.72mmol)로 켄칭하고, 여과하였다. 여과물을 역상 HPLC (ACN/물, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 (S)-4-(5-((3-((2-((S)-3-카르복시 부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로필)아미노)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

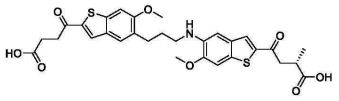
[1839] LCMS ($C_{31}H_{33}FNO_9S_2$) (ES, m/z): 646 $[M+H]^+$.

[1840] ^{1}H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.17 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (dd, J=17.6, 8.6Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 3H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.94-2.95 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.20-1.15 (m, 6H).

[1841] 하기 표 21에 제시된 바와 같은 실시예 177은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 176에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

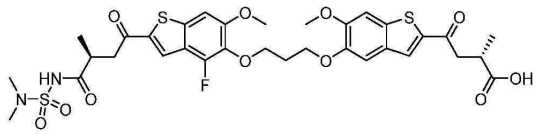
[1842] 표 21

[1843]

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
177		(S)-4-(5-((3-(2-(3-카르복시 프로파노일)-6-메톡시벤조[b] 티오펜-5-일)프로필)아미노)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	598

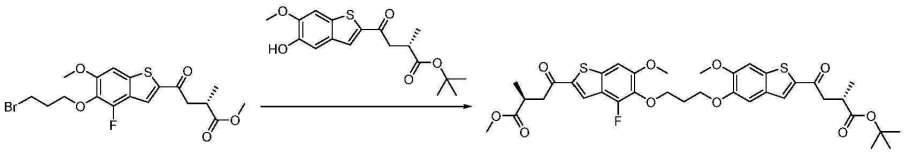
[1844] 실시예 178

[1845] (S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-3-메틸-4-옥소부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산

[1846] 

[1847] 단계 1

[1848] tert-부틸 (S)-4-(5-(3-((4-플루오로-6-메톡시-2-((S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일) 벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1849]

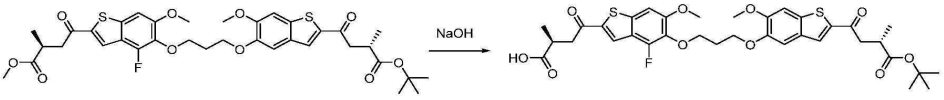
[1850] (S)-메틸 4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (111mg, 0.248mmol), (S)-tert-부틸 4-(5-히드록시-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (87mg, 0.25mmol), 및 탄산칼륨 (137mg, 0.993mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. DMF (1.Ar)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 40℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 tert-부틸 (S)-4-(5-(3-((4-플루오로-6-메톡시-2-((S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조 [b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트를 수득하였다.

[1851] LCMS ($C_{36}H_{42}FO_{10}S_2$) (ES, m/z): 739 $[M+Na]^+$.

[1852] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.26 (q, J=5.9Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (dd, J=17.7, 8.7Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.23 (dd, J=17.7, 5.0Hz, 1H), 3.07 (dd, J=17.1, 5.0Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.20-1.15 (m, 6H).

[1853] 단계 2

[1854] (S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-(tert-부톡시)-3-메틸-4-옥소부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산



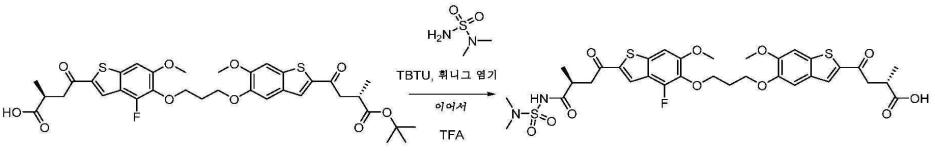
[1855]

[1856] NaOH (물 중 1.0M, 0.94ml, 0.94mmol)을 THF (0.94ml) 및 MeOH (0.94ml) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-(3-((4-플루오로-6-메톡시-2-((S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일)-벤조[b] 티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (135mg, 0.188mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (물 중 2.0 M, 0.47ml, 0.94mmol)로 켄칭하고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-(tert-부톡시)-3-메틸-4-옥소부타노일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조 [b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1857] LCMS ($C_{35}H_{40}FO_{10}S_2$) (ES, m/z): 725 $[M+Na]^+$.

[1858] 단계 3

[1859] (S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-3-메틸-4-옥소부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산



[1860]

[1861] 휘니그 염기 (0.062ml, 0.36mmol) 및 TBTU (23mg, 0.071mmol)를 DCM (0.7ml) 중 (S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-(tert-부톡시)-3-메틸-4-옥소부타노일)-6-메톡시-벤조[b] 티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산 (50mg, 0.071mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. N,N-디메틸술파미드 (11mg, 0.085mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반하였다.

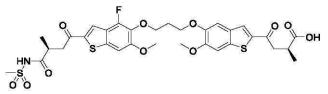
이어서, TFA (0.055ml, 0.71mmol)를 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 45℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (ACN/물, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 (S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-디메틸술파모일)아미노)-3-메틸-4-옥소부타노일)-4-플루오로-6-메톡시 벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1862] LCMS ($C_{33}H_{38}FN_2O_{11}S3$) (ES, m/z): 775 $[M+Na]^+$.

[1863] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.26 (q, J=5.9Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (dd, J=17.8, 9.8Hz, 1H), 3.40 (dd, J=17.3, 8.4Hz, 1H), 3.16 (dd, J=17.8, 4.4Hz, 1H), 3.09 (dd, J=17.3, 5.3Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 6H).

[1864] 하기 표 22에 제시된 바와 같은 실시예 179는 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 178에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

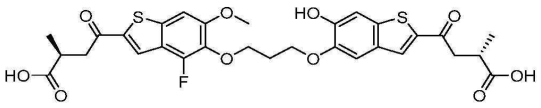
[1865] 표 22

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
179		(S)-4-(5-(3-((4-플루오로-6-메톡시-2-((S)-3-메틸-4-(메틸술폰 아미도)-4-옥소부타노일)-벤조[b] 티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	724

[1866]

[1867] 실시예 180

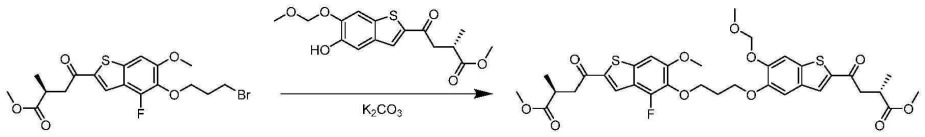
[1868] (S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b] 티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산



[1869]

[1870] 단계 1

[1871] 메틸 (S)-4-(5-(3-((4-플루오로-6-메톡시-2-((S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트



[1872]

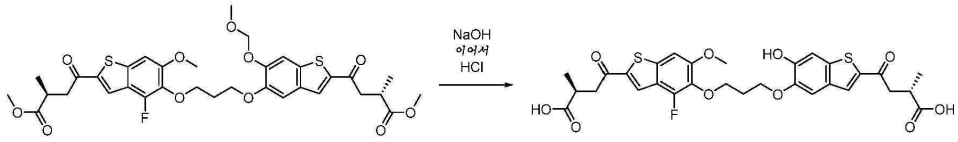
[1873] 메틸 (S)-4-(5-(3-브로모프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (30mg, 0.068mmol), 메틸 (S)-4-(5-히드록시-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (23mg, 0.068mmol), 및 탄산칼륨 (38mg, 0.27mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기하였다. DMF (0.5ml)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 40℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 후속 반응에 후처리 또는 정제없이 사용하였다.

[1874] LCMS ($C_{34}H_{38}FO_{11}S_2$) (ES, m/z): 705 $[M+H]^+$.

[1875] 단계 2

[1876] (S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-히드록

시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산

[1877] 

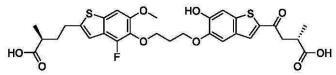
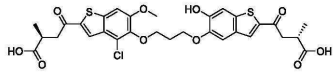
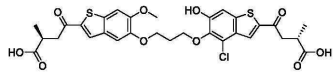
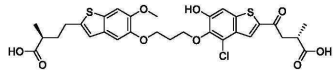
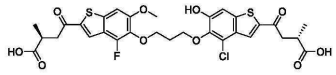
[1878] NaOH (0.55ml, 물 중 1.0M, 0.55mmol)을 20℃에서 DMSO (2.5ml) 중 메틸 (S)-4-(5-(3-((4-플루오로-6-메톡시-2-((S)-4-메톡시-3-메틸-4-옥소부타노일)벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부타노에이트 (48mg, 0.068mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (0.280ml, 물 중 37%, 3.41mmol)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 잔류물을 역상 HPLC (ACN/물, 0.1% TFA 함유)에 의해 정제하여 (S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-히드록시벤조[b] 티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산을 수득하였다.

[1879] LCMS ($C_{30}H_3OFO_{10}S_2$) (ES, m/z): 633 $[M+H]^+$.

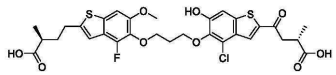
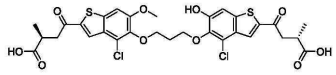
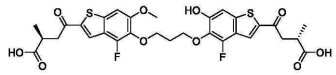
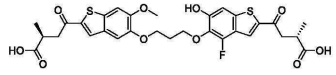
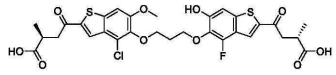
[1880] ^1H NMR (499MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (dd, J=17.6, 8.6Hz, 1H), 3.38 (dd, J=17.2, 8.4Hz, 1H), 3.13 (dd, J=17.6, 5.1Hz, 1H), 3.06 (dd, J=17.2, 5.3Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 6H).

[1881] 하기 표 23에 제시된 바와 같은 실시예 181 내지 190은 상기 제조 또는 중간체에 기재되거나 상업적 공급원으로부터 수득된 적절한 출발 물질을 사용하여 상기 실시예 180에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.

[1882] 표 23

실시예	구조	명칭	질량 $[M+H]^+$
181		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	619
182		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	649
183		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-클로로-6-히드록시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	649
184		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-클로로-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	635
185		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-클로로-6-히드록시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	649 ($M-H_2O+H^+$)

[1883]

실시예	구조	명칭	질량 [M+H]+
186		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부틸)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-클로로-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	653
187		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-클로로-6-히드록시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	683, 685
188		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-히드록시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	651
189		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-플루오로-6-히드록시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	633
190		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-카르복시부타노일)-4-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-5-일)옥시)프로폭시)-4-플루오로-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)-2-메틸-4-옥소부탄산	667

[1884]

[1885] 생물학적 평가

[1886] 본원의 실시예에 기재된 개별 화합물은 (i) STING 생화학적 [3H]cGAMP 경쟁 검정에서 20uM (시험되는 화합물의 농도)에서 삼중수소화 cGAMP 리간드의 STING 단백질에 대한 결합을 적어도 20%만큼 감소시킴으로써 입증된 바와 같이 STING 단백질에 결합하는 것, 및 (ii) THP1 세포 검정에서 30uM에서 6% 이상의 IFN-β 분비의 유도로 인터페론 생산을 입증하는 것 (30uM에서 cGAMP에 의해 유발되는 유도를 100%로 설정함)에 의해 STING 효능제로서 정의된다.

