



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월15일

(11) 등록번호 10-2509720

(24) 등록일자 2023년03월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 407/12 (2006.01) *A61K 31/353* (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 407/12 (2013.01)
A61K 31/353 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7037449(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년10월28일
 심사청구일자 2022년11월24일
- (85) 번역문제출일자 2022년10월26일
- (65) 공개번호 10-2022-0151009
- (43) 공개일자 2022년11월11일
- (62) 원출원 특허 10-2017-7014811
 원출원일자(국제) 2015년10월28일
 심사청구일자 2020년10월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/057837
- (87) 국제공개번호 WO 2016/069757
 국제공개일자 2016년05월06일
- (30) 우선권주장
 62/073,573 2014년10월31일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20080009524 A1
 WO2009076141 A2
 WO2011119984 A1
 WO2015138909 A1

- (73) 특허권자
 애브비 에스.에이.알.엘.
 룩셈부르크 엘-2449 룩셈부르크 볼레바드 로얄 26
 갈라파고스 엔.브이.
 벨기에 메헬렌 비-2800, 제너럴 드 위텔란 엘11/
 에이3
- (72) 발명자
 킴 필립 알.
 미국 일리노이주 60048 리버티빌 그레이스우드 애
 비뉴 1002
 왕 쉼칭
 미국 일리노이주 60062 노쓰브룩 라크테일 로드
 1742
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장훈

전체 청구항 수 : 총 5 항

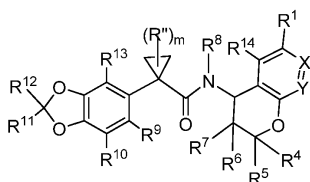
심사관 : 홍미라

(54) 발명의 명칭 치환된 크로만 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 남성 섬유증, 쇼그렌 증후군, 췌장 기능부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 및 만성 폐쇄성 기도 질환을 포함하는 CFTR에 의해 매개되고 조절되는 질환 및 상태의 치료에서 제제로서 유용한 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 (I)



상기 화학식 (I)에서,

R^1 , X, Y, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m, 및 R"는 명세서에 정의된 값 중 어느 것을 갖는다.

또한 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/436 (2013.01)

A61P 43/00 (2018.01)

C07D 491/052 (2013.01)

(72) 발명자

세를 제니아 비.

미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 엔. 알레가
니 로드 38

류 보

미국 일리노이주 60085 위키건 더블유. 터커 레인
4529

예웅 밍 시.

미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 엔. 탄귀레
이 드라이브 34422

알텐바흐 로버트 제이.

미국 일리노이주 60631 시카고 엔. 오케토 7405

보이트 에릭

미국 위스콘신주 53158 플레즌트 프레리 48쓰 애비
뉴 10615

보그단 앤드류

미국 일리노이주 60202 에방스턴 에이피티 3더블유
미시간 애비뉴 944

콰니그 존 알.

미국 일리노이주 60660 시카고 엔. 허미타지 애비
뉴 5824

그레스즐러 스티븐 엔.

미국 일리노이주 60061 버논 힐즈 에이피티 314
엔. 뮤지엄 블러바드 1175

명세서

청구범위

청구항 1

4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는, 낭성 섬유증, 췌장 기능부전, 쇼그렌 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD), 또는 만성 폐쇄성 기도 질환(COAD)의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는, 낭성 섬유증, 췌장 기능부전, 쇼그렌 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD), 또는 만성 폐쇄성 기도 질환(COAD)의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 추가적인 치료제가 CFTR 조절자 및 CFTR 증폭제(amplifier)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 추가적인 치료제가 CFTR 조절자인, 약제학적 조성물.

청구항 5

4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 하나의 증강제(potentiator), 및 하나 이상의 교정자(corrector)를 포함하는, 낭성 섬유증, 췌장 기능부전, 쇼그렌 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD), 또는 만성 폐쇄성 기도 질환(COAD)의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 CFTR에 의해 매개되고 조절된 질환 및 상태를 치료하는데 유용한 양성 섬유증 막관통 전도 조절자(CFTR) 단백질의 조절자인 치환된 크로만 화합물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 및 이의 제조를 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 양성 섬유증(CF)은, 백인 집단에서 가장 통상적인 상염색체 열성 유전 질환의 하나로서, 염색체 7에 위치한 양성 섬유증 막관통 전도 조절자(CFTR) 유전자에서 기능 돌연변이의 손실에 의해 야기된다(<http://www.cff.org/AboutCF/>; Rowe S.M et al. (2005); N Eng J Med. (352), 1992-2001). 미국 및 유럽에서 태어난 대략적으로 1:3500 및 1:3000의 영유아가 각각 CF에 걸리고, 약 75,000 건이 전세계적으로 발병되고, 약 30,000 건이 미국에서 발병된다. 대략적으로 1,000 건의 새로운 건의 CF가 매년 진단되고, 75% 초과환자가 2세까지 진단된다. CF 인구의 거의 반은 현재 18세 이상이다. CFTR 단백질[참조: Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362; Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073]은 분비 및 흡수성 상피 세포를 포함하는 다양한 세포 타입으로 발현된 cAMP/ATP-매개된 이온 채널이다. CFTR은 클로라이드 및 비카보네이트 음이온 플럭스를 세포 막을 가로질러 규제하고, 전기적 충전 및 삼투압 농도를 상피 막을 가로질러 유지한다[참조: Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727]. CFTR는 또한 다른 이온 채널 및 단백질의 활성을 규제하는데 책임이 있다[참조: Guggino, W.B. et al. (2006), Nat Revs Molecular Cell Biology 7, 426-436].

[0003] CFTR 기능의 일탈은 기도 표면 액체의 불균형을 야기하고, 점액 건조, 염증, 재발되는 박테리아 감염 및 비가역적 폐 손상을 야기하고, 이는 병에 걸린 환자에서 조기 사망을 야기한다. 호흡기 질환 이외에, CF 환자는 위장 문제 및 체장 기능부전을 앓고 있다. 양성 섬유증을 갖는 대부분의 남성(95%)이 변경된 정관에 의해 야기된 무정자증의 결과로서 불임이고; 이는 부재, 위축성, 또는 섬유증일 수 있다. 생식력은 또한 비정상 자궁경관 점액으로 인해 양성 섬유증을 갖는 여성 중에서 감소된다.

[0004] F508del 돌연변이는, CFTR에서 대략적으로 1900개의 확인된 가장 통상의 다형태로서, 소포체(ER)에서 CFTR의 결함이 있는 진행을 야기한다(<http://www.cftr2.org/index.php>). 대략적으로 90%의 CF 환자는 F508del 돌연변이의 적어도 하나의 카피를 갖는다(페닐알라닌의 위치 508 상 결실), 및 50% 내지 60%의 환자는 이러한 돌연변이에 대해 동형접합성이다. CFTR의 결함이 있는 진행은 초기 CFTR 분해를 야기하고, 막상 단백질의 감소된 트래픽킹(trafficking) 또는 부재를 야기한다. 100개가 넘는 CF 질환-원인 돌연변이가 확인된 바와 같이, 이들은 이들의 표현형 결과에 따라서 분류되고, 합성, 성숙, 규제, 전도도, 정량에 의한 감소된 수 및 안정화 분류에 의한 감소된 수가 여기에 속한다.

[0005] 현재 CF 약물 발견 노력은 CFTR을 조절하는 두 부류의 화합물의 개발에 중점을 둔다. 하나의 부류는 교정자(corrector)로서 불리며, 돌연변이된 CFTR 단백질의 폴딩 결함을 극복하여 이의 성숙을 촉진하고 더 높은 세포 표면 발현을 야기한다. 나머지 부류의 화합물은, 증강제(potentiator)로 불리며, 막 표면 상 채널 개방 개연성을 증가시켜 단백질의 결함이 있는 규제 및/또는 전도도를 극복하는 것을 돕는다.

[0006] 추가로, 적합한 단백질 폴딩을 촉진하기 위한 CFTR 단백질 돌연변이의 조절이 CF에 유리하기 때문에, CFTR에 의해 매개된 기타 질환이 존재한다. 예를 들면, 구강건조증(구강 건조) 및 건성각결막염(KCS, 안구 건조)의 증상을 야기하는 쇼그렌 증후군(SS), 자가면역 장애는 신체 전반의 수분 생성 샘의 탈규제 때문일 수 있다. 기도에서 진행성 및 비가역적 기류 제한인 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD), 또는 만성 폐쇄성 기도 질환(COAD)은, 점액 과분비 및 점액섬모 분비 장애를 포함하는 수개의 생리학적 비정상성의 결과이다. CFTR 증강제에 의한 음이온 분비 증가는 COAD에서 각막 수화를 증가시키고 점액섬모 분비 장애를 극복하여 쇼그렌 증후군을 갖는 이들 표현형 복잡성을 극복하기 위해 제시되었다[참조: Bhowmik A, et al. (2009) Vol. 103(4), 496-502; Sloane P, et al. PLOS One (2012) Vol 7(6), 239809 (1-13)].

[0007] 이에 따라, CFTR을 조절할 수 있는 신규한 화합물이 필요하다. 특히, 본 발명은 양성 섬유증의 치료를 위해 CFTR 조절자로서 작용할 수 있는 화합물을 개시한다. 본 발명은 또한 이들 화합물의 제조를 위한 방법, 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 본 발명의 화합물을 투여하여 양성 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0008]

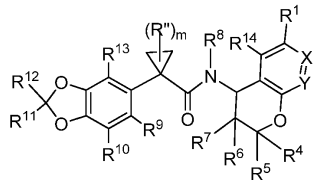
요지

[0009]

하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

[0010]

화학식 (I)



[0011]

상기 화학식 (I)에서,

[0013]

X는 CR²이고 Y는 CR³이거나;

[0014]

X는 N이고 Y는 CR³이거나;

[0015]

X는 CR²이고 Y는 N이고;

[0016]

m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0017]

R''는 상기 사이클로프로필 환 상 임의의 치환체이고, 각 발생(occurrence)에서, 각각 독립적으로 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0018]

R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, -C(O)OR^{1B}, -NR^{1A}R^{2A}, 또는 -C(O)NR^{1A}R^{2A}이고;

[0019]

R^{1A} 및 R^{2A}는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 할로알킬, G^{1A}, 또는 C₁-C₆ 알킬이고; 여기서, 상기 C₁-C₆ 할로알킬 및 상기 C₁-C₆ 알킬은 각각 임의로 -OR^{ZA}, -SR^{ZA}, -S(O)₂R^{ZA}, -C(O)R^{ZA}, -C(O)OR^{ZA}, -C(O)N(R^{ZA})₂, -N(R^{ZA})₂, -N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}, -N(R^{ZA})S(O)₂R^{ZB}, -N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}, -N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})₂, -CN, 및 G^{1A}로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나; R^{1A} 및 R^{2A}는 이들이 부착된 상기 질소 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 임의로 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, -OR^j, 및 N(R^j)₂로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환체로 치환되고; 여기서,

[0020]

R^{ZA}는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, G^{1A}, 또는 -(C₁-C₆ 알킬레닐)-G^{1A}이고;

[0021]

R^{ZB}는, 각 발생에서, 독립적으로 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, G^{1A}, 또는 -(C₁-C₆ 알킬레닐)-G^{1A}이고;

[0022]

R^{1B}는 수소, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0023]

R³ 및 R¹⁴는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OH, 또는 -O-(C₁-C₆ 알킬)이고;

[0024]

R⁴는 수소, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0025]

R⁵는 수소, -C(O)Rⁱ, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆ 알킬), -C(O)N(R^h)₂, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 G^{2A}이고; 여기서, 상기 C₁-C₆ 할로알킬 및 상기 C₁-C₆ 알킬은 각각 임의로 -OR^h, -OC(O)N(R^h)₂, -C(O)R^h, -C(O)OR^h,

$-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, 및 G^{2A} 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나;

[0026] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;

[0027] G^{2A} 는, 각 발생에서, 독립적으로 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환되고;

[0028] R^p 및 R^q 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, $-CN$, 옥소, NO_2 , $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0029] R^h 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0030] R^i 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0031] R^6 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0032] R^7 은 수소, 할로젠, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- G^{3A} 이고;

[0033] R^8 은 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0034] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^j$, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0035] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, 또는 할로젠이고;

[0036] G^{1A} , G^{3A} , 및 G^A 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^s 그룹으로 치환되고; 여기서,

[0037] R^s 은, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, $-CN$, 옥소, NO_2 , $-OR^j$, $-OC(O)R^k$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-S(O)_2R^j$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- OR^j , $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)-

$OC(O)R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-OC(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-SR^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-S(O)_2R^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-C(O)R^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-C(O)OR^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)C(O)R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-CN$ 이고;

[0038] R^j 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0039] R^k 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0040] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 전형적으로 낭성 섬유증 막관통 전도 조절자 활성화에 관련된 상태 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 치료학적 용법의 일부로서 본 발명의 방법에 따라서 투여될 수 있다. 특정한 측면에서, 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 추가적으로 하나 이상의 치료학적 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 보다 구체적인 측면에서, 추가로 치료학적 활성 성분은 낭성 섬유증의 치료를 위한 제제이다.