[1887] [^{3}H]-cGAMP 합성

[1888] 80mM TrisCl, 200mM $MgCl_2$ 및 20mM NaCl을 함유하는 완충제 용액 2.3mL에 이어서 GTP의 10mM 수용액 0.32mL를 플라스틱 50mL 아미콘(Amicon) 튜브에 첨가하였다. 이어서, 0.5mL H_2O 중 [^{3}H]ATP (21Ci/mmol, 45mCi)의 용액을 첨가하고, 이어서 DNA (청어 고환 활성화제 DNA, 시그마(Sigma), #D6898)의 1mg/mL 용액 1mL 및 cGAS 효소의 47mM 용액 53uL을 첨가하였다. 총 부피가 10mL가 되도록 추가의 H_2O를 첨가하였다.

[1889] 반응물을 37℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 아미콘 울트라(Amicon Ultra)-15 10K 원심분리 튜브에 직접 첨가하고, 4,000g에서 1시간 동안 회전시켰다. 이어서, 수집된 용액을 반정제용 모노 Q 칼럼 상에서 하기 이동상을 사용하여 정제하였다:

[1890] A: 0.05M TrisCl pH 8.5, 1M NaOH로 조정됨

[1891] B: 0.05M TrisCl, 0.5M NaCl pH 8.5, 1M NaOH로 조정됨

[1892] 구배: 5분 동안 100% A, 이어서 25분에 걸쳐 50:50 (A:B)로의 선형 구배, 3mL/분, 254nm.

[1893] 수집된 생성물 분획을 풀링하고, 완충제 A로 총 부피 30mL로 조정하였다. 총 수율 15.5mCi의 [^{3}H]cGAMP가 98.0%의 방사화학적 순도로 21.5Ci/mmol의 비활성에서 단리되었다.

[1894] cGAS 효소

[1895] 말단절단된 인간 cGAS 효소 (잔기 161-522)를 발현하도록 재조합 DNA 벡터를 화학적으로 합성하였다. 발현 및 정제를 돕기 위해, 아미노 말단은 헥사히스티딘 태그, SUMO 태그 및 TEV 절단 부위를 함유한다. 재조합 효소를 로제타(Rosetta)™ 2(DE3) 단일 적격 세포 (노바젠(Novagen))에서 과다발현시켰다. HIS-셀렉트 HF 니켈 친화성 겔 (시그마)을 사용하여 친화성 정제를 수행하고, 이어서 하이-로드(Hi-Load) 26/60 슈퍼덱스200(Superdex200) 정제용 등급 칼럼 (지이 헬스케어(GE Healthcare))을 사용하여 크기 배제 크로마토그래피를 수행하였다. 분획을 풀링하고, 농축시키고, 액체 질소 중에서 급속-동결시키고, 필요할 때까지 -80℃에서 저장하였다.

[1896] ^{3}H-cGAMP 여과 결합 검정 (HAQ STING)

[1897] 화합물이 STING에 결합하는 능력은, 방사성 필터-결합 검정을 사용하여 인간 STING 수용체 막에 대해 삼중수소화 cGAMP 리간드와 경쟁하는 그의 능력에 의해 정량화된다. 결합 검정은 전장 HAQ STING를 과다발현하는 트리코플루시아 니(*Trichoplusia ni*) 세포 막 (*T.ni*; 익스프레션 시스템즈(Expression Systems), cat # 94-002F, www.expressionsystems.com)으로부터 수득된 STING 수용체, 및 삼중수소화 cGAMP 리간드를 사용한다.

[1898] 기본 HAQ STING 여과 검정 프로토콜은 하기와 같다:

[1899] 화합물을 1:3 10-포인트 용량 반응 포맷을 사용하여 96-웰 플레이트 (그라이너(Greiner), # 651201)에서 해밀턴 스타플러스 코어(Hamilton STARPlus CORE)에 의해 연속 적정하였다. 화합물 제조 후에, 2.2ug/ml 작업 농도의 STING 막 (서열식별번호: 1)을, 농축된 막을 검정 완충제 (1x PBS; 인비트로젠(Invitrogen) # SH30028.02)로 희석하고, 수동 조직 균질화기 (휘튼(Wheaton), # 357546)를 사용하여 7x 다운싱함으로써 제조하였다. 이어서 148uL의 제조된 막을 96-웰 딥-웰 폴리프로필렌 플레이트 (피셔 사이언티픽(Fisher Scientific), #12-566-121)의 각 웰에 수동으로 첨가하였다. 막 첨가 후, 2uL의 적정된 시험 화합물, DMSO 대조군 (시그마 # 276855), 또는 콜드 cGAMP 대조군을 바이오멕 FX(Biomek FX)를 사용하여 적절한 웰에 첨가하였다. 이어서, 화합물 및 막을 실온에서 60분 동안 사전인큐베이션하여 화합물 결합이 평형화되도록 하였다. 평형화 후, 8nM의 [^{3}H] c-GAMP 리간드를 검정 완충제 중에 희석함으로써 제조한 다음, 이러한 작업 스톡 50uL을 검정 플레이트의 각 웰에 수동으로 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 다음, 각 검정 플레이트의 내용물을 20mM HEPES 완충제가 구비된 톰텍 매치 III(TomTec Mach III) 세포 수거기 (피셔 사이언티픽, # BP299500)를 사용하여 96-웰 GF/B 필터 플레이트 (퍼킨엘머(PerkinElmer), # 6005250)를 통해 여과하였다. 이어서, 필터 플레이트를 가압 오븐을 사용하여 55℃에서 30분 동안 건조시킨 후, 울티마 골드 F 신틸레이트 30uL을 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 각 반응 웰에 대한 삼중수소 수준을 퍼킨엘머 탑카운트(TopCount) 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다.

[1900] 대조군에 대해 정규화한 후, 남아있는 방사능의 양을 측정함으로써 각각의 화합물 농도에 대한 퍼센트 활성을 계산하였다. 퍼센트 활성 대 로그 화합물 농도의 플롯을 4-파라미터 용량 반응 방정식을 사용하여 피팅시켜 EC_{50} 값을 계산하였다.

[1901] 최종 반응 조건은 하기와 같았다:

성분	부피 (uL)	최종 농도
STING 막	148	1.5ug/ml
^{3}H-cGAMP	50	2.0nM
저 대조군 (콜드 cGAMP)	2	10uM
시험 화합물/DMSO	2	10uM

[1902]

[1903] 시험된 화합물 농도는 1.0% 잔류 DMSO 포함 20.000, 637.00, 2.200, 0.740, 0.247, 0.082, 0.027, 0.009, 0.003, 및 0.001μM이었다.

[1904] 전장 STING (HAQ) 바이러스 생성

[1905] STING 바이러스를 곤충 세포 바큘로바이러스 시스템을 사용하여 생성하였다. 스포도프테라 프루기페르다 Sf21(*Spodoptera frugiperda Sf21*) 세포 (켐프바이오, 인크.(Kempbio, Inc.))를 항생제 무함유 Sf-900II SFM 배지 (라이프테크놀로지스(LifeTechnologies) # 10902088) 중 5e5개 세포/ml로 희석하였다. 세포 현탁액을 처리된 6-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고 (웰당 2mL, 총 1e6개 세포), 적어도 30분 동안 세포가 부착되도록 하였다. 한편, 500ng의 HAQ STING [STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] DNA (진와이즈(Genewiz) 맞춤 합성)를, 10μL 셀펙틴(Cellfectin)® II 시약 (인비트로젠 # 10362100) 및 100ng 바이러스 백본 베스트백(BestBac) 2.0, v-cath/chiA 결실된 선형화 바큘로바이러스 DNA (익스프레션 시스템즈 # 91-002)를 함유하는 1mL Sf-900II SFM 배지와 조합함으로써 1mL 공동-형질감염 믹스를 어셈블리하였다. 형질감염 혼합물을 30분 동안 인큐베이션되도록 하였다. 인큐베이션 후, 6-웰 플레이트에서 부착된 세포로부터 배지를 온화하게 제거하고, 1mL 형질감염 혼합물을 첨가하고 (웰당 1mL), 플레이트를 가습 인큐베이터에서 27℃에서 두었다. 다음 날, 1mL Sf-900II SFM 배지 (항생제 부재)를 6-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 배지 첨가 후, 세포가 DNA (서열식별번호: 2)와 함께 27℃에서 5-7일 동안 인큐베이션되도록 하여 P0 바이러스 스톡을 생성하였다. P1 바이러스 스톡을 생성하기 위해, P0 바이러스 상청액 0.5mL를 5μg/mL 겐타미신 (인비트로젠 #15710072)을 함유하는 Sf-900II SFM 배지 내의 50mL 비감염된 Sf21 세포 (감염 전날 하루 밤새 배가되도록 5x10^{5}개 세포/mL의 밀도로 시딩됨)에 첨가하였다. 이어서, 감염된 세포를 110rpm에서 진탕시키면서 (ATR 바이오테크 멀티트론 인포스(Biotech Multitron Infors) HT #AJ118) 27℃에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 제3일에, P1 배양물을 바이셀(ViCell) XR (베크만 쿨터 라이프 사이언시스(Beckman Coulter Life Sciences) # 383556)을 사용하여 계수하여 감염이 일어났는지 확인하였다 (세포 크기가 비감염된 세포보다 ≥3μm 더 크고 생존율이 대략 85-95%임). 배양물을 50mL 원추형 튜브 내로 수거하고, 4℃에서 10분 동안 2000xg에서 원심분리하였다. P1 바이러스 상청액을 깨끗한 50ml 원심분리 튜브 내로 붓고, 남아있는 P1 세포 펠릿을 사용하여 바큘로바이러스 감염된 곤충 세포 (BIIC)를 생성하였다. 10% 열 불활성화된 FBS, 10% DMSO (시그마 #D2650), 및 5μg/ml 겐타미신을 포함하는 Sf-900II SFM 배지를 함유하는 동결보존 배지를 제조하고, 사용 직전에 0.22μM 필터를 통해 멸균하였다. P1 세포 펠릿을 2e7개 세포/ml의 밀도로 재현탁시키고, 크리오바이알 내로 분취하였다 (바이알당 1mL). 크리오바이알을 미스터 프로스티(Mr. Frosty)™ 세포 동결기 내에 O/N -80℃에서 두고, 다음 날 장기간 저장을 위해 액체 질소로 옮겼다. P2 바이러스 스톡을 생성하기 위해, P1 바이러스 상청액 0.5mL를 5μg/mL 겐타미신을 함유하는 Sf-900II SFM 배지 내의 50mL 비감염된 Sf21 세포 (감염 전날 하루 밤새 배가되도록 5x10^{5}개 세포/mL의 밀도로 시딩됨)에 첨가하였다. 이들 세포를 110rpm에서 진탕시키면서 27℃에서 3일 동안 인큐베이션한 후, 4℃에서 10분 동안 2000xg에서 원심분리하여 P2 스톡을 수거하였다. P2 바이러스 상청액은 부어서 폐기하였고, P2 세포 펠릿을 사용하여 상기 기재된 동일한 프로토콜에 따라 P2 BIIC를 생성하였다. 바큘로바이러스 생성 프로토콜은 P1/P2 BIIC를 2e9 pfu/mL (2e7개 세포/mLx100 pfu/세포)의 역가로 일관되게 생산하는 것으로 검증되었다.

[1906] 전장 STING (HAQ) 발현

[1907] STING 막을 생성하기 위해, 해동시킨 P1/P2 BIIC를 1.0x10^{6}개 세포/mL의 밀도로 시딩된 Sf21 세포에 첨가함으로써 BIIC를 밤새 증폭시켰다. 배양물을 감염시키는 데 사용된 BIIC의 부피는 밤샘 증폭에서 MOI 10을 달성하기 위해 가정되는 2e9 pfu/ml의 BIIC 역가를 사용하여 계산하였다. 밤새 배양한 후, 세포를 바이셀 XR 상에서 계

수하여 감염이 일어났는지 확인하였다 (세포 크기가 비감염된 세포보다 ≥3㎛ 더 크고 생존율이 대략 80-90%임). 밤샘 증폭으로부터의 감염된 Sf21 세포의 부피를 사용하여, (100 pfu/감염된 Sf21 세포)에 기초하여 계산된 MOI=2.0으로 세포 배지 (5㎍/mL 겐타미신을 함유하는 ESF921 SFM) 내에 $1.0x10^6$의 밀도로 시딩된 트리코플루시아 니 (*T.ni*; 익스프레션 시스템즈, cat # 94-002F, www.expressionsystems.com)의 대규모 발현을 감염시켰다. 세포가 27℃에서 48시간 동안 발현되도록 한 후, 4℃에서 10분 동안 3,400xg에서 원심분리함으로써 세포 펠릿을 수거하였다. 수거 전 *T.ni* 세포를 바이셀 XR 상에서 계수하여 감염이 일어났는지 확인하였다 (세포 크기가 비감염된 세포보다 ≥3㎛ 더 크고 생존율이 대략 80-90%임).

[1908] 전장 STING (HAQ) 막 생성

[1909] 완충제 스톡 시약:

[1910] 1) 1M HEPES pH 7.5, 테크노바(Teknova), Cat#H1035

[1911] 2) 5M NaCl, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), Cat#S5150-1L

[1912] 3) KCl, 시그마 알드리치, Cat#319309-500ML

[1913] 4) 완전 EDTA-무함유 프로테아제 억제제 정제, 로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics), Cat#11873580001

[1914] 5) 벤조나제, 보편적 뉴클레아제, 피어스(Pierce), Cat#88702

[1915] 용해 완충제 [25mM HEPES pH 7.5, 10mM $MgCl_2$, 20mM KCl, (벤조나제 1:5000, 완전 프로테아제 억제제 tab/50mL)]를, 상기 제조된 전장 STING (HAQ)를 발현하는 세포의 펠릿에 5mL 용해 완충제/세포 펠릿 g으로 첨가하였다. 펠릿을 재현탁시키고, 휘튼 다운스 균질화기(Wheaton Dounce Homogenizer)를 사용하여 20회 다운싱하여 세포 막을 파괴하였다. 이어서, 균질화된 용해물을 5000PSI에 가까운 압력에서 에멀시플렉스(emulsiflex)-C5 미세유동화기를 통과시켰다. 재현탁된 펠릿을 45Ti 로터 초고속 원심분리기에서 36,000rpm (100,000xg)에서 4℃에서 45분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하였다. 이어서, 펠릿을 세척 완충제 [(25mM HEPES pH7.5, 1mM $MgCl_2$, 20mM KCl, 1M NaCl (완전 프로테아제 억제제 tab/50mL)] 중에 50mL 펠릿/원심분리 튜브의 부피로 재현탁시켰다. 이어서, 얼음 상에서 유리 균질화기를 사용하여 펠릿/세척 완충제 혼합물을 균질화시키고 (20 스트로크), 이어서 4℃에서 45분 동안 36,000rpm에서 원심분리하였다. 상청액을 제거하였다. 세척 단계를 1회 더 반복하였다. 생성된 막을 20mM HEPES pH 7.5, 500mM NaCl, 10% 글리세롤, EDTA-무함유 프로테아제 억제제 (1정제/50mL) 중에 재현탁시켰다. 브래드포드(Bradford) 검정 (바이오-라드 단백질 검정(Bio-Rad Protein Assay), Cat# 500-0006)에 의해 단백질 농도를 측정하고, SDS-PAGE에 의해 단백질 풍부화를 결정하고, 웨스턴 블롯에 의해 확인하였다. 재현탁된 막을 -80℃에서 저장하였다.

[1916] *전장 HAQ STING [STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8]아미노산 서열:*

[1917] MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTLWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLLLNGVCSLAEELHHIHSRYRGSYWRTVRACLGCPLRRGALLLLS
IYFYYSLPNAVGPPFTWMLALLGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLILPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPL
DCGVPDNLSMADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCQTLEDILADAPESQ
NNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEVTVGSLKTSAVPSTSTMSQEPELLISGMEKPLPLRTDFSGGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLFQGPHH
HHHHHH

[1918] (서열식별번호:1)

[1919] *전장 HAQ [STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] 플라스미드 DNA 서열:*

[1920] GGAACGGCTCCGCCCACTATTAATGAAATTAAAAATTCCAATTTTAAAAAACGCAGCAAGAGAAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAAT
GTCGTCGACATGCTGAACAACAAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAAATATTGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCGCGCGGCGGTATGTACAGG
AAGAGGTTTATACTAAACTGTTACATTGCAAACGTGGTTTCGTGTGCCAAGTGTGAAAACCGATGTTTAATCAAGGCTCTGACGCATTTCTACAACCACGAC
TCCAAGTGTGTGGGTGAAGTCATGCATCTTTTAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCACCAAACTGCCAAAAAATGAAAACTGTCGACAAGCTCTGTCCG
TTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTGTAATTATTGAATAATAAAACAATTATAAATGCTAAATTTGTTTTTTATTAACGATACAAACCAAACG
CAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTAATATTTAAAATCATTTTCAAATGATTCACAGTTAATTTGCG
ACAATATAATTTTATTTTCACATAAACTAGACGCCTTGTCGTCTTCTTCTTCGTATTCCTTCTCTTTTTCATTTTTCTCTTCATAAAAATTAACATAGTTAT
TATCGTATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTGTTGTCATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGTGTATAGTACCGCTGCGCATAGTTT
TTCTGTAATTTACAACAGTGCTATTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTGTTGCTTTAATTATTAAATTTATATAATCAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGT

ACAATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAGTTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCGT
TAAACAAAAACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTGTTGTTAAAAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAAACTAATATC
ACAAACTGGAAATGTCTATCAATATATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAAAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACTGTT
TTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAAATATAGGATCCATGCCCCACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCCAGGGGTCACGGGGCCCAGA
AGGCAGCCTTGGTTCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTCCGGTACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCC
TGCAGCTGGGACTGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGGCTGAGGAGCTGCACCACATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGCCT
GCCTGGGCTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTCCCAAATGCGGTCGGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTG
CCCTCCTGGGCCTCTCGCAGGCACTGAACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGTGAAAAAGGGAATTTCAACGTGG
CCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGATATCTGCGGCTGATCCTGCCAGAGCTCCAGGCCCGGATTCGAACTTACAATCAGCATTACAACAACCTGC
TACGGGGTGCAGTGAGCCAGCGGCTGTATATTCTCCTCCCATTGGACTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGACCCCAACATTCGCTTCCTGGATA
AACTGCCCCAGCAGACCGCTGACCGTGCTGGCATCAAGGATCGGGTTTACAGCAACAGCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCAGCGGGCGGGCACCTGTG
TCCTGGAGTACGCCACCCCCTTGCAGACTTTGTTTGCCATGTCACAATACAGTCAAGCTGGCTTTAGCCGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAAACTCTTCT
GCCAGACACTTGAGGACATCCTGGCAGATGCCCCTGAGTCTCAGAACAACTGCCGCCTCATTGCCTACCAGGAACCTGCAGATGACAGCAGCTTCTCGCTGT
CCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGGAAAAGGAAGAGGTTACTGTGGGCAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCCAGTACCTCCACGATGTCCCAAG
AGCCTGAGCTCCTCATCAGTGGAATGGAAAAGCCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCTTCGAAGCCCAGAAAATCGAAT
GGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGCTGTTCCAGGGCCCACACCACCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCACT
AACCTAGGTAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATTCTGTGCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTA
TTTTAATAATTCATTAAATTTATAATCTTTAGGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTAAATCCTC
AATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGTTTTTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACT
TGCCAAATCTTGTAGCAGCAATCTAGCTTTGTCGATATTCGTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAAGGTTCGACGTCGTTCAAAATATTATGCGCTTTTGTATT
TCTTTCATCACTGTCGTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACACGTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTGTTAGCTTTATTAGGCCGATT
ATCGTCGTCGTCCCAACCCTCGTCGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCCTATTAATTGTGTCGGCTAACACGTCCGCGAT
CAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTGGAATTATTTCTGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAATTCAGACAACACGTTAGA
AAGCGATGGTGCAGGCGGTGGTAACATTTCAGACGGCAAATCTACTAATGGCGGCGGTGGTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGG
GGCTGGCGGCGGAGGCGGAGGCGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGGCGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGTCGGCACCTCAACTATTGT
ACTGGTTTCGGGCGCCGTTTTTGGTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGCGATTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTCGTCTAAAGGTGC
AGCGGGTTGAGGTTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGAGGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGG
TGGTGGCGGCGGTGCCGCCGGTATAATTTGTTCTGGTTTAGTTTGTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGCACAACGGAAGGTCG
TCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCAATATTATAATTGGAATACAAATCGTAAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTCGCTATCGTTTAC
CGTGCCGATATTTAACAACCGCTCAATGTAAGCAATTGTATTGTAAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAACAAGCCTTTTCATTT
TTACTACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGTCGTCGAGGTTTAAACGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCG
GTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGT
AAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTA
TAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGC
GTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGC
TGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTAT
GTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGA
AAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAA
GAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAG
ATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCA
GCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATA
CCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATC
CAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCG
TCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCG
ATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTG
ACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGA
ACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCC
AACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGT
TGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAA
ATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCT
ACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCT

TTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGC
CCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATT
TTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATTC
AGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA

[1921] (서열식별번호:2)

[1922] 본 개시내용의 특정 화합물을 상기 기재된 바와 같이 HAQ STING 시험관내 결합 검정에서 평가하였다. 하기 표는 이들 화합물에 대한 생물학적 데이터를 EC_{50} 값으로서 표로 제시한다.