[0041] 또한, 약제학적 조성물로 유용한 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 본원에 기재된 치료 방법은 제조되고 사용될 때 약제학적으로 허용된다.

[0042] 본 발명의 또한 또다른 측면은 더 높은 세포 표면 발현을 야기하는 이의 성숙을 촉진하기 위해 돌연변이된 CFTR 단백질(들)의 폴딩 결함을 교정하는 방법에 관한 것이다. 방법은 포유동물에서 낭성 섬유증 막관통 전도 조절자 활성화에 관련된 상태 및 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 보다 특히, 방법은 낭성 섬유증, 쇼그렌 증후군, 췌장 기능부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 또는 만성 폐쇄성 기도 질환에 관련된 상태 및 장애를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 이에 따라, 본 발명의 화합물 및 조성물은 낭성 섬유증 막관통 전도 조절자 조절된 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제로서 유용하다.

[0043] 화합물, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 조성물, 화합물의 제조 방법, 및 화합물을 투여하여 상태 및 장애를 치료 또는 예방하는 방법은 추가로 본원에 기재된다.

[0044] 특정한 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 낭성 섬유증의 치료에서 사용하기 위해 제공된다. 특정한 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 I, II, III, IV, V, 및/또는 VI 부류 돌연변이에 의해 야기되는 낭성 섬유증의 치료에서 사용하기 위해 제공된다.

[0045] 본 발명은 또한 의약에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 적합한 약제학적 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정한 측면에서, 약제학적 조성물은 낭성 섬유증의 치료에서 사용하기 위한 것이다.

[0046] 대안적인 실시형태에서, 본 발명의 특정 화합물은 교정자 활성을 갖는다.

[0047] 또다른 구체적인 측면에서, 본 발명의 특정 화합물은 CYP3A4 발현에 낮은 효과를 나타내는 것 이외에 개선된 효능을 갖고, 이는 낮은 약물-약물 상호작용 잠재력을 제시하고, 이에 따라 다중 치료법하의 환자를 위해 유리할 수 있다.

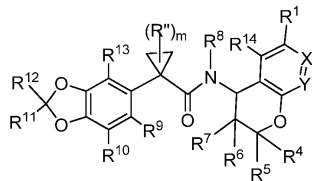
[0048] 본 발명의 이러한 및 다른 목적은 하기 단락에 기재된다. 이러한 목적은 본 발명의 범위를 협소하게 하는 것으로 여겨서는 안된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 발명의 상세한 설명

[0050] 화학식 (I)의 화합물이 본원에 기재된다.

[0051] 화학식 (I)



[0052]

[0053] 상기 화학식 (I)에서,

[0054] R^1 , X, Y, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m, 및 R"는 상기 본 발명의 요지에서 및 하기 상세한 설명에서 정의된다. 추가로, 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 이러한 화합물 및 조성물을 사용하여 상태 및 장애를 치료하기 위한 방법이 또한 포함된다.

[0055] 본원에 포함된 화합물은 임의의 치환체에서 또는 이의 화학식에서 한번 이상 발생하는 하나 이상의 변수(들)을 포함할 수 있다. 각 발생에서 변수의 정의는 다른 발생의 정의와 독립적이다. 추가로, 치환체의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 야기하는 경우에만 허용가능하다. 안정한 화합물은 반응 혼합물로부터 분리될 수 있는 화합물이다.

[0056] 정의

[0057] 본 명세서 및 의도된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a," "an," 및 "the")는 복수의 언급을 문맥에 명백하게 달리 지시하지 않는 한 포함한다는 것을 주의한다. 따라서, 예를 들면, "화합물"에 대한 언급은 단일 화합물을 뿐만 아니라 동일하거나 상이한 화합물 중 하나 이상을 포함하고, "임의로 약제학적으로 허용되는 담체"에 대한 언급은 단일 임의의 약제학적으로 허용되는 담체 뿐만 아니라 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 등을 언급한다.

[0058] 명세서 및 청구된 청구범위에 사용된, 반대로 명시되지 않는 경우, 하기 용어는 지시된 의미를 갖는다:

[0059] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소를 포함하고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄를 의미한다. 용어 " C_2 - C_6 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알케닐 그룹을 의미한다. C_2 - C_6 알케닐의 비제한적인 예는 부타-1,3-디에닐, 에테닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 3-부테닐, 4-펜테닐, 및 5-헥세닐을 포함한다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 포화된, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 의미한다. 수개의 경우에서, 알킬 모이어티에서 탄소 원자의 수는 접두사 " C_x - C_y "로 지시되고, 여기서, x는 치환체에서 탄소 원자의 최소 수이고, y는 최대 수이다. 따라서, 예를 들면, " C_1 - C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 치환체를 의미하고, " C_1 - C_3 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 치환체를 언급한다. C_1 - C_6 알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1-에틸프로필, 및 1,2,2-트리메틸프로필을 포함한다.

[0061] 용어 "알킬렌" 또는 "알킬레닐"은 직쇄형 또는 분지형, 포화된 탄화수소쇄로부터 유도된 이가 라디칼을 의미하고, 예를 들면, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (C_1 - C_6 알킬레닐) 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 또는 1 내지 3개의 탄소 원자 (C_1 - C_3 알킬레닐) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (C_2 - C_6 알킬레닐)이다. C_1 - C_6 알킬레닐의 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C((CH_3)_2)-CH_2CH_2CH_2-$, $-C((CH_3)_2)-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 를 포함한다.

[0062] 본원에 사용된 용어 " C_2 - C_6 알킬닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄형 또는 분지형쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. C_2 - C_6 알킬닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아세틸레닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-펜티닐, 및 1-부티닐을 포함한다.

- [0063] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 페닐 또는 바이사이클릭 아릴을 의미한다. 바이사이클릭 아릴은 나프틸, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 페닐, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 페닐이다. 아릴 그룹의 비제한적인 예는 디하이드로인덴일, 인덴일, 나프틸, 디하이드로나프탈레닐, 및 테트라하이드로나프탈레닐을 포함한다. 페닐 및 바이사이클릭 아릴(예시적인 환을 포함함)은 달리 지시되지 않는 한 임의로 치환된다. 페닐 및 바이사이클릭 아릴은 모 분자 모이어티에 바이사이클릭 환 시스템 내에 포함된 임의의 탄소 원자를 통해 부착된다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭 사이클로알킬 또는 바이사이클릭 사이클로알킬인 라디칼을 언급한다. 모노사이클릭 사이클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자, 0개의 헤테로원자 및 0개의 이중 결합을 포함하는 카보사이클릭 환 시스템이다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 바이사이클릭 사이클로알킬은 모노사이클릭 사이클로알킬 환에 융합된 모노사이클릭 사이클로알킬이다. 모노사이클릭 및 바이사이클릭 사이클로알킬 그룹은 추가로 1 또는 2개의 알킬렌 브릿지를 포함할 수 있고, 각각 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소 원자 길이로 이루어지고, 각 브릿지는 환 시스템의 2개의 비-인접 탄소 원자를 링크한다. 브릿징된 환 시스템의 비제한적인 예는 바이사이클로[3.1.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[3.2.2]노닐, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 바이사이클로[4.2.1]노닐, 트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐 (옥타하이드로-2,5-메타노헵탈렌 또는 노르아다만틸), 및 트리사이클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸 (아다만틸)을 포함한다. 예시적인 환을 포함하는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 사이클로알킬은, 달리 지시되지 않는 한 임의로 치환된다. 모노사이클릭 사이클로알킬 및 바이사이클릭 사이클로알킬은 모 분자 모이어티에 환 시스템에 포함된 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 부착된다.
- [0065] 본원에 사용된 용어 "C₃-C₆ 사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 의미하고, 이들 각각은 달리 지시되지 않는 한 임의로 치환된다.
- [0066] 본원에 사용된 용어 "사이클로알케닐"은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄화수소 환 라디칼을 언급한다. 모노사이클릭 사이클로알케닐은 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는다. 4-원 환 시스템은 1개의 이중 결합을 갖고, 5- 또는 6-원 환 시스템은 1 또는 2개의 이중 결합을 갖고, 7- 또는 8-원 환 시스템은 1, 2, 또는 3개의 이중 결합을 갖는다. 모노사이클릭 사이클로알케닐 그룹의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥테닐, 및 사이클로옥테닐을 포함한다. 바이사이클릭 사이클로알케닐은 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹에 융합된 모노사이클릭 사이클로알케닐, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐 그룹에 융합된 모노사이클릭 사이클로알케닐이다. 모노사이클릭 및 바이사이클릭 사이클로알케닐 환은 1 또는 2개의 알킬렌 브릿지를 포함할 수 있고, 각각 1, 2, 또는 3개의 탄소 원자로 이루어지고, 각각 환 시스템의 2개의 비-인접 탄소 원자를 링크한다. 바이사이클릭 사이클로알케닐 그룹의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 4,5,6,7-테트라하이드로-3aH-인텐, 옥타하이드로나프탈레닐, 및 1,6-디하이드로-헵탈렌을 포함한다. 예시적인 환을 포함하는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 사이클로알케닐은 달리 지시되지 않는 한 임의로 치환된다. 모노사이클릭 사이클로알케닐 및 바이사이클릭 사이클로알케닐은 모 분자 모이어티에 환 시스템에 포함된 임의의 치환가능한 원자를 통해 부착된다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 Cl, Br, I, 및 F를 의미한다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 알킬 그룹을 의미하고, 여기서, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 수소 원자는 할로젠으로 대체된다. 용어 "C₁-C₆ 할로알킬"은 본원에 정의된 C₁-C₆ 알킬 그룹을 의미하고, 여기서, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 수소 원자는 할로젠으로 대체된다. 용어 "C₁-C₃ 할로알킬"은 본원에 정의된 C₁-C₃ 알킬 그룹을 의미하고, 여기서, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 수소 원자는 할로젠으로 대체된다. C₁-C₆ 할로알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 2-클로로-3-플루오로펜틸, 트리플루오로부틸, 및 트리플루오로프로필을 포함한다.
- [0069] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭 헤테로사이클 및 바이사이클릭 헤테로사이클의 라디칼을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로사이클은 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 카보사이클릭 환이고, 여기서, 적어도 하나의 탄소 원자는 O, N, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자로 대체된다. 3- 또는 4-원 환은 0 또는 1개의 이중 결합, 및 O, N, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1

개의 헤테로원자를 포함한다. 5-원 환은 0 또는 1개의 이중 결합 및 0, N, 및 S로 이루어진 그룹으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다. 5-원 헤테로사이클릭 환의 예는 환에서 다음을 포함하는 것을 포함한다: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S 및 1 N; 1 S, 및 2 N; 1 O 및 1 N; 또는 1 O 및 2 N. 5-원 헤테로사이클릭 그룹의 비제한적 예는 1,3-디옥솔라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 디하이드로티에닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리닐, 이속사졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 티아졸리닐, 및 티아졸리디닐을 포함한다. 6-원 환은 0, 1, 또는 2개의 이중 결합 및 0, N, 및 S로 이루어진 그룹으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다. 6-원 헤테로사이클릭 환의 예는 환에서 다음을 포함하는 것을 포함한다: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O, 및 1 N; 1 S 및 1 N; 1 S 및 2 N; 1 S 및 1 O; 1 S 및 2 O; 1 O 및 1 N; 및 1 O 및 2 N. 6-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 디옥사닐, 1,4-디티아닐, 헥사하이드로피리미딘, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 및 트리티아닐을 포함한다. 7- 및 8-원 환은 0, 1, 2, 또는 3개의 이중 결합 및 0, N, 및 S로 이루어진 그룹으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다. 모노사이클릭 헤테로사이클의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 옥세타닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 티오피라닐, 및 트리티아닐을 포함한다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 페닐 그룹에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클이다. 바이사이클릭 헤테로사이클의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 2,3-디하이드로벤조티에닐, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일, 2,3,4,6-테트라하이드로-1H-피리도[1,2-a]피라진-2-일, 헥사하이드로피라노[3,4-b][1,4]옥사진-1(5H)-일을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로사이클 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 추가로 1 또는 2개의 알킬렌 브릿지를 포함할 수 있고, 각각 4개 이하의 탄소 원자로 이루어지고, 각각 환 시스템의 2개의 비-인접 원자를 링크한다. 이러한 브릿징된 헤테로사이클의 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 아자바이사이클로[2.2.1]헵틸(2-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일을 포함함), 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-8-일, 옥타하이드로-2,5-에폭시펜탈렌, 헥사하이드로-2H-2,5-메타노사이클로펜타[b]푸란, 헥사하이드로-1H-1,4-메타노사이클로펜타[c]푸란, 아자-아다만탄(1-아자트리사이클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸), 및 옥사-아다만탄(2-옥사트리사이클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸)을 포함한다. 예시적인 환을 포함하는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은, 달리 지시되지 않는 한 임의로 치환된다. 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 모분자 모이어티에 환 시스템에 포함된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 연결된다. 질소 및 황 헤테로원자는 헤테로사이클 환에서 임의로 산화될 수 있고(예를 들면, 1,1-디옥시도테트라하이드로티에닐, 1,1-디옥시도-1,2-티아졸리디닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐)) 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "4 내지 6원 헤테로사이클" 또는 "4 내지 6원 헤테로사이클릭"은 상기 정의된 4, 5, 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 의미한다. 4 내지 6원 헤테로사이클의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐, 및 모르폴리닐을 포함한다. 예시적인 환을 포함하는 4 내지 6원 헤테로사이클은 달리 나타내지 않는 한 임의로 치환된다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "5 내지 6원 헤테로사이클" 또는 "5 내지 6원 헤테로사이클릭"은 상기 정의된 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클을 의미한다. 5 내지 6원 헤테로사이클의 예는 1,3-디옥솔라닐, 피롤리디닐, 1,2-티아졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐, 및 모르폴리닐을 포함한다. 예시적인 환을 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클은 달리 나타내지 않는 한 임의로 치환된다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 모노사이클릭 헤테로아릴 및 바이사이클릭 헤테로아릴을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 5- 또는 6-원 환이다. 5-원 환은 2개의 이중 결합을 포함한다. 5원 환은 0 또는 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자; 또는 1, 2, 3, 또는 4개의 질소 원자 및 임의로 1개의 산소 또는 1개의 황 원자를 포함할 수 있다. 6-원 환은 3개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자를 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 푸라닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사

디아졸릴, 1,3-옥사졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 1,3-티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 및 트리아지닐을 포함한다. 바이사이클릭 헤테로아릴은 페닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사디아졸릴, 프탈라지닐, 2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-일, 6,7-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일, 6,7-디하이드로-1,3-벤조티아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 피리도이미다졸릴, 퀴놀리닐, 2,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일, 티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일, 티아졸로[5,4-d]피리미딘-2-일, 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-5-일을 포함한다. 예시적인 환을 포함하는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로아릴은, 달리 지시되지 않는 한 임의로 치환된다. 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로아릴은 모 분자 모이어티에 환 시스템에 포함된 임의의 치환가능한 탄소 원자 또는 임의의 치환가능한 질소 원자를 통해 연결된다. 헤테로아릴 환에서 질소 원자는 임의로 산화될 수 있고, 임의로 4급화될 수 있다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "5 내지 6원 헤테로아릴"은 상기한 5- 또는 6-원 모노사이클릭 헤테로아릴을 의미한다. 5 내지 6원 헤테로아릴의 예는 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3-티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐을 포함한다. 예시적인 환을 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴은, 달리 나타내지 않는 한 임의로 치환된다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 및 황을 의미한다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 =O 그룹을 의미한다.

[0076] 용어 "방사선표지"는 원자 중 적어도 하나가 방사성 원자 또는 방사성 이소토프인 본 발명의 화합물을 언급하고, 여기서, 방사성 원자 또는 이소토프는 자발적으로 감마선 또는 활발한 입자, 예를 들면 알파 입자 또는 베타 입자, 또는 포지트론(positrons)을 방출한다. 이러한 방사성 원자의 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, ^3H (삼중수소), ^{14}C , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I , 및 ^{125}I 를 포함한다.

[0077] 모이어티가 "치환된" 것으로 기재된 경우, 비-수소 라디칼은 모이어티의 임의의 치환가능한 원자의 수소 라디칼 대신에 존재한다. 따라서, 예를 들면, 치환된 헤테로사이클 모이어티는 헤테로사이클 모이어티이고, 여기서, 적어도 하나의 비-수소 라디칼은 헤테로사이클 상 수소 라디칼 대신에 존재한다. 모이어티 상 하나 초과치환이 존재하는 경우, 각 비-수소 라디칼은 동일하거나 또는 상이할 수 있다(달리 지시되지 않는 한)는 것을 인식하여야 한다.

[0078] 모이어티가 "임의로 치환된" 것으로 기재된 경우, 모이어티는 (1) 치환되지 않거나 (2) 치환될 수 있다. 모이어티가 특정한 수 이하의 비-수소 라디칼로 임의로 치환된 것으로 기재된 경우, 모이어티는 (1) 치환되지 않거나; (2) 비-수소 라디칼의 특정한 수 이하로 또는 모이어티의 치환가능한 위치 최대 수 이하로, 그 중 더 작은 수로 치환될 것이다. 따라서, 예를 들면, 모이어티가 3개 이하의 비-수소 라디칼로 임의로 치환된 헤테로아릴로서 기재된 경우, 이어서, 3개 미만의 치환가능한 위치를 갖는 임의의 헤테로아릴은 단지 헤테로아릴이 갖는 치환가능한 위치만큼 다수 이하의 비-수소 라디칼로 임의로 치환될 것이다. 예시를 위해, 테트라졸릴(단지 1개의 치환가능한 위치를 갖는)은 1개 이하의 비-수소 라디칼로 임의로 치환될 것이다. 추가로 예시하기 위해, 아미노 질소가 2개 이하의 비-수소 라디칼로 임의로 치환된 것으로 기재되는 경우, 이어서, 일차 아미노 질소는 2개 이하의 비-수소 라디칼로 임의로 치환될 것이고, 반면 2차 아미노 질소는 단지 1개 이하의 비-수소 라디칼로 임의로 치환될 것이다.

[0079] 달리 지시되지 않는 한, 용어 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬은 추가로 치환되지 않는다.

[0080] 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)", 및 "치료(treatment)"는 질환 및/또는 이의 수반되는 증상을 완화 또는 철폐하는 방법을 언급한다.

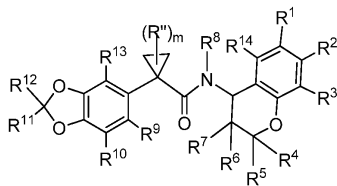
[0081] 용어 "예방하다(prevent)", "예방하는(preventing)", 및 "예방(prevention)"은 질환 및/또는 이의 수반되는 증상의 개시를 예방하거나 대상자가 질환을 걸리는 것을 막는 방법을 언급한다. 본원에 사용된 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 또한 질환 및/또는 이의 수반되는 증상의 개시를 지연시키고 대상자가 질환에 걸릴 위험을

감소시킴을 포함한다.

- [0082] 구절 "치료학적 유효량"은 특정 대상자 또는 대상자 집단에서 치료를 위해 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 투여되는 경우 치료될 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 어느 정도 범위까지 완화시키거나 이의 발병을 예방하는데 충분한 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 양을 의미한다. 예를 들면 사람 또는 다른 동물에서, 치료학적 유효량은 실험실 또는 임상 현장에서 실험적으로 결정할 수 있거나, 치료될 특정 질환 및 대상자를 위한 미국 식약청의 가이드라인 또는 등가의 해외기관에 의해 요구되는 양일 수 있다.
- [0083] 용어 "대상자"는 동물, 예를 들면, 포유동물을 언급하기 위해 본원에 정의되고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 영장류(예를 들면, 사람), 소, 양, 염소, 돼지, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 대상자는 사람이다.
- [0084] 용어 '하나 이상'은 1 내지 4를 언급한다. 하나의 실시형태에서 이는 1 내지 3을 언급한다. 또다른 실시형태에서 이는 1 내지 3을 언급한다. 추가의 실시형태에서, 이는 1 내지 2를 언급한다. 또한 다른 실시형태에서, 2를 언급한다. 또한 다른 추가 실시형태에서, 이는 1을 언급한다.
- [0085] 본원에 사용된 "I부류 돌연변이(들)"는 단백질 합성을 방해하는 돌연변이를 언급한다. 이는 mRNA에서 번역 완료(정지 코돈)의 조기 시그널의 도입을 야기한다. 절두된 CFTR 단백질은 불안정하고, 신속하게 분해되고, 그래서, 순수 효과는 첨단 막에서 단백질이 존재하지 않는다는 것이다. 특히, I부류 돌연변이(들)는 p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T), 또는 c.579+1G>T (711+1G>T) 돌연변이를 언급한다. 보다 특히, I부류 돌연변이(들)는 G542X; 또는 W1282X 돌연변이를 언급한다.
- [0086] 본원에 사용된 "II부류 돌연변이(들)"는 단백질 성숙에 영향을 주는 돌연변이를 언급한다. 이는 첨단 막 상 관능 위치에 올바르게 폴딩 및/또는 트래픽킹될 수 없는 CFTR 단백질의 생성을 야기한다. 특히, II부류 돌연변이(들)는 p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, 또는 p.Asn1303Lys (N1303K) 돌연변이를 언급한다. 보다 특히, II부류 돌연변이(들)는 F508del 또는 N1303K 돌연변이를 언급한다.
- [0087] 본원에 사용된 "III부류 돌연변이(들)"는 CFTR 채널의 규제를 변경하는 돌연변이를 언급한다. 돌연변이된 CFTR 단백질은 적합하게 혈장 막에 트래픽킹 및 국소화되지만, 활성화될 수 없거나, 클로라이드 채널로서 기능할 수 없다. 특히, III부류 돌연변이(들)는 p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N 돌연변이를 언급한다. 보다 특히, III부류 돌연변이(들)는 G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, 또는 S549N 돌연변이를 언급한다.
- [0088] 본원에 사용된 "IV부류 돌연변이(들)"는 클로라이드 전도도에 영향을 미치는 돌연변이를 언급한다. CFTR 단백질은 올바르게 세포 막에 트래픽킹되지만, 감소된 클로라이드 흐름 또는 "게이팅 결함"(대부분은 막-스패닝 도메인 내에 위치한 미스센스 돌연변이이다)을 생성한다. 특히, IV부류 돌연변이(들)는 p.Arg117His (R117H), R347P, 또는 p.Arg334Trp (R334W) 돌연변이를 언급한다.
- [0089] 본원에 사용된 "V부류 돌연변이(들)"는 첨단 막에서 정상 기능 CFTR의 수준을 감소시키거나 "전도도 결함"(예를 들면 부분적으로 이상 스플라이싱 돌연변이 또는 비효율적 트래픽킹 미스센스 돌연변이)을 야기하는 돌연변이를 언급한다. 특히, V부류 돌연변이(들)는 c.1210-12T[5] (5T 대립형질), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T) 돌연변이를 언급한다.
- [0090] 본원에 사용된 "VI부류 돌연변이(들)"는 존재하는 CFTR의 안정성을 감소시키거나 다른 채널의 규제에 영향을 미쳐서 CFTR 단백질의 내재하는 불안정성을 야기하는 돌연변이를 언급한다. 사실상, 기능적일지라도, CFTR 단백질이 세포 표면에서 불안정하고 세포 기전에 의해 신속하게 제거되고 분해된다. 특히, VI부류 돌연변이(들)는 구조된 F508del, 120del123, N287Y, 4326del11TC, 또는 4279insA 돌연변이를 언급한다. 보다 특히, VI부류 돌연변이(들)는 구조된 F508del 돌연변이를 언급한다.
- [0091] 화합물
- [0092] 본 발명의 화합물은 상기한 화학식 (I)을 갖는다.
- [0093] 변수 그룹의 특정 값을 다음과 같다. 이러한 값은 적합한 경우 상기 또는 하기에 정의된 나머지 값, 정의, 청구범위 또는 실시형태 중 어느 것을 사용할 수 있다.
- [0094] 화학식 (I)의 특정한 실시형태에서, X는 CR²이고 Y는 CR³이다. 따라서, 화학식 (I-a)의 화합물 또는 약제학적으로

로 허용되는 이의 염이 본원에 포함된다.