[1923] 표 24: HAQ STING에 대한 ^{3}H-cGAMP 여과 결합 검정

실시예	**EC_{50} (nM)**	실시예	**EC_{50} (nM)**	실시예	**EC_{50} (nM)**
1	6	64	2	128	1082
2	7	65	1	129	3496
3	114	66	4	130	3
4	6	67	40	131	25
5	84	68	50	132	3
6	53	69	1	133	15
7	17	70	1	134	22
8	12	71	3	135	1
9	116	72	1	136	314
10	123	73	1	137	40
11	1762	74	4	138	2
12	2	75	139	139	3
13	158	76	22	140	2146
14	3	77/78 (혼합물)	44	141	24
15	107	79	5	142	1
16	22	80	1305	143	75
17	52	81	2	144	15
18	2	82	1	145	143
19	2	83	2	146	2,000nM에서 55% 억제
20	7	84	50	147	18
21	1	85	360	148	395
22	1	86	1	149	4
23	1	87	167	150	213
24	17760	88	3	151	77
25	6	89	2	152	2,000nM에서 35% 억제
26	9	90	58	153	3
27	89	91	7	154	694
28	46	92	3	155	3
29	8	93	1	156	1
30	1001	94	6	157	1
31	3319	95	237	158	2
32	4	96	18	159	3
33	1	97	20	160	1

[1924]

실시예	EC_{50} (nM)	실시예	EC_{50} (nM)	실시예	EC_{50} (nM)
34	3	98	1	161	1
35	2	99	1	162	1
36	4	100	277	163	1
37	1	101	1	164	1
38	695	102	15	165	2
39	1	103	22	166	8
40	86	104	467	167	4
41	16	105	39	168	13
42	6	106	10	169	1
43	49	107	1	170	1
44	14	108	35	171	9
45	4328	109	10	172	454
46	133	110	18580	173	1
47	14	111	861	174	1
48	12790	112	15540	175	4016
49	20,000nM에서 44% 억제	113	2	176	1
50	1	114	21	177	68
51	3	115	20	178	4
52	2	116	623	179	1
53	146	117	340	180	1
54	804	118	60	181	5
55	14	119	1796	182	1
56	1068	120	38	183	1
57	92	121	1551	184	353
58	1	122	1	185	1
59	1	123	1	186	133
60	19	124	263	187	4
61	33	125	1	188	1
62	2	126	2	189	1
63	1	127	16	190	1

[1925]

[1926] ^{3}H-cGAMP 여과 결합 검정 (WT STING)

[1927] 화합물이 STING에 결합하는 능력은, 방사성 필터-결합 검정을 사용하여 인간 STING 수용체 막에 대해 삼중수소화 cGAMP 리간드와 경쟁하는 그의 능력에 의해 정량화된다. 결합 검정은 전장 WT STING를 과다발현하는 트리코플루시아 니 세포 막 (*T.ni*; 익스프레션 시스템즈, cat # 94-002F, www.expressionsystems.com)으로부터 수득된 STING 수용체, 및 삼중수소화 cGAMP 리간드를 사용한다.

[1928] 기본 WT STING 여과 검정 프로토콜은 하기와 같다:

[1929] 16nM [^{3}H] c-GAMP 리간드를 검정 완충제 중에 희석함으로써 제조하고, 이러한 작업 스톡 50uL을 검정 플레이트의 각 웰에 수동으로 첨가하였다. 리간드 첨가 후, 2uL의 삼중수소화 시험 화합물, DMSO 대조군 (시그마 # 276855), 또는 콜드 cGAMP 대조군을 바이오멕 FX를 사용하여 적절한 웰에 첨가하였다. 1:3 10-포인트 용량 반응 포맷을 사용하여 96-웰 플레이트 (그라이너, # 651201)에서 해밀턴 스타플러스 코어 상에서 연속 적정된 화합물을 제조하였다. 화합물 제조 후에, 2.2ug/ml 작업 농도의 STING 막 (서열식별번호: 3)을, 농축된 막을 검정 완충제 (1x PBS; 인비트로젠 # SH30028.02)로 희석하고, 수동 조직 균질화기 (휘튼, # 357546)를 사용하여 7x 다운싱함으로써 제조하였다. 이어서 148uL의 제조된 막을 96-웰 딥-웰 폴리프로필렌 플레이트 (피셔 사이언티픽, #12-566-121)의 각 웰에 수동으로 첨가하였다. 이어서, 화합물, 리간드, 및 막을 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 각 검정 플레이트의 내용물을 20mM HEPES 완충제가 구비된 톰텍 매치 III 세포 수거기 (피셔 사이언티픽, # BP299500)를 사용하여 96-웰 GF/B 필터 플레이트 (퍼킨엘머, # 6005250)를 통해 여과하였다. 이어서, 필터 플레이트를 가압 VWR 오븐을 사용하여 55℃에서 30분 동안 건조시킨 후, 울티마 골드(Ultima Gold) F 신틸레이트 30uL을 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 각 반응 웰에 대한 삼중수소 수준을 퍼킨엘머 탑카운트 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다.

[1930] 대조군에 대해 정규화한 후, 남아있는 방사능의 양을 측정함으로써 각각의 화합물 농도에 대한 퍼센트 활성을

계산하였다. 퍼센트 활성 대 로그 화합물 농도의 플롯을 4-파라미터 용량 반응 방정식을 사용하여 피팅시켜 EC_{50} 값을 계산하였다.

[1931] 최종 반응 조건은 하기와 같았다:

성분	부피 (uL)	최종 농도
STING 막	148	1.5ug/ml
^{3}H-cGAMP	50	4.0nM
저 대조군 (콜드 cGAMP)	2	10uM
시험 화합물/DMSO	2	10uM

[1932]

[1933] 시험된 화합물 농도는 1.0% 잔류 DMSO 포함 20.000, 637.00, 2.200, 0.740, 0.247, 0.082, 0.027, 0.009, 0.003, 및 0.001μM이었다.

[1934] 전장 STING (WT) 바이러스 생성

[1935] STING 바이러스를 곤충 세포 바큘로바이러스 시스템을 사용하여 생성하였다. 스포도프테라 프루기페르다 Sf21 세포 (켐프바이오, 인크.)를 항생제 무함유 Sf-900II SFM 배지 (라이프테크놀로지스 # 10902088) 중 5e5개 세포/ml로 희석하였다. 세포 현탁액을 처리된 6-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고 (웰당 2mL, 총 1e6개 세포), 적어도 30분 동안 세포가 부착되도록 하였다. 한편, 500ng의 WT STING[STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] (진와이즈 맞춤 합성)을, 10μL 셀펙틴® II 시약 (인비트로젠 # 10362100) 및 100ng 바이러스 백본 베스트백 2.0, v-cath/chiA 결실된 선형화 바큘로바이러스 DNA (익스프레션 시스템즈 # 91-002)를 함유하는 1mL Sf-900II SFM 배지와 조합함으로써 1mL 공동-형질감염 믹스를 어셈블리하였다. 형질감염 혼합물을 30분 동안 인큐베이션되도록 하였다. 인큐베이션 후, 6-웰 플레이트에서 부착된 세포로부터 배지를 온화하게 제거하고, 1mL 형질감염 혼합물을 첨가하고 (웰당 1mL), 플레이트를 가습 인큐베이터에서 27℃에서 두었다. 다음 날, 1mL Sf-900II SFM 배지 (항생제 부재)를 6-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 배지 첨가 후, 세포가 DNA [(서열식별번호: 4) 및 선형화 바이러스 백본 베스트백 2.0]와 함께 27℃에서 5-7일 동안 인큐베이션되도록 하여 P0 바이러스 스톡을 생성하였다. P1 바이러스 스톡을 생성하기 위해, P0 바이러스 상청액 0.5mL를 5μg/mL 겐타미신 (인비트로젠 #15710072)을 함유하는 Sf-900II SFM 배지 내의 50mL 비감염된 Sf21 세포 (감염 전날 하루 밤새 배가되도록 5x10^{5}개 세포/mL의 밀도로 시딩됨)에 첨가하였다. 이어서, 감염된 세포를 110rpm에서 진탕시키면서 (ATR 바이오테크 멀티트론 인포스 HT #AJ118) 27℃에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 제3일에, P1 배양물을 바이셀 XR (베크만 쿨터 라이프 사이언시스 # 383556)을 사용하여 계수하여 감염이 일어났는지 확인하였다 (세포 크기가 비감염된 세포보다 ≥3μm 더 크고 생존율이 대략 85-95%임). 배양물을 50mL 원추형 튜브 내로 수거하고, 4℃에서 10분 동안 2000xg에서 원심분리하였다. P1 바이러스 상청액을 깨끗한 50ml 원심분리 튜브 내로 붓고, 남아있는 P1 세포 펠릿을 사용하여 바큘로바이러스 감염된 곤충 세포 (BIIC)를 생성하였다. 10% 열 불활성화된 FBS, 10% DMSO (시그마 #D2650), 및 5μg/ml 겐타미신을 포함하는 Sf-900II SFM 배지를 함유하는 동결보존 배지를 제조하고, 사용 직전에 0.22μM 필터를 통해 멸균하였다. P1 세포 펠릿을 2e7개 세포/ml의 밀도로 재현탁시키고, 크리오바이알 내로 분취하였다 (바이알당 1mL). 크리오바이알을 미스터 프로스티™ 세포 동결기 내에 O/N -80℃에서 두고, 다음 날 장기간 저장을 위해 액체 질소로 옮겼다. P2 바이러스 스톡을 생성하기 위해, P1 바이러스 상청액 0.5mL를 5μg/mL 겐타미신을 함유하는 Sf-900II SFM 배지 내의 50mL 비감염된 Sf21 세포 (감염 전날 하루 밤새 배가되도록 5x10^{5}개 세포/mL의 밀도로 시딩됨)에 첨가하였다. 이들 세포를 110rpm에서 진탕시키면서 27℃에서 3일 동안 인큐베이션한 후, 4℃에서 10분 동안 2000xg에서 원심분리하여 P2 스톡을 수거하였다. P2 바이러스 상청액은 부어서 폐기하였고, P2 세포 펠릿을 사용하여 상기 기재된 동일한 프로토콜에 따라 P2 BIIC를 생성하였다. 바큘로바이러스 생성 프로토콜은 P1/P2 BIIC를 2e9 pfu/mL (2e7개 세포/mLx100 pfu/세포)의 역가로 일관되게 생산하는 것으로 검증되었다.