화학식 (I-a)

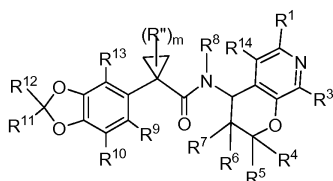


상기 화학식 (I-a)에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, m$, 및 R'' 는, 요지 및 하기 실시형태에 정의된 바와 같다.

화학식 (I)의 특정한 실시형태에서, X는 N이고 Y는 CR³이다. 따라서, 화학식 (I-b)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 본원에 포함된다.

화학식 (I-b)

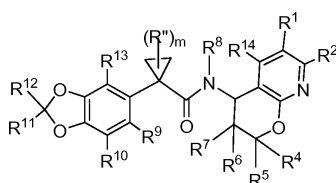


상기 화학식 (I-b)에서,

$$R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, m, \text{ 및 } R'' \text{는, 요지 및 하기 실시형태에 정의된 바와 같다.}$$

화학식 (I)의 특정한 실시형태에서, X는 CR²이고 Y는 N이다. 따라서, 화학식 (I-c)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 본원에 포함된다.

화학식 (I-c)



상기 화학식 (I-c)에서,

$R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, m$, 및 R'' 는, 요지 및 하기 실시형태에 정의된 바와 같다.

특정한 실시형태에서, m 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

특정한 실시형태에서, m 은 0이다.

특정한 실시형태에서, m 은 2이다.

특정한 실시형태에서, R"는, 존재하는 경우, 할로겐이다. 일부 이러한 실시형태에서, R"는 F이다.

특정한 실시형태에서, R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, -C(O)OR^{1B}, -NR^{1A}R^{2A}, 또는 -C(O)NR^{1A}R^{2A}이다.

- [0114] 특정한 실시형태에서, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0115] 특정한 실시형태에서, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0116] 특정한 실시형태에서, R^1 은 수소, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0117] 특정한 실시형태에서, R^1 은 수소, CH_3 , 또는 $-OCH_3$ 이다.
- [0118] 특정한 실시형태에서, R^1 은 수소이다.
- [0119] 특정한 실시형태에서, R^1 은 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^1 은 F 또는 Cl이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^1 은 F이다.
- [0120] 특정한 실시형태에서, R^1 은 $-OR^{1A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1A} 는 CH_3 이다.
- [0121] 특정한 실시형태에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^1 은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^1 은 CH_3 이다.
- [0122] 특정한 실시형태에서, R^1 은 $-C(O)OR^{1B}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1B} 는 수소 또는 CH_3 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1B} 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1B} 는 CH_3 이다.
- [0123] 특정한 실시형태에서, R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1A} 는 수소, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 $-OR^{ZA}$, $-C(O)OH$, 및 G^{1A} 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 치환체로 치환되고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^S 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^S 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A} 는 치환되지 않은 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0124] 특정한 실시형태에서, R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로젠은 Br, F 또는 Cl이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0125] 특정한 실시형태에서, R^2 는 수소, 할로젠, 또는 $-OR^{1A}$ 이고, 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로젠은 F 또는 Cl이다.
- [0126] 특정한 실시형태에서, R^2 는 수소, F, CF_3 , CH_3 , $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, 또는 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 이다.

- [0127] 특정한 실시형태에서, R^2 는 수소이다.
- [0128] 특정한 실시형태에서, R^2 는 할로겐이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로겐은 F, Cl, 또는 Br이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로겐은 F 또는 Cl이다.
- [0129] 특정한 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 할로알킬이다. 특정한 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^2 는 CF_3 이다.
- [0130] 특정한 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^2 는 CH_3 이다.
- [0131] 특정한 실시형태에서, R^2 는 $-OR^{1A}$ 이다.
- [0132] 특정한 실시형태에서, R^2 는 $-OR^{1A}$ 이고, 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 $-OR^{ZA}$, $-C(O)OH$, 및 G^{1A} 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 치환체로 치환된다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^S 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^S 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 할로겐, 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A} 는 치환되지 않은 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0133] 특정한 실시형태에서 R^2 는 $-OR^{1A}$ 이고, 여기서, R^{1A} 는 $-CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OCH_3$ 으로 치환된다.
- [0134] 특정한 실시형태에서, R^3 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OH$, 또는 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬이다.
- [0135] 특정한 실시형태에서, R^3 은 수소 또는 할로겐이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로겐은 F 또는 Cl이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로겐은 F이다.
- [0136] 특정한 실시형태에서, R^3 은 수소이다.
- [0137] 특정한 실시형태에서, R^3 은 할로겐이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로겐은 F 또는 Cl이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로겐은 F이다.
- [0138] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^5 는 수소, $-C(O)R^i$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(R^h)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이다.
- [0139] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐 또는 피리디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 모노사이클릭 사이클로알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로프

로필 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 티아졸릴 또는 피리디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 피리디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 아제티디닐 또는 테트라하이드로푸라닐이다.

[0140] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0141] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이고; R^5 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이다.

[0142] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0143] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소이고; R^5 는 수소이다.

[0144] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^5 는 G^{2A} 이다.

[0145] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^5 는 G^{2A} 이다.

[0146] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소이고, R^5 는 G^{2A} 이다.

[0147] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 의 예는 페닐, 모노사이클릭 사이클로알킬(예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 또는 사이클로헥실), 4 내지 6원 헤테로사이클(예를 들면, 아제티디닐 또는 테트라하이드로푸라닐), 또는 5 내지 6원 헤테로아릴(예를 들면, 티아졸릴 또는 피리디닐)을 포함한다.

[0148] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 의 예는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬(예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로헥실), 4 내지 6원 헤테로사이클(예를 들면, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐), 또는 5 내지 6원 헤테로아릴(예를 들면, 피리디닐)을 포함한다.

[0149] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 티아졸릴, 또는 피리디닐이다.

[0150] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 또는 피리디닐이다.

[0151] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐이다.

[0152] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 모노사이클릭 사이클로알킬이다.

[0153] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 C_3-C_6 사이클로알킬이다.

[0154] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다.

[0155] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0156] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다.

[0157] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이다.

[0158] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다.

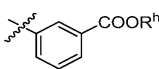
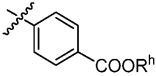
- [0159] 각각의 G^{2A} 는, 특정한 예를 포함하여, 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된다.
- [0160] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는, 특정한 예를 포함하여, 치환되지 않는다.
- [0161] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는, 특정한 예를 포함하여, 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환된다.
- [0162] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는, 특정한 예를 포함하여, 하나의 R^q 그룹으로 치환된다.
- [0163] 특정한 실시형태에서, R^q 는, 존재하는 경우, 하기와 같다:
- [0164] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;
- [0165] 할로젠,
- [0166] C_1-C_6 할로알킬;
- [0167] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0168] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0169] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0170] $-C(O)N(R^h)_2$; 여기서, R^h 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, 임의로 치환된 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OH$ 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다;
- [0171] $--C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다; 또는
- [0172] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0173] 특정한 실시형태에서, R^q 는, 존재하는 경우, 하기와 같다:
- [0174] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;
- [0175] 할로젠,
- [0176] C_1-C_6 할로알킬;
- [0177] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0178] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0179] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0180] $-C(O)N(R^h)_2$; 여기서, R^h 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, 임의로 치환된 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [0181] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0182] 특정한 실시형태에서, R^q 는, 존재하는 경우, $-OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이거나, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기

서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

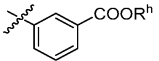
[0183] 특정한 실시형태에서, R^q 중 하나는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나, R^q 중 하나는 $-C(O)N(H)(R^h)$ 이고, 여기서, R^h 는 사이클로펜틸이거나, R^h 는 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 나머지 임의의 R^q 그룹은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0184] 특정한 실시형태에서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

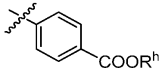
[0185] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는

[0186]  또는  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

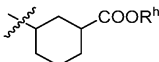
[0187] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는

[0188]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0189] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는

[0190]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0191] 특정한 실시형태에서, G^{2A} 는

[0192]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0193] 특정한 실시형태에서, R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^5 는 $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬), $-C(O)R^i$, 또는 $-C(O)N(R^h)_2$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^i 는 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 중 하나는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 이는 1 또는 2개의 $-OH$ 로 임의로 치환되고, 나머지 R^h 는 임의로 치환된 모노사이클릭 헤테로사이클, 임의로 치환된 아릴, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 이는 $-OH$ 및 임의로 치환된 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된다.

[0194] 특정한 실시형태에서, R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성한다.

[0195] 특정한 실시형태에서 R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성한다. 일부

이러한 실시형태에서, 4 내지 6원 헤테로사이클은 아제티디닐 또는 피페리디닐이다.

[0196] 특정한 실시형태에서, R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성한다.

[0197] 특정한 실시형태에서, C_3-C_6 사이클로알킬은 치환되지 않은 사이클로부틸 또는 치환되지 않은 사이클로펜틸이다.

[0198] 특정한 실시형태에서, R^4 및 R^5 , 및 이들에 부착된 탄소 원자에 의해 형성된 4 내지 6원 헤테로사이클은 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된다.

[0199] 특정한 실시형태에서, R^p 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로

[0200] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;

[0201] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;

[0202] $C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는

[0203] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0204] 특정한 실시형태에서, R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0205] 특정한 실시형태에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 수소이다.

[0206] 특정한 실시형태에서, R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^7 은 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{3A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^7 은 $-(CH_2)-G^{3A}$ 이다.

[0207] 특정한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^s 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, 또는 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^s 는 독립적으로 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0208] 특정한 실시형태에서, R^8 은 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0209] 특정한 실시형태에서, R^8 은 수소이다.

[0210] 특정한 실시형태에서, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^j$, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0211] 특정한 실시형태에서, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은, 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.

[0212] 특정한 실시형태에서, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.

[0213] 특정한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는, 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, 또는 할로젠이다.

[0214] 특정한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로젠은 F이다.

[0215] 특정한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 수소이거나, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로젠은

F이다.

- [0216] 특정한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 수소이다.
- [0217] 특정한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다.
- [0218] 특정한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.
- [0219] 특정한 실시형태에서, R^{14} 는 수소 또는 할로젠이다.
- [0220] 특정한 실시형태에서, R^{14} 는 수소이다.
- [0221] 치환체 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m, 및 R"의 다양한 실시형태는 상기 논의되었다. 이들 치환체 실시형태를 조합하여 본 발명의 다양한 실시형태를 형성할 수 있다. 상기 논의된 치환체 실시형태를 조합하여 형성된 존재하는 화합물의 모든 실시형태는, 출원인의 발명의 범위 내에 있고, 존재하는 화합물의 일부 예시적 실시형태가 하기에 제공된다.
- [0222] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (I-b), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m은 0이다.
- [0223] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (I-b), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.
- [0224] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (I-b), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [0225] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (I-b), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고; R^{11} 및 R^{12} 는 수소이거나, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로젠은 F이다.
- [0226] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (I-b), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.
- [0227] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (I-b), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.
- [0228] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0229] R^8 은 수소이고;
- [0230] m은 0이고,
- [0231] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0232] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0233] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는

C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0234] R²는 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 수소, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서, 상기 C₁-C₃ 알킬은 임의로 -OR^{ZA}, -C(O)OH, 및 G^{1A}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 치환체로 치환되고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0235] 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A}는 1, 2, 또는 3개의 R^S 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^S는 독립적으로 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 할로젠, 또는 -OCH₃이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A}는 치환되지 않은 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{ZA}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0236] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), 또는 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0237] R⁸은 수소이고;

[0238] m은 0이고,

[0239] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고,

[0240] R¹¹ 및 R¹²는 할로젠이고,

[0241] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0242] R³은 수소 또는 할로젠이다.

[0243] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (I-b), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0244] R⁸은 수소이고;

[0245] m은 0이고,

[0246] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고,

[0247] R¹¹ 및 R¹²는 할로젠이고,

[0248] R¹⁴는 수소 또는 할로젠이다.

[0249] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (I-b), 또는 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0250] R⁴는 수소, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0251] R⁵는 수소, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, 또는 G^{2A}이고;

[0252] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0253] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0254] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A}는 페닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 4 내지 6원 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A}는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A}는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시

형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 각각의 G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된다.

[0255] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0256] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;

[0257] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0258] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0259] 일부 이러한 실시형태에서, R^p 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 하기와 같다:

[0260] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;

[0261] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;

[0262] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는

[0263] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0264] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0265] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0266] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0267] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0268] R^7 은 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{3A}$ 이다.

[0269] 일부 이러한 실시형태에서, R^7 은 $-(CH_2)-G^{3A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^s 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, 또는 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0270] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0271] R^8 은 수소이고;

[0272] m 은 0이고,

[0273] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,

[0274] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,

[0275] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

- [0276] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고;
- [0277] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0278] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0279] R^{14} 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐이다.
- [0280] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 4 내지 6원 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 각각의 G^{2A} 는 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환된다.
- [0281] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0282] R^8 은 수소이고;
- [0283] m 은 0이고,
- [0284] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0285] R^{11} 및 R^{12} 는 할로겐이고,
- [0286] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;
- [0287] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0288] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0289] R^{14} 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐이다.
- [0290] 일부 이러한 실시형태에서, R^p 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0291] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;
- [0292] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0293] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는
- [0294] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0295] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0296] R^8 은 수소이고;
- [0297] m 은 0이고,
- [0298] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,

- [0299] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0300] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0301] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0302] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0303] R^7 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{3A}$ 이고;
- [0304] R^{14} 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.
- [0305] 일부 이러한 실시형태에서, R^7 는 $-(CH_2)-G^{3A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^s 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, 또는 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0306] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이다.
- [0307] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.
- [0308] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [0309] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고; R^{11} 및 R^{12} 는 수소이거나, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로젠은 F이다.
- [0310] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.
- [0311] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.
- [0312] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0313] R^8 은 수소이고;
- [0314] m 은 0이고,
- [0315] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0316] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0317] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는

C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0318] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 수소, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 $-OR^{ZA}$, $-C(O)OH$, 및 G^{1A} 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 치환체로 치환되고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0319] 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^S 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^S 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A} 는 치환되지 않은 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0320] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0321] R^8 은 수소이고;

[0322] m 은 0이고,

[0323] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,

[0324] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,

[0325] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0326] R^3 은 수소 또는 할로젠이다.

[0327] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0328] R^8 은 수소이고;

[0329] m 은 0이고,

[0330] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,

[0331] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,

[0332] R^{14} 는 수소 또는 할로젠이다.

[0333] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0334] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0335] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고;

[0336] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0337] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0338] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 4 내지 6원 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시

형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 각각의 G^{2A} 는 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환된다.

[0339] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0340] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;

[0341] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0342] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0343] 일부 이러한 실시형태에서, R^p 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 하기와 같다:

[0344] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;

[0345] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;

[0346] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는

[0347] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0348] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0349] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0350] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0351] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0352] R^7 은 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{3A}$ 이다.

[0353] 일부 이러한 실시형태에서, R^7 은 $-(CH_2)-G^{3A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^s 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, 또는 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0354] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0355] R^8 은 수소이고;

[0356] m 은 0이고,

[0357] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,

[0358] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,

[0359] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

- [0360] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고;
- [0361] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0362] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0363] R^{14} 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐이다.
- [0364] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 4 내지 6원 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 각각의 G^{2A} 는 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환된다.
- [0365] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0366] R^8 은 수소이고;
- [0367] m 은 0이고,
- [0368] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0369] R^{11} 및 R^{12} 는 할로겐이고,
- [0370] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;
- [0371] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0372] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0373] R^{14} 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐이다.
- [0374] 일부 이러한 실시형태에서, R^p 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 하기와 같다:
- [0375] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 -OH 그룹으로 치환된다;
- [0376] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0377] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는
- [0378] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0379] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-a)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0380] R^8 은 수소이고;
- [0381] m 은 0이고,
- [0382] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,

- [0383] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0384] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0385] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0386] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0387] R^7 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{3A}$ 이고;
- [0388] R^{14} 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.
- [0389] 일부 이러한 실시형태에서, R^7 는 $-(CH_2)-G^{3A}$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^s 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, 또는 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0390] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이다.
- [0391] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.
- [0392] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [0393] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고; R^{11} 및 R^{12} 는 수소이거나, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로젠은 F이다.
- [0394] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.
- [0395] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.
- [0396] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0397] R^8 은 수소이고;
- [0398] m 은 0이고,
- [0399] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0400] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0401] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는

C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

- [0402] R^3 은 수소 또는 할로젠이다.
- [0403] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0404] R^8 은 수소이고;
- [0405] m 은 0이고,
- [0406] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0407] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0408] R^{14} 는 수소 또는 할로젠이다.
- [0409] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0410] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0411] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고;
- [0412] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0413] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0414] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 4 내지 6원 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 각각의 G^{2A} 는 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환된다.
- [0415] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0416] R^8 은 수소이고;
- [0417] m 은 0이고,
- [0418] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0419] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0420] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0421] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고;
- [0422] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0423] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0424] R^{14} 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.
- [0425] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 4 내지 6원 헤테로사

이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 각각의 G^{2A} 는 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환된다.

- [0426] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-b)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0427] R^8 은 수소이고;
- [0428] m 은 0이고,
- [0429] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0430] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0431] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0432] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 하나의 R^q 로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0433] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0434] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0435] R^{14} 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;
- [0436] R^1 은 수소이다.
- [0437] 일부 이러한 실시형태에서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0438] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이다.
- [0439] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이다.
- [0440] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [0441] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고; R^{11} 및 R^{12} 는 수소이거나, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, 할로젠은 F이다.
- [0442] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.
- [0443] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^8 은 수소이고; m 은 0이고, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고, R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 이러

한 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 F이다.

[0444] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0445] R^8 은 수소이고;

[0446] m 은 0이고,

[0447] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,

[0448] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,

[0449] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0450] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 수소, C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 $-OR^{ZA}$, $-C(O)OH$, 및 G^{1A} 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 치환체로 치환되고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0451] 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^S 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^S 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{1A} 는 치환되지 않은 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0452] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0453] R^8 은 수소이고;

[0454] m 은 0이고,

[0455] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,

[0456] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,

[0457] R^{14} 는 수소 또는 할로젠이다.

[0458] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0459] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0460] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고;

[0461] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0462] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

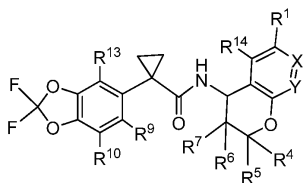
[0463] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 4 내지 6원 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 각각의 G^{2A} 는 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^Q 그룹으로 치환된다.

- [0464] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0465] R^8 은 수소이고;
- [0466] m 은 0이고,
- [0467] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0468] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0469] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0470] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고;
- [0471] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0472] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0473] R^{14} 는 수소 또는 할로젠이다.
- [0474] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 4 내지 6원 헤테로사이클이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 사이클로헥실이다. 각각의 G^{2A} 는 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환된다.
- [0475] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-c)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0476] R^8 은 수소이고;
- [0477] m 은 0이고,
- [0478] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고,
- [0479] R^{11} 및 R^{12} 는 할로젠이고,
- [0480] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0481] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 하나의 R^q 로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0482] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0483] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0484] R^{14} 는 수소 또는 할로젠이고;
- [0485] R^1 은 수소이고;
- [0486] R^2 는 수소, 할로젠, 또는 $-OR^{1A}$ 이고, 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬이다.
- [0487] 일부 이러한 실시형태에서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^q 는

$-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0488] 하나의 실시형태는 화학식 (I-d)의 화합물을 지시한다.

[0489] 화학식 (I-d)



[0490]

상기 화학식 (I-d)에서,

[0492] X 는 CR^2 이고 Y 는 CR^3 이거나;

[0493] X 는 N 이고 Y 는 CR^3 이거나;

[0494] X 는 CR^2 이고 Y 는 N 이고;

[0495] R^1 및 R^2 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, $-C(O)OR^{1B}$, $-NR^{1A}R^{2A}$, 또는 $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$ 이고;

[0496] R^{1A} 및 R^{2A} 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 할로알킬, G^{1A} , 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^{ZA}$, $-SR^{ZA}$, $-S(O)_2R^{ZA}$, $-C(O)R^{ZA}$, $-C(O)OR^{ZA}$, $-C(O)N(R^{ZA})_2$, $-N(R^{ZA})_2$, $-N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}$, $-N(R^{ZA})S(O)_2R^{ZB}$, $-N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}$, $-N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})_2$, $-CN$, 및 G^{1A} 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나; R^{1A} 및 R^{2A} 는 이들이 부착된 상기 질소 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 임의로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-OR^j$, 및 $N(R^j)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환체로 치환되고; 여기서,

[0497] R^{ZA} 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, G^{1A} , 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{1A}$ 이고;

[0498] R^{ZB} 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, G^{1A} , 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{1A}$ 이고;

[0499] R^{1B} 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0500] R^3 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

[0501] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0502] R^5 는 수소, $-C(O)R^i$, $-C(O)OH$, $-C(O)N(R^h)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^h$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, 및 G^{2A} 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나;

[0503] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로

선택된 R^p 그룹으로 치환되고;

[0504] G^{2A} 는, 각 발생에서, 독립적으로 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환되고;

[0505] R^p 및 R^q 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, $-CN$, 옥소, NO_2 , $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0506] R^h 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0507] R^i 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0508] R^6 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0509] R^7 은 수소, 할로젠, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-G^{3A}$ 이고;

[0510] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은, 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

[0511] G^{1A} , G^{3A} , 및 G^A 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^s 그룹으로 치환되고; 여기서,

[0512] R^s 은, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, $-CN$, 옥소, NO_2 , $-OR^j$, $-OC(O)R^k$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-S(O)_2R^j$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-OR^j$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-OC(O)R^k$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-OC(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-SR^j$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-S(O)_2R^j$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-C(O)R^j$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-C(O)OR^j$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-N(R^j)C(O)R^k$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, 또는 $-(C_1-C_6$ 알킬레닐) $-CN$ 이고;

[0513] R^j 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0514] R^k 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

- [0515] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [0516] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0517] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0518] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0519] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0520] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0521] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0522] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0523] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0524] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0525] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0526] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0527] 일부 이러한 실시형태에서, R^4 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이고; R^5 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이다.
- [0528] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0529] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0530] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0531] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0532] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴 이고; 이들 각각은 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^9 그룹으로 치환되고;
- [0533] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0534] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0535] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,

- [0536] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0537] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0538] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0539] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고;
- [0540] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0541] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0542] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0543] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0544] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0545] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0546] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0547] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [0548] 할로젠;
- [0549] C_1-C_6 할로알킬;
- [0550] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0551] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0552] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0553] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [0554] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0555] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0556] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0557] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0558] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0559] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는

C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0560] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0561] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 중 하나는 -C(O)OR^h이고, 여기서, R^h는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, R^q 중 하나는 -C(O)N(H)(R^h)이고, 여기서, R^h는 사이클로펜틸이거나, R^h는 1 또는 2개의 -OH 그룹으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; 나머지 임의의 R^q 그룹은 독립적으로 C₁-C₃ 알킬, 할로젠, 및 C₁-C₃ 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0562] R⁶는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0563] R⁷는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0564] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0565] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[0566] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0567] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0568] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는 하나의 R^q로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q는 -C(O)OR^h이고, 여기서, R^h는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0569] R⁶는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0570] R⁷는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0571] 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 C₁-C₃ 알킬이다.