[1936] 전장 STING (WT) 발현

[1937] STING 막을 생성하기 위해, 해동시킨 P1/P2 BIIC를 1.0x10^{6}개 세포/mL의 밀도로 시딩된 Sf21 세포에 첨가함으로써 BIIC를 밤새 증폭시켰다. 배양물을 감염시키는 데 사용된 BIIC의 부피는 밤샘 증폭에서 MOI 10을 달성하기

위해 가정되는 2e9 pfu/ml의 BIIC 역가를 사용하여 계산하였다. 밤새 배양한 후, 세포를 바이셀 XR 상에서 계수하여 감염이 일어났는지 확인하였다 (세포 크기가 비감염된 세포보다 ≥3μm 더 크고 생존율이 대략 80-90%임). 밤샘 증폭으로부터의 감염된 Sf21 세포의 부피를 사용하여, (100pfu/감염된 Sf21 세포)에 기초하여 계산된 MOI=2.0으로 세포 배지 (5μg/mL 겐타미신을 함유하는 ESF921 SFM) 내에 $1.0x10^6$의 밀도로 시딩된 트리코플루시아 니 (*T.ni*; 익스프레션 시스템즈, cat # 94-002F, www.expressionsystems.com)의 대규모 발현을 감염시켰다. 세포가 27℃에서 48시간 동안 발현되도록 한 후, 4℃에서 10분 동안 3,400xg에서 원심분리함으로써 세포 펠릿을 수거하였다. 수거 전 *T.ni* 세포를 바이셀 XR 상에서 계수하여 감염이 일어났는지 확인하였다 (세포 크기가 비감염된 세포보다 ≥3μm 더 크고 생존율이 대략 80-90%임).

[1938] 전장 STING (WT) 막 생성

[1939] 완충제 스톡 시약:

[1940] 1) 1 M HEPES pH 7.5, 테크노바, Cat#H1035

[1941] 2) 5 M NaCl, 시그마 알드리치, Cat#S5150-1L

[1942] 3) KCl, 시그마 알드리치, Cat#319309-500ML

[1943] 4) 완전 EDTA-무함유 프로테아제 억제제 정제, 로슈 다이아그노스틱스, Cat#11873580001

[1944] 5) 벤조나제, 보편적 뉴클레아제, 피어스, Cat#88702

[1945] 용해 완충제 [25mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl2, 20mM KCl, (벤조나제 1:5000, 완전 프로테아제 억제제 tab/50mL)]를, 상기 제조된 전장 STING (WT)를 발현하는 세포의 펠릿에 5mL 용해 완충제/세포 펠릿 g으로 첨가하였다. 펠릿을 재현탁시키고, 휘튼 다운스 균질화기를 사용하여 20회 다운싱하여 세포 막을 파괴하였다. 이어서, 균질화된 용해물을 5000PSI에 가까운 압력에서 에멀시플렉스-C5 미세유동화기를 통과시켰다. 재현탁된 펠릿을 45Ti 로터 초고속 원심분리기에서 36,000rpm (100,000xg)에서 4℃에서 45분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하였다. 이어서, 펠릿을 세척 완충제 [(25mM HEPES pH 7.5, 1mM $MgCl_2$, 20mM KCl, 1M NaCl (완전 프로테아제 억제제 tab/50mL)] 중에 50mL/펠릿/원심분리 튜브의 부피로 재현탁시켰다. 이어서, 얼음 상에서 유리 균질화기를 사용하여 펠릿/세척 완충제 혼합물을 균질화시키고 (20 스트로크), 이어서 4℃에서 45분 동안 36,000rpm에서 원심분리하였다. 상청액을 제거하였다. 세척 단계를 1회 더 반복하였다. 생성된 막을 20mM HEPES pH 7.5, 500mM NaCl, 10% 글리세롤, EDTA-무함유 프로테아제 억제제 (1정제/50mL) 중에 재현탁시켰다. 브래드포드 검정 (바이오-라드 단백질 검정, Cat# 500-0006)에 의해 단백질 농도를 측정하고, SDS-PAGE에 의해 단백질 풍부화를 결정하고, 웨스턴 블롯에 의해 확인하였다. 재현탁된 막을 -80℃에서 저장하였다.

[1946] *전장 STING WT [STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8] 아미노산 서열:*

[1947] MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTLWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLLLNGVCSLAEELRHIHSRYRGSYWRTVRACLGCPLRRGALLLLS
IYFYYSLPNAVGPPFTWMLALLGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLILPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPL
DCGVPDNLSMADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQ
NNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEVTVGSLKTSAVPSTSTMSQEPELLISGMEKPLPLRTDFSGGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLFQGPHH
HHHHHH

[1948] (서열식별번호:3)

[1949] *전장 WT STING [STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] 플라스미드 서열:*

[1950] GGAACGGCTCCGCCCACTATTAATGAAATTAAAAATTCCAATTTTAAAAAACGCAGCAAGAGAAACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAAAT
GTCGTCGACATGCTGAACAACAAGATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAAATATTGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCGCGCGGCGGTATGTACAGG
AAGAGGTTTATACTAAACTGTTACATTGCAAACGTGGTTTCGTGTGCCAAGTGTGAAAACCGATGTTTAATCAAGGCTCTGACGCATTTCTACAACCACGAC
TCCAAGTGTGTGGGTGAAGTCATGCATCTTTTAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCACCAAACTGCCAAAAAATGAAAACTGTCGACAAGCTCTGTCCG
TTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTGTAATTATTGAATAATAAAACAATTATAAATGTCAAATTTGTTTTTTATTAACGATACAAACCAAACG
CAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTAATATTTAAAATCATTTTCAAATGATTCACAGTTAATTTGCG
ACAATATAATTTTATTTTCACATAAACTAGACGCCTTGTCGTCTTCTTCTTCGTATTCCTTCTCTTTTTCATTTTTCTCTTCATAAAAATTAACATAGTTAT
TATCGTATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTGTTGTCATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGTGTATAGTACCGCTGCGCATAGTTT
TTCTGTAATTTACAACAGTGCTATTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTGTTGCTTTAATTATTAAATTTATATAATCAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGT
ACAATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAGTTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCGT

TAAACAAAAACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTGTTGTTAAAAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAAACTAATATC
ACAAACTGGAAATGTCTATCAATATATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAAAATGATAACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACTGTT
TTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAAATATAGGATCCATGCCCCACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCCAGGGGTCACGGGGCCCAGA
AGGCAGCCTTGGTTCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTCCGGTACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCC
TGCAGCTGGGACTGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGGCTGAGGAGCTGCGCCACATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGCCT
GCCTGGGCTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTCCCAAATGCGGTCGGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTG
CCCTCCTGGGCCTCTCGCAGGCACTGAACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGTGAAAAAGGGAATTTCAACGTGG
CCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGATATCTGCGGCTGATCCTGCCAGAGCTCCAGGCCCGGATTCGAACTTACAATCAGCATTACAACAACCTGC
TACGGGGTGCAGTGAGCCAGCGGCTGTATATTCTCCTCCCATTGGACTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGACCCCAACATTCGCTTCCTGGATA
AACTGCCCCAGCAGACCGGTGACCGTGCTGGCATCAAGGATCGGGTTTACAGCAACAGCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCAGCGGGCGGGCACCTGTG
TCCTGGAGTACGCCACCCCCTTGCAGACTTTGTTTGCCATGTCACAATACAGTCAAGCTGGCTTTAGCCGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAAACTCTTCT
GCCGGACACTTGAGGACATCCTGGCAGATGCCCCTGAGTCTCAGAACAACTGCCGCCTCATTGCCTACCAGGAACCTGCAGATGACAGCAGCTTCTCGCTGT
CCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGGAAAAGGAAGAGGTTACTGTGGGCAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCCAGTACCTCCACGATGTCCCAAG
AGCCTGAGCTCCTCATCAGTGGAATGGAAAAGCCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCTTCGAAGCCCAGAAAATCGAAT
GGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGCTGTTCCAGGGCCCACACCACCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCACT
AACCTAGGTAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTTATTAGTACATTTATTAAGCGCTAGATTCTGTGCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTA
TTTTAATAATTCATTAAATTTATAATCTTTAGGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTAAATCCTC
AATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGTTTTTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACT
TGCCAAATCTTGTAGCAGCAATCTAGCTTTGTCGATATTCGTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAAGGTTCGACGTCGTTCAAAATATTATGCGCTTTTGTATT
TCTTTCATCACTGTCGTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACACGTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTGTTAGCTTTATTAGGCCGATT
ATCGTCGTCGTCCCAACCCTCGTCGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCCTATTAATTGTGTCGGCTAACACGTCCGCGAT
CAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTGGAATTATTTCTGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAATTCAGACAACACGTTAGA
AAGCGATGGTGCAGGCGGTGGTAACATTTCAGACGGCAAATCTACTAATGGCGGCGGTGGTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGG
GGCTGGCGGCGGAGGCGGAGGCGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGGCGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGTCGGCACCTCAACTATTGT
ACTGGTTTCGGGCGCCGTTTTTGGTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGCGATTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTCGTCTAAAGGTGC
AGCGGGTTGAGGTTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGGAGGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGG
TGGTGGCGGCGGTGCCGCCGGTATAATTTGTTCTGGTTTAGTTTGTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGCACAACGGAAGGTCG
TCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCAATATTATAATTGGAATACAAATCGTAAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTCGCTATCGTTTAC
CGTGCCGATATTTAACAACCGCTCAATGTAAGCAATTGTATTGTAAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAACAAGCCTTTTCATTT
TTACTACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGTCGTCGAGGTTTAAACGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCG
GTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGT
AAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTA
TAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGC
GTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGC
TGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTAT
GTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGA
AAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAA
GAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAG
ATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCA
GCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATA
CCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATC
CAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCG
TCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCG
ATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTG
ACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGA
ACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCC
AACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGT
TGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAA
ATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCT
ACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCT
TTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGC

CCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATT
TTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATTC
AGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA

[1951] (서열식별번호:4)

[1952] 본 개시내용의 특정 화합물을 상기 기재된 바와 같이 WT STING 시험관내 결합 검정에서 평가하였다. 하기 표는 이들 화합물에 대한 생물학적 데이터를 EC_{50} 값으로서 표로 제시한다.

[1953] 표 25: WT STING에 대한 ^{3}H-cGAMP 여과 결합 검정

실시예	**EC_{50} (nM)**	실시예	**EC_{50} (nM)**	실시예	**EC_{50} (nM)**
1	117	64	4	128	6314
2	14	65	1	129	17080
3	273	66	20	130	25
4	33	67	45	131	242
5	381	68	443	132	10
6	206	69	2	133	147
7	71	70	1	134	233
8	76	71	2	135	5
9	322	72	2	136	10310
10	421	73	4	137	319
11	4560	74	6	138	2
12	3	75	691	139	12
13	625	76	56	140	7,000nM에서 28% 억제
14	21	77/78 (혼합물)	224	141	219
15	615	79	12	142	1
16	51	80	12650	143	1452
17	299	81	23	144	93
18	8	82	2	145	2,000nM에서 47% 억제
19	9	83	9	146	2,000nM에서 18% 억제
20	24	84	1058	147	207
21	5	85	9008	148	411
22	1	86	9	149	46
23	2	87	1921	150	1035
24	20,000nM에서 39% 억제	88	109	151	1039
25	23	89	94	152	2,000nM에서 3% 억제
26	19	90	978	153	10
27	362	91	30	154	2,000nM에서 30% 억제
28	112	92	7	155	5

[1954]

실시예	EC_{50} (nM)	실시예	EC_{50} (nM)	실시예	EC_{50} (nM)
29	44	93	3	156	1
30	7520	94	131	157	1
31	9482	95	813	158	32
32	9	96	628	159	3
33	4	97	69	160	6
34	4	98	1	161	4
35	4	99	3	162	4
36	10	100	2240	163	1
37	2	101	2	164	1
38	1039	102	213	165	3
39	2	103	371	166	117
40	1365	104	8900	167	19
41	50	105	311	168	199
42	12	106	251	169	18
43	151	107	2	170	3
44	64	108	244	171	59
45	14760	109	39	172	15060
46	394	110	20,000nM에서 15% 억제	173	3
47	81	111	20,000nM에서 50% 억제	174	1
48	20,000nM에서 43% 억제	112	20,000nM에서 11% 억제	175	20,000nM에서 46% 억제
49	20,000nM에서 34% 억제	113	23	176	2
50	1	114	264	177	720
51	8	115	295	178	31
52	4	116	4241	179	1
53	713	117	2640	180	1
54	3084	118	4996	181	177
55	48	119	20,000nM에서 32% 억제	182	2
56	3127	120	698	183	3
57	398	121	20,000nM에서 43% 억제	184	2,000nM에서 29% 억제
58	1	122	1	185	1
59	2	123	2	186	756
60	67	124	3060	187	46

[1955]

실시예	EC_{50} (nM)	실시예	EC_{50} (nM)	실시예	EC_{50} (nM)
61	327	125	5	188	1
62	2	126	19	189	2
63	4	127	270	190	2

[1956]

[1957] THP1 세포 배양물 중 IFN-β 분비 (5시간)

[1958] 화합물이 THP1 세포로부터 인터페론-베타의 분비를 자극하는 능력을 인간 IFN-β 알파리사(AlphaLISA) 키트 (퍼킨 엘머, 카탈로그 번호 AL265F)를 사용하여 측정하였다. 기본 프로토콜은 하기와 같다:

[1959] 랩사이트 에코(Labcyte Echo) 550 음향 분배기를 사용하여 DMSO 중에 용해된 120nL의 화합물을 비어있는 멸균 384-웰 마이크로플레이트 (코닝(Corning), 카탈로그 번호 3712)의 웰 내로 옮겼다. 회수 배지 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 카탈로그 번호 12648-010) 중에 사전에 동결시킨 THP1 세포 (아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection), 카탈로그 번호 TIB202)를 해동시키고, 37℃ 검정 배지 (RPMI 1640 + L-글루타민 & 페놀 레드, 라이프 테크놀로지스, 카탈로그 번호 11875-085; 0.5% 열 불활성화 태아 소 혈청, 시그마 알드리치, 카탈로그 번호 F4135; 1mM 피루브산나트륨, 라이프 테크놀로지스, 카탈로그 번호 11360-070; 1x 비-필수 아미노산; 라이프 테크놀로지스, 카탈로그 번호 11140-050)로 즉시 10배 희석하였다. 베크만 쿨터 V-셀 XR 세포 계수기를 사용하여 세포 생존율 및 수를 확인하였다. 세포 현탁액을 실온에서 5분 동안 200xg에

서 원심분리하였다. 세포를 37℃ 검정 배지 중 $0.8x10^6$개/mL의 밀도로 재현탁시켰다. 후속 액체 이동은 매트릭스 전자 다중채널 피펫 또는 애질런트 브라보(Agilent Bravo) 자동화 액체 취급 플랫폼을 사용하여 수행하였다.

[1960] 40μL의 이전에 제조된 세포 현탁액을 화합물을 함유하는 플레이트의 웰 내로 분배함으로써 검정을 시작하였다. 37℃, 5% CO_2, 가습 분위기에서의 5시간 인큐베이션 후, 세포 및 화합물 플레이트를 실온에서 5분 동안 200xg에서 원심분리하였다. 각 웰로부터, 상청액 5μL을 백색 384-웰 플레이트 (퍼킨 엘머, 카탈로그 번호 6005620)의 상응하는 웰로 옮겼다. 이들 상청액-함유 웰에 5x 항-분석물 수용자 비드 10μL (알파리사 하이블록 완충제 (AlphaLISA HiBlock Buffer) 50μg/mL)를 첨가하고, 오비탈 플레이트 진탕기 상에서 진탕시키면서 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 각 웰에 5x 비오티닐화 항체 항-분석물 10μL (알파리사 하이블록 완충제 중 5nM)를 첨가하고, 오비탈 플레이트 진탕기 상에서 실온에서 60분 동안 또는 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 각 웰에 2x SA-공여자 비드 25μL (알파리사 하이블록 완충제 중 80μg/mL)를 첨가하고, 오비탈 플레이트 진탕기 상에서 진탕시키면서 암실 내 실온에서 30-45분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 플레이트를 퍼킨 엘머 엔비전 (Perkin Elmer Envision) (λ_{ex}=680nm, λ_{em}=570nm)에서 판독하였다. 각각의 화합물 농도에서의 알파리사 신호의 퍼센트 효과를 30uM cGAMP 양성 대조군 및 0.3% DMSO 음성 대조군에 기초하여 계산하였다. 퍼센트 효과 대 로그 화합물 농도의 플롯을 4-파라미터 농도 반응 방정식을 사용하여 피팅시켜 EC_{50} 값을 계산하였다. 시험 화합물을 0.3% 잔류 DMSO 포함 농도 30000, 10000, 3333, 1111, 370.4, 123.4, 41.2, 13.7, 4.6, 및 1.5nM에서 시험하였다. 대조군 화합물, cGAMP를 0.3% 잔류 DMSO 포함 농도 100000, 33333, 11111, 3704, 1235, 412, 137, 46, 및 15nM에서 시험하였다.

[1961] 본 개시내용의 화합물을 상기 기재된 바와 같이 THP1 세포 배양물 중 IFN-β 분비에 대해 평가하였다. 하기 표는 이들 화합물에 대한 생물학적 데이터를 30μM 농도에서의 2'3'-cGAMP 대비 퍼센트 활성화로서 표로 제시한다.

[1962] 표 26: THP1 세포 배양물 중 IFN-β 분비 (5시간)

실시예	**30μM에서의 2'3'-cGAMP 대비 % 효과**	실시예	**30μM에서의 2'3'-cGAMP 대비 % 효과**	실시예	**30μM에서의 2'3'-cGAMP 대비 % 효과**
1	26	64	58	128	83
2	192	65	105	129	50
3	151	66	103	130	61
4	93	67	92	131	38 (@ 3uM)
5	96	68	24	132	131
6	106	69	46	133	80
7	97	70	47	134	89
8	99	71	15	135	100
9	48	72	77	136	37
10	134	73	67	137	155
11	7	74	16	138	89
12	74	75	63	139	57
13	67	76	44	140	31 (@ 3uM)
14	77	77/78 혼합물	43	141	143
15	114	79	49	142	81
16	70	80	12	143	26 (@ 3uM)
17	38	81	120	144	8
18	62	82	158	145	59 (@ 3uM)
19	30	83	107	146	27 (@ 3uM)
20	63	84	148	147	71 (@ 3uM)
21	59	85	145	148	41 (@ 3uM)
22	48	86	131	149	70 (@ 3uM)
23	83	87	120	150	52 (@ 3uM)
24	150	88	152	151	63 (@ 3uM)
25	136	89	112	152	7 (@ 3uM)
26	129	90	125	153	137 (@ 3uM)
27	113	91	109	154	76 (@ 3uM)
28	116	92	62	155	129 (@ 3uM)
29	107	93	87	156	118 (@ 3uM)
30	103	94	100	157	63% @ 3uM
31	117	95	72	158	43
32	117	96	43	159	99

[1963]

실시예	30μM에서의 2'3'-cGAMP 대비 % 효과	실시예	30μM에서의 2'3'-cGAMP 대비 % 효과	실시예	30μM에서의 2'3'-cGAMP 대비 % 효과
33	104	97	54	160	18
34	72	98	92	161	106
35	80	99	82	162	98
36	102	100	33 (@ 3uM)	163	135
37	76	101	85	164	131
38	17	102	69	165	21
39	75	103	79	166	34
40	27	104	35	167	66
41	117	105	130	168	102
42	67	106	74	169	64
43	69	107	108	170	86
44	108	108	86	171	97
45	8	109	96	172	16 (@ 3uM)
46	60	110	6	173	127
47	62	111	45 (@ 3uM)	174	88
48	22	112	23	175	13
49	17	113	93	176	44
50	44	114	57	177	80
51	43	115	110	178	107
52	53	116	8	179	79
53	23	117	123	180	121 (@ 3uM)
54	9	118	117	181	104 (@ 3uM)
55	53	119	13	182	147 (@ 3uM)
56	30	120	45 (@ 3uM)	183	127 (@ 3uM)
57	15	121	26	184	10 (@ 3uM)
58	46	122	79	185	122 (@ 3uM)
59	18	123	105	186	56 (@ 3uM)
60	106	124	45 (@ 3uM)	187	128 (@ 3uM)
61	62	125	156	188	104 (@ 3uM)
62	106	126	91	189	111 (@ 3uM)
63	62	127	120	190	126 (@ 3uM)

[1964]

[1965] 상기 논의된 다양한 특색 및 기능 및 다른 특색 및 기능, 또는 그의 대안이 많은 다른 상이한 시스템 또는 적용으로 바람직하게 조합될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 또한, 현재는 예견할 수 없거나 또는 기대할 수 없는 다양한 이들의 대안, 변형, 변동 또는 개선이 후속적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 수 있고 또한 하기 청구범위에 포괄되는 것으로 의도된다는 것이 인지될 것이다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.

ALTMAN, MICHAEL D.

CASH, BRANDON D.

CHILDERS, MATTHEW LLOYD

CUMMING, JARED N.

DEMONG, DUANE E.

HAIDLE, ANDREW MARC

HENDERSON, TIMOTHY J.

JEWELL, JAMES P.

LARSEN, MATTHEW A.

LIM, JONGWON

LU, MIN

OTTE, RYAN D.