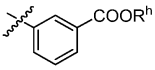
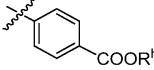
[0572] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0573] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[0574] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

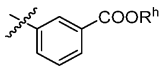
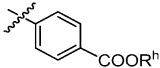
[0575] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0576] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는

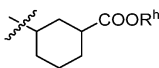
[0577]  또는  이고; 여기서, R^h는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0578] R⁶는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0579] R⁷는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

- [0580] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0581] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0582] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0583] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0584] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0585] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [0586]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0587] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0588] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0589] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0590] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0591] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0592] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0593] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0594] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [0595]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0596] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0597] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0598] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0599] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0600] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0601] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0602] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

- [0603] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0604] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [0605] 할로겐;
- [0606] C_1-C_6 할로알킬;
- [0607] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0608] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0609] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0610] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [0611] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0612] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0613] R^7 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0614] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0615] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0616] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0617] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0618] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 임의로 하나의 R^q 로 치환되고; 여기서, R^q 는 하기와 같다:
- [0619] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다; 또는
- [0620] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0621] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0622] R^7 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0623] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0624] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0625] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

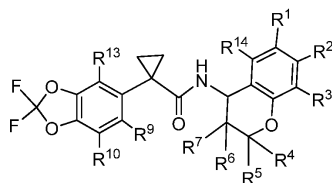
- [0626] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0627] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 하나의 R^q 로 치환된 사이클로헥실이고; 여기서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고,
- [0628] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0629] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0630] 일부 이러한 실시형태에서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0631] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0632] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0633] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0634] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0635] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [0636]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0637] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0638] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0639] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0640] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0641] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0642] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0643] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0644] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로 사이클이고;
- [0645] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0646] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0647] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 테트라하이드로푸라닐 또는 아제티디닐이고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독

립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된다.

- [0648] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 테트라하이드로푸라닐 또는 아제티디닐이고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환되고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0649] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 -OH로 치환된다;
- [0650] 할로겐;
- [0651] C_1-C_6 할로알킬;
- [0652] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0653] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0654] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0655] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 -OH 그룹으로 치환된다; 또는
- [0656] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0657] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0658] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0659] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0660] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0661] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이고;
- [0662] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0663] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0664] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 피리디닐이다.
- [0665] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0666] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0667] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0668] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;

- [0669] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0670] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0671] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0672] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0673] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성하고;
- [0674] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0675] 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 C_3-C_6 사이클로알킬은 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된다. 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 C_3-C_6 사이클로알킬은 치환되지 않은 사이클로부틸 또는 치환되지 않은 사이클로펜틸이다.
- [0676] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^p 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0677] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;
- [0678] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0679] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는
- [0680] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0681] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0682] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0683] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0684] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고;
- [0685] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0686] 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 4 내지 6원 헤테로사이클은 아제티딘, 피페리딘, 이들 각각은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 임의로 치환된다.
- [0687] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^p 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0688] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;
- [0689] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0690] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는

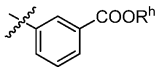
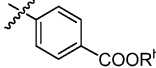
- [0691] $-\text{SO}_2\text{R}^h$, 여기서, R^h 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.
- [0692] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0693] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0694] R^1 은 수소, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OR}^{1A}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;
- [0695] R^4 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;
- [0696] R^5 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;
- [0697] R^6 은 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;
- [0698] R^7 은 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬레닐})-\text{G}^{3A}$ 이다.
- [0699] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-d)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0700] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0701] R^1 은 수소, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{OR}^{1A}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;
- [0702] R^4 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;
- [0703] R^5 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;
- [0704] R^6 은 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;
- [0705] R^7 은 $-(\text{CH}_2)_n-\text{G}^{3A}$ 이고, 여기서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 각각의 R^s 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로알킬, 또는 $-\text{OR}^j$ 이고, 여기서, R^j 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이다.
- [0706] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^s 는 독립적으로 $-\text{OR}^j$ 이고, 여기서, R^j 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이다.
- [0707] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시한다.
- [0708] 화학식 (I-e)

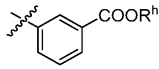
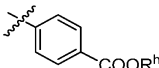


- [0709]
- [0710] 상기 화학식 (I-e)에서,
- [0711] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{13} , 및 R^{14} 는 화학식 (I-d)에 기재된 바와 같다.
- [0712] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.

- [0713] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0714] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0715] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0716] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0717] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0718] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0719] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0720] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0721] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0722] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0723] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0724] 일부 이러한 실시형태에서, R^4 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이고; R^5 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이다.
- [0725] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0726] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0727] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0728] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0729] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고; 각각의 G^{2A} 는 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환된다.
- [0730] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0731] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0732] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0733] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

- [0734] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0735] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0736] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고;
- [0737] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0738] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0739] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0740] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0741] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0742] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0743] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0744] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [0745] 할로젠;
- [0746] C_1-C_6 할로알킬;
- [0747] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0748] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0749] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0750] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [0751] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0752] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0753] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0754] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0755] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0756] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

- [0757] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0758] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 중 하나는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나, R^q 중 하나는 $-C(O)N(H)(R^h)$ 이고, 여기서, R^h 는 사이클로펜틸이거나, R^h 는 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 나머지 임의의 R^q 그룹은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0759] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0760] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0761] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0762] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0763] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0764] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0765] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 하나의 R^q 로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0766] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0767] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0768] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0769] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0770] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0771] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0772] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0773] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [0774]  또는  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0775] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0776] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0777] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

- [0778] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0779] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0780] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0781] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0782] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [0783]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0784] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0785] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0786] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0787] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0788] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0789] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0790] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0791] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [0792]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0793] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0794] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0795] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0796] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0797] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0798] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0799] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0800] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 여기서, 각각

의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:

- [0801] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [0802] 할로젠;
- [0803] C_1-C_6 할로알킬;
- [0804] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0805] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0806] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0807] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [0808] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0809] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0810] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0811] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0812] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0813] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0814] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0815] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 임의로 하나의 R^q 로 치환되고; 여기서, R^q 는 $-OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이거나, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0816] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0817] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0818] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0819] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0820] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0821] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0822] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 하나의 R^q 로 치환된 사이클로헥실이고; 여기서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수

소 또는 C₁-C₃ 알킬이고,

[0823] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0824] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0825] 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 C₁-C₃ 알킬이다.

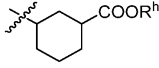
[0826] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0827] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[0828] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0829] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0830] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는

[0831]  이고; 여기서, R^h는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0832] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0833] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0834] 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0835] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0836] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[0837] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0838] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0839] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로 사이클이고;

[0840] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0841] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0842] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A}는 테트라하이드로푸라닐 또는 아제티디닐이고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된다.

[0843] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A}는 테트라하이드로푸라닐 또는 아제티디닐이고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환되고; 여기서, 각각의 R^q는 독립적으로 하기와 같다:

[0844] C₁-C₆ 알킬, 여기서, 상기 C₁-C₆ 알킬은 임의로 하나의 -OH로 치환된다;

- [0845] 할로젠;
- [0846] C_1-C_6 할로알킬;
- [0847] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0848] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0849] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0850] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [0851] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0852] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0853] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0854] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0855] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0856] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이고;
- [0857] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0858] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0859] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 피리디닐이다.
- [0860] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0861] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0862] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0863] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;
- [0864] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0865] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0866] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

- [0867] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0868] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성하고;
- [0869] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0870] 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 C_3-C_6 사이클로알킬은 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된다. 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 C_3-C_6 사이클로알킬은 치환되지 않은 사이클로부틸 또는 치환되지 않은 사이클로펜틸이다.
- [0871] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^p 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0872] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;
- [0873] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0874] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는
- [0875] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0876] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0877] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0878] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0879] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고;
- [0880] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0881] 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 4 내지 6원 헤테로사이클은 아제티디닐 또는 피페리디닐이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된다.
- [0882] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^p 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0883] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;
- [0884] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0885] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는
- [0886] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0887] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0888] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

[0889] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0890] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0891] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0892] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0893] R^7 은 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{3A}$ 이다.

[0894] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-e)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0895] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

[0896] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0897] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0898] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

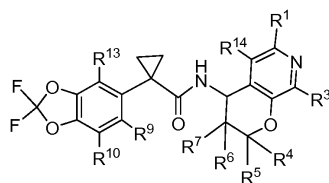
[0899] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0900] R^7 은 $-(CH_2)-G^{3A}$ 이고, 여기서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 각각의 R^s 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, 또는 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0901] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^s 는 독립적으로 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0902] 하나의 실시형태는 화학식 (I-f)의 화합물을 지시한다.

[0903] 화학식 (I-f)



[0904]

[0905] 상기 화학식 (I-f)에서,

[0906] R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{13} , 및 R^{14} 는 화학식 (I-d)에 기재된 바와 같다.

[0907] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.

[0908] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0909] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

- [0910] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0911] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0912] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0913] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0914] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0915] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0916] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0917] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0918] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0919] 일부 이러한 실시형태에서, R^4 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이고; R^5 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이다.
- [0920] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0921] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0922] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0923] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0924] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고; 이들 각각은 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환되고;
- [0925] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0926] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0927] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0928] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0929] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0930] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0931] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다;

- [0932] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0933] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0934] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0935] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0936] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0937] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0938] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [0939] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [0940] 할로젠;
- [0941] C_1-C_6 할로알킬;
- [0942] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [0943] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [0944] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0945] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [0946] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [0947] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0948] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0949] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [0950] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [0951] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0952] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [0953] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 중 하나는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나, R^q 중 하나는 $-C(O)N(H)(R^h)$ 이고, 여기서, R^h 는 사이클로펜틸이거나, R^h 는 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 나머지 임의의 R^q 그룹은 독립적으로 C_1-

C₃ 알킬, 할로젠, 및 C₁-C₃ 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0954] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0955] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0956] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0957] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[0958] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0959] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0960] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는 하나의 R^q로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q는 -C(O)OR^h이고, 여기서, R^h는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0961] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0962] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0963] 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 C₁-C₃ 알킬이다.

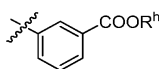
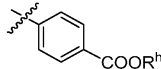
[0964] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0965] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[0966] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0967] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0968] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는

[0969]  또는  이고; 여기서, R^h는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0970] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0971] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0972] 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h는 C₁-C₃ 알킬이다.

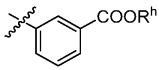
[0973] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0974] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[0975] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0976] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0977] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는

[0978]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0979] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0980] R^7 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0981] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

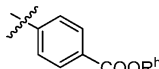
[0982] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0983] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

[0984] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0985] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0986] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는

[0987]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0988] R^6 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0989] R^7 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0990] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

[0991] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[0992] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

[0993] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0994] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

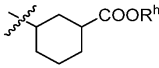
[0995] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:

[0996] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;

[0997] 할로젠;

[0998] C_1-C_6 할로알킬;

- [0999] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [1000] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [1001] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [1002] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [1003] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [1004] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1005] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1006] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1007] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1008] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1009] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1010] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 임의로 하나의 R^q 로 치환되고; 여기서, R^q 는 $-OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이거나, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [1011] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1012] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1013] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1014] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1015] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1016] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1017] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 하나의 R^q 로 치환된 사이클로헥실이고; 여기서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고,
- [1018] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1019] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1020] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

- [1021] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1022] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1023] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1024] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [1025]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1026] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1027] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1028] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1029] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1030] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1031] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1032] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1033] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로 사이클이고;
- [1034] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1035] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1036] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 테트라하이드로푸라닐 또는 아제티디닐이고; 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된다.
- [1037] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 테트라하이드로푸라닐 또는 아제티디닐이고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환되고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [1038] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [1039] 할로젠;
- [1040] C_1-C_6 할로알킬;
- [1041] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [1042] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [1043] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;

- [1044] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [1045] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [1046] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1047] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1048] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1049] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1050] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이고;
- [1051] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1052] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1053] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 피리디닐이다.
- [1054] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1055] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1056] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1057] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;
- [1058] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1059] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1060] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1061] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1062] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성하고;
- [1063] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1064] 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 C_3-C_6 사이클로알킬은 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이고, 이들 각각은 1

또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된다. 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 C_3-C_6 사이클로알킬은 치환되지 않은 사이클로부틸 또는 치환되지 않은 사이클로펜틸이다.

[1065] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^p 는 독립적으로 하기와 같다:

[1066] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;

[1067] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;

[1068] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는

[1069] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[1070] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[1071] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

[1072] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1073] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고;

[1074] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[1075] 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 4 내지 6원 헤테로사이클은 아제티딘 또는 피페리딘이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된다.