TROTTER, BENJAMIN WESLEY

<120> STING AGONIST COMPOUND

<130> 24578

<150> 62/809,956

<151> 2019-02-25

<150> 62/652,018

<151> 2018-04-18

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length HAQ STING

[STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8]Amino

Acid Sequence

<400> 1

Met Pro His Ser Ser Leu His Pro Ser Ile Pro Cys Pro Arg Gly His

1 5 10 15

Gly Ala Gln Lys Ala Ala Leu Val Leu Leu Ser Ala Cys Leu Val Thr

20 25 30

Leu Trp Gly Leu Gly Glu Pro Pro Glu His Thr Leu Arg Tyr Leu Val

35 40 45

Leu His Leu Ala Ser Leu Gln Leu Gly Leu Leu Leu Asn Gly Val Cys

50 55 60

Ser Leu Ala Glu Glu Leu His His Ile His Ser Arg Tyr Arg Gly Ser

65 70 75 80

Tyr Trp Arg Thr Val Arg Ala Cys Leu Gly Cys Pro Leu Arg Arg Gly
85 90 95

Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser Leu Pro Asn Ala
100 105 110
Val Gly Pro Pro Phe Thr Trp Met Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ser Gln
115 120 125
Ala Leu Asn Ile Leu Leu Gly Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Glu Ile
130 135 140
Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val Ala His Gly Leu Ala
145 150 155 160

Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln
165 170 175
Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly
180 185 190
Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val
195 200 205
Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys
210 215 220

Leu Pro Gln Gln Thr Ala Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr
225 230 235 240
Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr
245 250 255
Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser
260 265 270
Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala
275 280 285

Lys Leu Phe Cys Gln Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu
290 295 300
Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp
305 310 315 320
Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu

325 330 335

Glu Lys Glu Glu Val Thr Val Gly Ser Leu Lys Thr Ser Ala Val Pro

340 345 350

Ser Thr Ser Thr Met Ser Gln Glu Pro Glu Leu Leu Ile Ser Gly Met

355 360 365

Glu Lys Pro Leu Pro Leu Arg Thr Asp Phe Ser Gly Gly Gly Leu Asn

370 375 380

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Leu Glu

385 390 395 400

Val Leu Phe Gln Gly Pro His His His His His His His His

405 410

<210> 2

<211> 6482

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length HAQ

[STING(1-379)R71H,G230A,H232R,R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1

] Plasmid DNA Sequence

<400> 2

ggaacggctc cgcccactat taatgaaatt aaaaattcca attttaaaaa acgcagcaag 60

agaaacattt gtatgaaaga atgcgtagaa ggaaagaaaa atgtcgtcga catgctgaac 120

aacaagatta atatgcctcc gtgtataaaa aaaatattga acgatttgaa agaaaacaat 180

gtaccgcgcg gcggtatgta caggaagagg tttatactaa actgttacat tgcaaacgtg 240

gtttcgtgtg ccaagtgtga aaaccgatgt ttaatcaagg ctctgacgca tttctacaac 300

cacgactcca agtgtgtggg tgaagtcatg catcttttaa tcaaatccca agatgtgtat 360

aaaccaccaa actgccaaaa aatgaaaact gtcgacaagc tctgtccgtt tgctggcaac 420

tgcaagggtc tcaatcctat ttgtaattat tgaataataa aacaattata aatgctaaat 480

ttgtttttta ttaacgatac aaaccaaacg caacaagaac atttgtagta ttatctataa 540

ttgaaaacgc gtagttataa tcgctgaggt aatatttaaa atcattttca aatgattcac 600

agttaatttg cgacaatata attttatttt cacataaact agacgccttg tcgtcttctt 660

cttcgtattc cttctctttt tcatttttct cttcataaaa attaacatag ttattatcgt 720

atccatatat gtatctatcg tatagagtaa atttttttgtt gtcataaata tatatgtctt 780

ttttaatggg gtgtatagta ccgctgcgca tagtttttct gtaatttaca acagtgctat 840

tttctggtag ttcttcggag tgtgttgctt taattattaa atttatataa tcaatgaatt 900

tgggatcgtc ggttttgtac aatatgttgc cggcatagta cgcagcttct tctagttcaa 960

ttacaccatt ttttagcagc accggattaa cataactttc caaaatgttg tacgaaccgt 1020

taaacaaaaa cagttcacct ccctttttcta tactattgtc tgcgagcagt tgtttgttgt 1080

taaaaataac agccattgta atgagacgca caaactaata tcacaaactg gaaatgtcta 1140

tcaatatata gttgctgatc agatctgatc atggagataa ttaaaatgat aaccatctcg 1200

caaataaata agtattttac tgttttcgta acagttttgt aataaaaaaa cctataaata 1260

taggatccat gccccactcc agcctgcatc catccatccc gtgtcccagg ggtcacgggg 1320

cccagaaggc agccttggtt ctgctgagtg cctgcctggt gacccttttgg gggctaggag 1380

agccaccaga gcacactctc cggtacctgg tgctccacct agcctccctg cagctgggac 1440

tgctgttaaa cggggtctgc agcctggctg aggagctgca ccacatccac tccaggtacc 1500

ggggcagcta ctggaggact gtgcgggcct gcctgggctg ccccctccgc cgtggggccc 1560

tgttgctgct gtccatctat ttctactact ccctcccaaa tgcggtcggc ccgcccttca 1620

cttggatgct tgccctcctg ggcctctcgc aggcactgaa catcctcctg ggcctcaagg 1680

gcctggcccc agctgagatc tctgcagtgt gtgaaaaagg gaatttcaac gtggcccatg 1740

ggctggcatg gtcatattac atcggatatc tgcggctgat cctgccagag ctccaggccc 1800

ggattcgaac ttacaatcag cattacaaca acctgctacg gggtgcagtg agccagcggc 1860

tgtatattct cctcccattg gactgtgggg tgcctgataa cctgagtatg gctgacccca 1920

acattcgctt cctggataaa ctgccccagc agaccgctga ccgtgctggc atcaaggatc 1980

gggtttacag caacagcatc tatgagcttc tggagaacgg gcagcgggcg ggcacctgtg 2040

tcctggagta cgccacccccc ttgcagactt tgtttgccat gtcacaatac agtcaagctg 2100

gctttagccg ggaggatagg cttgagcagg ccaaactctt ctgccagaca cttgaggaca 2160

tcctggcaga tgcccctgag tctcagaaca actgccgcct cattgcctac caggaacctg 2220

cagatgacag cagcttctcg ctgtcccagg aggttctccg gcacctgcgg caggaggaaa 2280

aggaagaggt tactgtgggc agcttgaaga cctcagcggt gcccagtacc tccacgatgt 2340

cccaagagcc tgagctcctc atcagtggaa tggaaaagcc cctccctctc cgcacggatt 2400

tctctggcgg tggcctgaac gacatcttcg aagcccagaa aatcgaatgg catgaaggca 2460

gcctggaagt gctgttccag ggcccacacc accatcatca ccatcaccat taatgagcgg 2520

ccgcactcga gcaccaccac caccaccact aacctaggta gctgagcgca tgcaagctga 2580

tccgggttat tagtacattt attaagcgct agattctgtg cgttgttgat ttacagacaa 2640

ttgttgtacg tattttaata attcattaaa tttataatct ttagggtggt atgttagagc 2700

gaaaatcaaa tgattttcag cgtctttata tctgaattta aatattaaat cctcaataga 2760

tttgtaaaat aggtttcgat tagtttcaaa caagggttgt ttttccgaac cgatggctgg 2820

actatctaat ggattttcgc tcaacgccac aaaacttgcc aaatcttgta gcagcaatct 2880

agctttgtcg atattcgttt gtgttttgtt ttgtaataaa ggttcgacgt cgttcaaaat 2940

attatgcgct tttgtatttc tttcatcact gtcgttagtg tacaattgac tcgacgtaaa 3000

cacgttaaat agagcttgga catatttaac atcgggcgtg ttagctttat taggccgatt 3060

atcgtcgtcg tcccaaccct cgtcgttaga agttgcttcc gaagacgatt ttgccatagc 3120

cacacgacgc ctattaattg tgtcggctaa cacgtccgcg atcaaatttg tagttgagct 3180

ttttggaatt atttctgatt gcgggcgttt ttgggcgggt ttcaatctaa ctgtgcccga 3240

ttttaattca gacaacacgt tagaaagcga tggtgcaggc ggtggtaaca tttcagacgg 3300

caaatctact aatggcggcg gtggtggagc tgatgataaa tctaccatcg gtggaggcgc 3360

aggcggggct ggcggcggag gcggaggcgg aggtggtggc ggtgatgcag acggcggttt 3420

aggctcaaat gtctctttag gcaacacagt cggcacctca actattgtac tggtttcggg 3480

cgccgttttt ggtttgaccg gtctgagacg agtgcgattt ttttcgtttc taatagcttc 3540

caacaattgt tgtctgtcgt ctaaaggtgc agcgggttga ggttccgtcg gcattggtgg 3600

agcgggcggc aattcagaca tcgatggtgg tggtggtggt ggaggcgctg gaatgttagg 3660

cacgggagaa ggtggtggcg gcggtgccgc cggtataatt tgttctggtt tagtttgttc 3720

gcgcacgatt gtgggcaccg gcgcaggcgc cgctggctgc acaacggaag gtcgtctgct 3780

tcgaggcagc gcttggggtg gtggcaattc aatattataa ttggaataca aatcgtaaaa 3840

atctgctata agcattgtaa tttcgctatc gtttaccgtg ccgatattta acaaccgctc 3900

aatgtaagca attgtattgt aaagagattg tctcaagctc ggatcgatcc cgcacgccga 3960

taacaagcct tttcattttt actacagcat tgtagtggcg agacacttcg ctgtcgtcga 4020

ggtttaaacg cttcctcgct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg 4080

gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga 4140

aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg 4200

gcgtttttcc ataggctccg ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag 4260

aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc 4320

gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg 4380

ggaagcgtgg cgctttctca tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt 4440

cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc 4500
ggtaactatc gtcttgagtc caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc 4560
actggtaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg 4620
tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca 4680
gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc 4740
ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat 4800
cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt 4860

ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt 4920
tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc 4980
agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc 5040
gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata 5100
ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg 5160
gccgagcgca gaagtggtcc tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattgttgc 5220
cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct 5280

acaggcatcg tggtgtcacg ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa 5340
cgatcaaggc gagttacatg atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggt 5400
cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca 5460
ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac 5520
tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgtca 5580
atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt 5640
tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc 5700

actcgtgcac ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca 5760
aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata 5820
ctcatactct tccttttca atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc 5880
ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc 5940
cgaaaagtgc cacctgacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt 6000
acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc 6060
ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct 6120

ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga ttagggtgat 6180

ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc 6240

acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc 6300

tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa aaatgagctg 6360

atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat ttcccattcg 6420

ccattcaggc tgcgcaactg ttgggaaggg cgatcggtgc gggcctcttc gctattacgc 6480

ca 6482

<210> 3

<211> 414

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length STING WT [STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8]
Amino Acid Sequence