[1076] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^p 는 독립적으로 하기와 같다:

[1077] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;

[1078] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;

[1079] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는

[1080] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[1081] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[1082] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

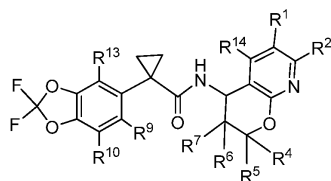
[1083] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1084] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1085] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1086] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

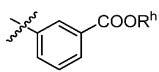
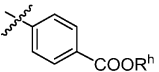
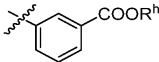
- [1087] R^7 은 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{3A}$ 이다.
- [1088] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-f)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1089] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1090] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1091] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1092] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1093] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1094] R^7 은 $-(CH_2)-G^{3A}$ 이고, 여기서, G^{3A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^s 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 각각의 R^s 는 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, 또는 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1095] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^s 는 독립적으로 $-OR^j$ 이고, 여기서, R^j 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1096] 하나의 실시형태는 화학식 (I-g)의 화합물을 지시한다.
- [1097] 화학식 (I-g)



- [1098]
- [1099] 상기 화학식 (I-g)에서,
- [1100] R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{13} , 및 R^{14} 는 화학식 (I-d)에 기재된 바와 같다.
- [1101] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [1102] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서, R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1103] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1104] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1105] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1106] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1107] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

- [1108] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1109] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [1110] R^5 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [1111] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1112] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1113] 일부 이러한 실시형태에서, R^4 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이고; R^5 는 수소, CH_2F , CHF_2 , CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이다.
- [1114] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1115] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1116] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1117] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1118] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 페닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴 이고; 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환되고;
- [1119] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1120] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1121] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1122] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1123] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1124] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1125] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고;
- [1126] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1127] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1128] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1129] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;

- [1130] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1131] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1132] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [1133] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [1134] 할로젠;
- [1135] C_1-C_6 할로알킬;
- [1136] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [1137] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [1138] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [1139] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [1140] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [1141] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1142] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1143] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1144] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1145] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1146] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1147] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, R^q 중 하나는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나, R^q 중 하나는 $-C(O)N(H)(R^h)$ 이고, 여기서, R^h 는 사이클로펜틸이거나, R^h 는 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 나머지 임의의 R^q 그룹은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [1148] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1149] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1150] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,

- [1151] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1152] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1153] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1154] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 하나의 R^q 로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 는 $-C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1155] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1156] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1157] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1158] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1159] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1160] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1161] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1162] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [1163]  또는  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1164] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1165] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1166] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1167] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1168] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1169] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1170] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1171] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [1172]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

- [1173] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1174] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1175] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1176] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1177] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1178] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1179] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1180] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [1181]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1182] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1183] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1184] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1185] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1186] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1187] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1188] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1189] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [1190] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [1191] 할로젠;
- [1192] C_1-C_6 할로알킬;
- [1193] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [1194] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [1195] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [1196] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬

이고; 여기서, 상기 C₁-C₆ 할로알킬 및 C₁-C₆ 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 -OH 그룹으로 치환된다; 또는

[1197] -SO₂R^h, 여기서, R^h는 C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알킬이다;

[1198] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1199] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[1200] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[1201] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[1202] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1203] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1204] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 임의로 하나의 R^q로 치환되고; 여기서, R^q는 -OR^h이고, 여기서, R^h는 C₁-C₃ 알킬이거나, R^q는 -C(O)OR^h이고, 여기서, R^h는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬 이고;

[1205] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1206] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[1207] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[1208] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[1209] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1210] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1211] R⁵는 G^{2A}이고, 여기서, G^{2A}는 하나의 R^q로 치환된 사이클로헥실이고; 여기서, R^q는 -C(O)OR^h이고, 여기서, R^h는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고,

[1212] R⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

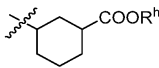
[1213] R⁷은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[1214] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[1215] R⁹, R¹⁰, 및 R¹³은 수소이고;

[1216] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1217] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

- [1218] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는
- [1219]  이고; 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1220] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1221] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1222] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1223] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1224] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1225] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1226] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1227] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로 사이클이고;
- [1228] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1229] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1230] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 테트라하이드로푸라닐 또는 아제티디닐이고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된다.
- [1231] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 테트라하이드로푸라닐 또는 아제티디닐이고, 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 임의로 치환되고; 여기서, 각각의 R^q 는 독립적으로 하기와 같다:
- [1232] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 하나의 $-OH$ 로 치환된다;
- [1233] 할로젠;
- [1234] C_1-C_6 할로알킬;
- [1235] $-OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다;
- [1236] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 G^A 이고; G^A 는 4 내지 6원 헤테로사이클이다;
- [1237] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다;
- [1238] $-C(O)N(R^h)_2$, 여기서, R^h 는 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬 이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다; 또는
- [1239] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [1240] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,

- [1241] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1242] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1243] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1244] R^5 는 G^{2A} 이고, 여기서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다;
- [1245] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1246] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1247] 일부 이러한 실시형태에서, G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 임의로 치환된 피리디닐이다.
- [1248] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1249] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1250] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1251] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;
- [1252] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1253] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1254] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1255] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1256] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬을 형성하고;
- [1257] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1258] 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 C_3-C_6 사이클로알킬은 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된다. 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 C_3-C_6 사이클로알킬은 치환되지 않은 사이클로부틸 또는 치환되지 않은 사이클로펜틸이다.
- [1259] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^p 는 독립적으로 하기와 같다:
- [1260] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;

- [1261] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;
- [1262] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는
- [1263] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [1264] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1265] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1266] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1267] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고;
- [1268] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1269] 일부 이러한 실시형태에서, 형성된 4 내지 6원 헤테로사이클은 아제티딘 또는 피페리딘이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^p 그룹으로 임의로 치환된다.
- [1270] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^p 는 독립적으로 하기와 같다:
- [1271] C_1-C_6 알킬, 여기서, 상기 C_1-C_6 알킬은 임의로 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된다;
- [1272] $-C(O)R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 알킬이다;
- [1273] $-C(O)OR^h$, 여기서, R^h 는 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $-CH_2$ -페닐이다; 또는
- [1274] $-SO_2R^h$, 여기서, R^h 는 C_1-C_6 할로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [1275] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1276] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1277] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^{1B} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1278] R^4 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1279] R^5 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1280] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1281] R^7 은 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{3A}$ 이다.
- [1282] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-g)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1283] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1284] R^1 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, 또는 $-C(O)OR^{1B}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬 또는

C₁-C₃ 알킬이고; R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1285] R⁴는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1286] R⁵는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

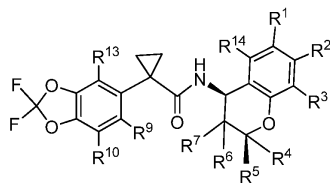
[1287] R⁶는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1288] R⁷은 -(CH₂)-G^{3A}이고, 여기서, G^{3A}는 1, 2, 또는 3개의 R^S 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; 여기서, 각각의 R^S는 독립적으로 C₁-C₃ 알킬, 할로젠, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 -OR^j이고, 여기서, R^j는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[1289] 일부 이러한 실시형태에서, 각각의 R^S는 독립적으로 -OR^j이고, 여기서, R^j는 C₁-C₃ 알킬이다.

[1290] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭으로 치환된 원자를 함유할 수 있고, 이에 따라, 개별적인 입체이성체(에난티오머 및 부분입체이성체를 포함함) 또는 이의 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들면, 특정한 실시형태는 화학식 (I-h)의 화합물을 지시한다.

[1291] 화학식 (I-h)



[1292]

[1293] 상기 화학식 (I-h)에서,

[1294] R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1295] R²는 수소, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알킬, -OR^{1A}, 또는 -C(O)OR^{1B}이고; 여기서, R^{1A}는 수소, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₁-C₃ 알킬이고; 여기서, 상기 C₁-C₃ 알킬은 임의로 -OR^{ZA}, -C(O)OH, 및 G^{1A}로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 치환체로 치환되고; 여기서, G^{1A}는 1, 2, 또는 3개의 R^S 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서, 각각의 R^S는 독립적으로 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, 할로젠, 또는 -OCH₃이고; R^{ZA}는 C₁-C₃ 할로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1296] R^{1B}는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1297] R³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

[1298] R⁴는 수소, C₁-C₃ 할로알킬, 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[1299] R⁵는 G^{2A}이고;

[1300] G^{2A}는 C₃-C₆ 사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클, 페닐, 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환되고;

[1301] R^q는, 각 발생에서, 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, C₁-C₆ 할로알킬, -CN, 옥소, NO₂, -OR^h, -OC(O)Rⁱ,

$-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[1302] R^h 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[1303] R^i 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[1304] R^6 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1305] R^7 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1306] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은, 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

[1307] G^A 는, 각 발생에서, 독립적으로 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^S 그룹으로 치환되고;

[1308] R^S 은, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, $-CN$, 옥소, NO_2 , $-OR^j$, $-OC(O)R^k$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-S(O)_2R^j$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-OR^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-OC(O)R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-OC(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-SR^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-S(O)_2R^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-C(O)R^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-C(O)OR^j$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)C(O)R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-CN$ 이고;

[1309] R^j 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[1310] R^k 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[1311] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서, R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.

[1312] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서, G^{2A} 는 페닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 아제티디닐, 또는 테트라하이드로푸라닐이고; 이들 각각은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^Q 그룹으로 임의로 치환된다.

[1313] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,

- [1314] G^{2A} 는 페닐, 피리디닐, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 피리디닐, 아제티디닐, 또는 테트라하이드로푸라닐이고; 이들 각각은 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환되고; R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [1315] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1316] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1317] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1318] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1319] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1320] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1321] R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [1322] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1323] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1324] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1325] R^4 는 수소이고;
- [1326] R^6 은 수소이고;
- [1327] R^7 은 수소이다.
- [1328] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1329] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1330] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1331] R^4 는 수소이고;
- [1332] R^6 은 수소이고;
- [1333] R^7 은 수소이고;
- [1334] R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [1335] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1336] R^1 은 수소, CH_3 , 또는 $-OCH_3$ 이고;

- [1337] R^2 는 수소, F, CF_3 , CH_3 , $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, 또는 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 이고;
- [1338] R^4 는 수소이고;
- [1339] R^6 는 수소이고;
- [1340] R^7 는 수소이고;
- [1341] R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이다.
- [1342] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1343] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1344] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1345] R^4 는 수소이고;
- [1346] R^6 는 수소이고;
- [1347] R^7 는 수소이고;
- [1348] G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 그룹 중 하나는 $C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나; R^q 그룹 중 하나는 $-C(O)N(H)(R^h)$ 이고, 여기서, R^h 는 사이클로펜틸이거나, R^h 는 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 나머지 임의의 R^q 그룹은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [1349] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1350] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1351] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1352] R^4 는 수소이고;
- [1353] R^6 는 수소이고;
- [1354] R^7 는 수소이고;
- [1355] R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1356] G^{2A} 는 1, 2, 또는 3개의 R^q 그룹으로 치환된 페닐이고; 여기서, R^q 그룹 중 하나는 $C(O)OR^h$ 이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나; R^q 그룹 중 하나는 $-C(O)N(H)(R^h)$ 이고, 여기서, R^h 는 사이클로펜틸이거나, R^h 는 1 또는 2개의 $-OH$ 그룹으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 나머지 임의의 R^q 그룹은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, 할로젠, 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [1357] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,

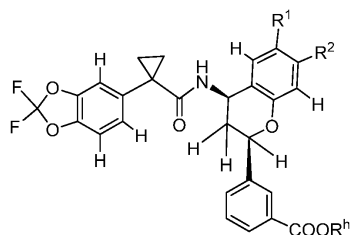
- [1358] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1359] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1360] R^4 는 수소이고;
- [1361] R^6 는 수소이고;
- [1362] R^7 는 수소이고;
- [1363] G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이고; 이들 각각은 하나의 $-C(O)OR^h$ 로 치환되고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1364] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1365] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1366] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1367] R^4 는 수소이고;
- [1368] R^6 는 수소이고;
- [1369] R^7 는 수소이고;
- [1370] R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1371] G^{2A} 는 페닐 또는 사이클로헥실이고; 이들 각각은 하나의 $-C(O)OR^h$ 로 치환되고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1372] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1373] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1374] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1375] R^4 는 수소이고;
- [1376] R^6 는 수소이고;
- [1377] R^7 는 수소이고;
- [1378] G^{2A} 는 하나의 $-C(O)OR^h$ 로 치환된 페닐이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1379] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1380] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,

- [1381] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1382] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1383] R^4 는 수소이고;
- [1384] R^6 은 수소이고;
- [1385] R^7 은 수소이고;
- [1386] R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1387] G^{2A} 는 하나의 $-C(O)OR^h$ 로 치환된 페닐이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1388] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1389] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1390] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1391] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1392] R^4 는 수소이고;
- [1393] R^6 은 수소이고;
- [1394] R^7 은 수소이고;
- [1395] G^{2A} 는 하나의 $-C(O)OR^h$ 로 치환된 사이클로헥실이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1396] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.
- [1397] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-h)의 화합물의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1398] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1399] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, 여기서, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;
- [1400] R^4 는 수소이고;
- [1401] R^6 은 수소이고;
- [1402] R^7 은 수소이고;
- [1403] R^3 , R^{14} , R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은 수소이고;
- [1404] G^{2A} 는 하나의 $-C(O)OR^h$ 로 치환된 사이클로헥실이고, 여기서, R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[1405] 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 수소이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^h 는 C_1-C_3 알킬이다.