<400> 3

Met Pro His Ser Ser Leu His Pro Ser Ile Pro Cys Pro Arg Gly His
1 5 10 15

Gly Ala Gln Lys Ala Ala Leu Val Leu Leu Ser Ala Cys Leu Val Thr
20 25 30

Leu Trp Gly Leu Gly Glu Pro Pro Glu His Thr Leu Arg Tyr Leu Val

35 40 45

Leu His Leu Ala Ser Leu Gln Leu Gly Leu Leu Leu Asn Gly Val Cys
50 55 60

Ser Leu Ala Glu Glu Leu Arg His Ile His Ser Arg Tyr Arg Gly Ser
65 70 75 80

Tyr Trp Arg Thr Val Arg Ala Cys Leu Gly Cys Pro Leu Arg Arg Gly
85 90 95

Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser Leu Pro Asn Ala

100 105 110

Val Gly Pro Pro Phe Thr Trp Met Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ser Gln
115 120 125

Ala Leu Asn Ile Leu Leu Gly Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Glu Ile
130 135 140

Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val Ala His Gly Leu Ala
145 150 155 160
Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln

165 170 175
Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly
180 185 190
Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val
195 200 205
Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys
210 215 220
Leu Pro Gln Gln Thr Gly Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr

225 230 235 240
Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr
245 250 255
Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser
260 265 270
Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala
275 280 285
Lys Leu Phe Cys Arg Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu

290 295 300
Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp
305 310 315 320
Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu
325 330 335
Glu Lys Glu Glu Val Thr Val Gly Ser Leu Lys Thr Ser Ala Val Pro
340 345 350
Ser Thr Ser Thr Met Ser Gln Glu Pro Glu Leu Leu Ile Ser Gly Met

355 360 365
Glu Lys Pro Leu Pro Leu Arg Thr Asp Phe Ser Gly Gly Gly Leu Asn
370 375 380
Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Leu Glu

385 390 395 400

Val Leu Phe Gln Gly Pro His His His His His His His His

405 410

<210> 4

<211> 6482

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length WT STING

[STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] plasmid

sequence

<400> 4

ggaacggctc cgcccactat taatgaaatt aaaaattcca attttaaaaa acgcagcaag 60

agaaacattt gtatgaaaga atgcgtagaa ggaaagaaaa atgtcgtcga catgctgaac 120

aacaagatta atatgcctcc gtgtataaaa aaaatattga acgatttgaa agaaaacaat 180

gtaccgcgcg gcggtatgta caggaagagg tttatactaa actgttacat tgcaaacgtg 240

gtttcgtgtg ccaagtgtga aaaccgatgt ttaatcaagg ctctgacgca tttctacaac 300

cacgactcca agtgtgtggg tgaagtcatg catcttttaa tcaaatccca agatgtgtat 360

aaaccaccaa actgccaaaa aatgaaaact gtcgacaagc tctgtccgtt tgctggcaac 420

tgcaagggtc tcaatcctat ttgtaattat tgaataataa aacaattata aatgtcaaat 480

ttgtttttta ttaacgatac aaaccaaacg caacaagaac atttgtagta ttatctataa 540

ttgaaaacgc gtagttataa tcgctgaggt aatatttaaa atcattttca aatgattcac 600

agttaatttg cgacaatata attttatttt cacataaact agacgccttg tcgtcttctt 660

cttcgtattc cttctctttt tcatttttct cttcataaaa attaacatag ttattatcgt 720

atccatatat gtatctatcg tatagagtaa atttttttgtt gtcataaata tatatgtctt 780

ttttaatggg gtgtatagta ccgctgcgca tagtttttct gtaatttaca acagtgctat 840

tttctggtag ttcttcggag tgtgttgctt taattattaa atttatataa tcaatgaatt 900

tgggatcgtc ggttttgtac aatatgttgc cggcatagta cgcagcttct tctagttcaa 960

ttacaccatt ttttagcagc accggattaa cataactttc caaaatgttg tacgaaccgt 1020

taaacaaaaa cagttcacct ccctttttcta tactattgtc tgcgagcagt tgtttgttgt 1080

taaaaataac agccattgta atgagacgca caaactaata tcacaaactg gaaatgtcta 1140

tcaatatata gttgctgatc agatctgatc atggagataa ttaaaatgat aaccatctcg 1200

caaataaata agtattttac tgttttcgta acagttttgt aataaaaaaa cctataaata 1260

taggatccat gccccactcc agcctgcatc catccatccc gtgtcccagg ggtcacgggg 1320

cccagaaggc agccttggtt ctgctgagtg cctgcctggt gacccctttgg gggctaggag 1380

agccaccaga gcacactctc cggtacctgg tgctccacct agcctccctg cagctgggac 1440

tgctgttaaa cggggtctgc agcctggctg aggagctgcg ccacatccac tccaggtacc 1500

ggggcagcta ctggaggact gtgcgggcct gcctgggctg ccccctccgc cgtggggccc 1560

tgttgctgct gtccatctat ttctactact ccctcccaaa tgcggtcggc ccgcccttca 1620

cttggatgct tgccctcctg ggcctctcgc aggcactgaa catcctcctg ggcctcaagg 1680

gcctggcccc agctgagatc tctgcagtgt gtgaaaaagg gaatttcaac gtggcccatg 1740

ggctggcatg gtcatattac atcggatatc tgcggctgat cctgccagag ctccaggccc 1800

ggattcgaac ttacaatcag cattacaaca acctgctacg gggtgcagtg agccagcggc 1860

tgtatattct cctcccattg gactgtgggg tgcctgataa cctgagtatg gctgacccca 1920

acattcgctt cctggataaa ctgccccagc agaccggtga ccgtgctggc atcaaggatc 1980

gggtttacag caacagcatc tatgagcttc tggagaacgg gcagcgggcg ggcacctgtg 2040

tcctggagta cgccaccccc ttgcagactt tgtttgccat gtcacaatac agtcaagctg 2100

gctttagccg ggaggatagg cttgagcagg ccaaactctt ctgccggaca cttgaggaca 2160

tcctggcaga tgcccctgag tctcagaaca actgccgcct cattgcctac caggaacctg 2220

cagatgacag cagcttctcg ctgtcccagg aggttctccg gcacctgcgg caggaggaaa 2280

aggaagaggt tactgtgggc agcttgaaga cctcagcggt gcccagtacc tccacgatgt 2340

cccaagagcc tgagctcctc atcagtggaa tggaaaagcc cctccctctc cgcacggatt 2400

tctctggcgg tggcctgaac gacatcttcg aagcccagaa aatcgaatgg catgaaggca 2460

gcctggaagt gctgttccag ggcccacacc accatcatca ccatcaccat taatgagcgg 2520

ccgcactcga gcaccaccac caccaccact aacctaggta gctgagcgca tgcaagctga 2580

tccgggttat tagtacattt attaagcgct agattctgtg cgttgttgat ttacagacaa 2640

ttgttgtacg tattttaata attcattaaa tttataatct ttagggtggt atgttagagc 2700

gaaaatcaaa tgattttcag cgtctttata tctgaattta aatattaaat cctcaataga 2760

tttgtaaaat aggtttcgat tagtttcaaa caagggttgt ttttccgaac cgatggctgg 2820

actatctaat ggattttcgc tcaacgccac aaaacttgcc aaatcttgta gcagcaatct 2880

agctttgtcg atattcgttt gtgttttgtt ttgtaataaa ggttcgacgt cgttcaaaat 2940

attatgcgct tttgtatttc tttcatcact gtcgttagtg tacaattgac tcgacgtaaa 3000

cacgttaaat agagcttgga catatttaac atcgggcgtg ttagctttat taggccgatt 3060

atcgtcgtcg tcccaaccct cgtcgttaga agttgcttcc gaagacgatt ttgccatagc 3120

cacacgacgc ctattaattg tgtcggctaa cacgtccgcg atcaaatttg tagttgagct 3180

ttttggaatt atttctgatt gcgggcgttt ttgggcgggt ttcaatctaa ctgtgcccga 3240

ttttaattca gacaacacgt tagaaagcga tggtgcaggc ggtggtaaca tttcagacgg 3300

caaatctact aatggcggcg gtggtggagc tgatgataaa tctaccatcg gtggaggcgc 3360

aggcggggct ggcggcggag gcggaggcgg aggtggtggc ggtgatgcag acggcggttt 3420

aggctcaaat gtctctttag gcaacacagt cggcacctca actattgtac tggtttcggg 3480

cgccgttttt ggtttgaccg gtctgagacg agtgcgattt ttttcgtttc taatagcttc 3540

caacaattgt tgtctgtcgt ctaaaggtgc agcgggttga ggttccgtcg gcattggtgg 3600

agcgggcggc aattcagaca tcgatggtgg tggtggtggt ggaggcgctg gaatgttagg 3660

cacgggagaa ggtggtggcg gcggtgccgc cggtataatt tgttctggtt tagtttgttc 3720

gcgcacgatt gtgggcaccg gcgcaggcgc cgctggctgc acaacggaag gtcgtctgct 3780

tcgaggcagc gcttggggtg gtggcaattc aatattataa ttggaataca aatcgtaaaa 3840

atctgctata agcattgtaa tttcgctatc gtttaccgtg ccgatattta acaaccgctc 3900

aatgtaagca attgtattgt aaagagattg tctcaagctc ggatcgatcc cgcacgccga 3960

taacaagcct tttcattttt actacagcat tgtagtggcg agacacttcg ctgtcgtcga 4020

ggtttaaacg cttcctcgct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg 4080

gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga 4140

aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg 4200

gcgtttttcc ataggctccg ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag 4260

aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc 4320

gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg 4380

ggaagcgtgg cgctttctca tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt 4440

cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc 4500

ggtaactatc gtcttgagtc caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc 4560

actggtaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg 4620

tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca 4680

gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc 4740

ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat 4800

cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt 4860

ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt 4920

tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc 4980
agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc 5040
gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata 5100
ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg 5160
gccgagcgca gaagtggtcc tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattgttgc 5220
cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct 5280
acaggcatcg tggtgtcacg ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa 5340

cgatcaaggc gagttacatg atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggt 5400
cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca 5460
ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac 5520
tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgtca 5580
atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt 5640
tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc 5700
actcgtgcac ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca 5760

aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata 5820
ctcatactct tccttttca atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc 5880
ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc 5940
cgaaaagtgc cacctgacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt 6000
acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc 6060
ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct 6120
ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga ttagggtgat 6180

ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc 6240
acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc 6300
tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa aaatgagctg 6360
atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat ttcccattcg 6420
ccattcaggc tgcgcaactg ttgggaaggg cgatcggtgc gggcctcttc gctattacgc 6480
ca 6482