[1406] 하나의 실시형태는 화학식 (I-i)의 화합물을 지시한다.

[1407] 화학식 (I-i)



[1408]

[1409] 상기 화학식 (I-i)에서,

[1410] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;

[1411] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;

[1412] R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

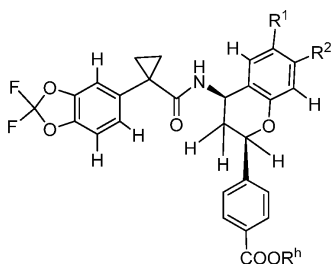
[1413] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-i)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[1414] R^1 은 수소, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;

[1415] R^h 는 수소이다.

[1416] 하나의 실시형태는 화학식 (I-j)의 화합물을 지시한다.

[1417] 화학식 (I-j)



[1418]

[1419] 상기 화학식 (I-j)에서,

[1420] R^1 은 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;

[1421] R^2 는 수소, 할로젠, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 할로알킬, 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 임의로 하나의 $-OR^{ZA}$ 로 치환되고, R^{ZA} 는 C_1-C_3 알킬이고;

[1422] R^h 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[1423] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I-j)의 화합물을 지시하고, 여기서,

[1424] R^1 은 수소, C_1-C_3 알킬, 또는 $-OR^{1A}$ 이고; 여기서, R^{1A} 는 C_1-C_3 알킬이고;

- [1425] R^h 는 수소이다.
- [1426] 하나의 실시형태는 화학식 (I)의 화합물을 지시하고, 여기서,
- [1427] X는 CR^2 이고 Y는 CR^3 이거나;
- [1428] X는 N이고 Y는 CR^3 이거나;
- [1429] X는 CR^2 이고 Y는 N이고;
- [1430] m은 0, 1, 2, 또는 3이고;
- [1431] R"는 상기 사이클로프로필 환 상 임의의 치환체이고, 각 발생에서, 각각 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [1432] R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OR^{1A}$, $-C(O)OR^{1B}$, $-NR^{1A}R^{2A}$, 또는 $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$ 이고;
- [1433] R^{1A} 및 R^{2A} 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 할로알킬, G^{1A} , 또는 C_1-C_6 알킬이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^{ZA}$, $-SR^{ZA}$, $-S(O)_2R^{ZA}$, $-C(O)R^{ZA}$, $-C(O)OR^{ZA}$, $-C(O)N(R^{ZA})_2$, $-N(R^{ZA})_2$, $-N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}$, $-N(R^{ZA})S(O)_2R^{ZB}$, $-N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}$, $-N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})_2$, $-CN$, 및 G^{1A} 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나; R^{1A} 및 R^{2A} 는 이들이 부착된 상기 질소 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 임의로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-OR^j$, 및 $N(R^j)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환체로 치환되고; 여기서,
- [1434] R^{ZA} 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, G^{1A} , 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{1A}$ 이고;
- [1435] R^{ZB} 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, G^{1A} , 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬레닐})-G^{1A}$ 이고;
- [1436] R^{1B} 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [1437] R^3 및 R^{14} 는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, $-OH$, 또는 $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고;
- [1438] R^4 는 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [1439] R^5 는 수소, $-C(O)R^i$, $-C(O)OH$, $-C(O)N(R^h)_2$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^{2A} 이고; 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^h$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, 및 G^{2A} 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나;
- [1440] R^4 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4 내지 6원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 상기 C_3-C_6 사이클로알킬 및 상기 4 내지 6원 헤테로사이클은 각각 임의로 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^p 그룹으로 치환되고;
- [1441] G^{2A} 는, 각 발생에서, 독립적으로 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이

들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^q 그룹으로 치환되고;

[1442] R^p 및 R^q 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, $-CN$, 옥소, NO_2 , $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^h$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)N(R^h)_2$, $-SR^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2N(R^h)_2$, $-C(O)R^h$, $-C(O)OR^h$, $-C(O)N(R^h)_2$, $-N(R^h)_2$, $-N(R^h)C(O)R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-N(R^h)C(O)O(R^i)$, $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[1443] R^h 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[1444] R^i 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, 또는 G^A 이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 할로알킬 및 상기 C_1-C_6 알킬은 각각 임의로 $-OR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-CN$, 및 G^A 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[1445] R^6 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[1446] R^7 은 수소, 할로젠, $-OR^j$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- G^{3A} 이고;

[1447] R^8 은 수소, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[1448] R^9 , R^{10} , 및 R^{13} 은, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^j$, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[1449] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_3 알킬, 또는 할로젠이고;

[1450] G^{1A} , G^{3A} , 및 G^A 는, 각 발생에서, 각각 독립적으로 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 치환되지 않거나 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^s 그룹으로 치환되고; 여기서,

[1451] R^s 은, 각 발생에서, 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, $-CN$, 옥소, NO_2 , $-OR^j$, $-OC(O)R^k$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-SR^j$, $-S(O)_2R^j$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- OR^j , $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $OC(O)R^k$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $OC(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- SR^j , $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $S(O)_2R^j$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $S(O)_2N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $C(O)R^j$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $C(O)OR^j$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $C(O)N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $N(R^j)_2$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $N(R^j)C(O)R^k$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- $N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, 또는 $-(C_1-C_6$ 알킬레닐)- CN 이고;

[1452] R^j 는, 각 발생에서, 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

- [1453] R^k 는, 각 발생에서, 독립적으로 C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 할로알킬이다.
- [1454] 예시적인 화학식 (I)의 화합물은, 이에 제한되는 것을 아니지만, 다음을 포함한다:
- [1455] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1456] 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1457] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사아미드;
- [1458] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2S,4S)-2-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사아미드;
- [1459] 메틸 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1460] 메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1461] 메틸 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1462] 메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1463] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1464] 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1465] 메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1466] 메틸 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1467] 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1468] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1469] 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1470] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1471] 메틸 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1472] 메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1473] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1474] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로

멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;

- [1475] 메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1476] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-7-메톡시-2-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1477] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1478] 에틸 rel-3-[(2S,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1479] 에틸 rel-3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1480] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산;
- [1481] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1482] rac-3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산;
- [1483] rac-3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산;
- [1484] 메틸 rac-3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1485] rac-3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산;
- [1486] rac-3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산;
- [1487] rac-메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1488] rac-메틸 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1489] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산;
- [1490] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산;
- [1491] 메틸 3-[4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1492] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1493] 메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1494] rac-N-[(2R,4R)-2-사이클로프로필-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1495] rac-N-[(2R,4S)-2-사이클로프로필-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥

솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;

- [1496] 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-7-카복실산;
- [1497] 3-({3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조일}아미노)-1-메틸사이클로헥탄카복실산;
- [1498] (2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-2-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-6-카복실산;
- [1499] 메틸 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-7-카복실레이트;
- [1500] 메틸(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-2-(3-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-6-카복실레이트;
- [1501] 메틸(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-2-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-6-카복실레이트;
- [1502] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]벤즈아미드;
- [1503] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3-{[(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]카보닐}페닐)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1504] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-(3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로필)벤즈아미드;
- [1505] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드;
- [1506] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3-{[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]카보닐}페닐)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1507] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3-{[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]카보닐}페닐)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1508] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-[(1-하이드록시사이클로부틸)메틸]벤즈아미드;
- [1509] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3-{[3-(하이드록시메틸)-3-메틸아제티딘-1-일]카보닐}페닐)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1510] N-(7-브로모-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1511] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-메톡시-2-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1512] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R)-2-[3-(하이드록시메틸)페닐]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1513] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1514] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-메톡시-2-페닐-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1515] N-[2-(3,4-디클로로페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1516] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-

일]사이클로프로판카복스아미드;

- [1517] N-[2-(4-클로로페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1518] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}사이클로프로판카복스아미드;
- [1519] N-[2-(2-클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1520] N-[2-(3,4-디클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1521] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(2-페닐-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1522] N-[2-(4-클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1523] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1524] N-[2-(3-클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1525] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[2-(4-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1526] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1527] N-(3-벤질-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1528] N-[(4R)-2,2-디에틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1529] N-[(4R)-2,2-비스(플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1530] N-[(4R)-7-클로로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1531] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4R)-8-플루오로-2,2-비스(플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1532] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4R)-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,1'-사이클로펜탄]-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1533] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4R)-7-플루오로-2,2-비스(플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1534] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2S,4R)-2-(플루오로메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1535] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(디플루오로메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1536] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2S,4R)-2-(디플루오로메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1537] N-[(2S,4R)-7-클로로-2-(디플루오로메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤

조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;

- [1538] N-[(2R,4R)-7-클로로-2-(디플루오로메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1539] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2S,4R)-2-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1540] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4R)-7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1541] N-[(4R)-7-클로로-2,2-비스(플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1542] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4S)-6-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1543] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4S)-6-플루오로-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,1'-사이클로부탄]-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1544] N-[(4R)-8-클로로-7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1545] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[3-(3,4-디메톡시벤질)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1546] 3급-부틸 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1'H-스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트;
- [1547] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-플루오로-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1548] 메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1549] 메틸 3-[(2R,4R)-7-(벤질옥시)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1550] 3-[(2R,4R)-7-(카복시메톡시)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1551] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1552] 3-[(2R,4R)-7-(벤질옥시)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1553] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{1'-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-7-플루오로-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일}사이클로프로판카복스아미드;
- [1554] 벤질 4'-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7'-플루오로-3',4'-디하이드로-1H-스피로[아제티딘-3,2'-크로멘]-1-카복실레이트;
- [1555] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7-플루오로-1'-(메틸설포닐)-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1556] N-(1'-아세틸-7-플루오로-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1557] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7'-플루오로-3',4'-디하이드로스피로[아제티딘-3,2'-크로멘]-4-일)사이클로프로판카복스아미드;
- [1558] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7'-플루오로-1-(메틸설포닐)-3',4'-디하이드로스피로[아제티딘-

3,2'-크로멘]-4'-일]사이클로프로판카복사미드;

- [1559] N-(1-아세틸-7'-플루오로-3',4'-디하이드로스피로[아제티딘-3,2'-크로멘]-4'-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드;
- [1560] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-플루오로에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1561] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[1'-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-7-메톡시-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일]사이클로프로판카복사미드;
- [1562] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1563] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산;
- [1564] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1565] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1566] 메틸 rac-3-[(2R,4R)-7-클로로-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1567] 메틸 rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1568] rac-3-[(2R,4R)-7-클로로-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산;
- [1569] 3급-부틸 3-[4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]아제티딘-1-카복실레이트;
- [1570] N-[2-(아제티딘-3-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드;
- [1571] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{7-메톡시-2-[1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}사이클로프로판카복사미드;
- [1572] 메틸 rac-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트;
- [1573] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1574] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1575] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1576] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1577] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1578] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-하이드록시-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판카복사미드;
- [1579] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7-(디플루오로메톡시)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-

일]사이클로프로판카복스아미드;

- [1580] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7-메톡시-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드;
- [1581] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트;
- [1582] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1583] 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,1'-사이클로부탄]-3'-카복실산;
- [1584] 에틸 rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실레이트;
- [1585] 메틸 rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실레이트;
- [1586] 에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실레이트;
- [1587] 2-[(4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실산;
- [1588] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실산;
- [1589] 에틸 rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실레이트;
- [1590] 2-[(4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실산;
- [1591] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-2-플루오로벤조에이트;
- [1592] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-3-플루오로벤조에이트;
- [1593] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-2-플루오로벤조산;
- [1594] 에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트;
- [1595] 에틸 rel-2-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트;
- [1596] 에틸 rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트;
- [1597] rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1598] rel-2-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1599] rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1600] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산;

드로-2H-크로멘-2-일]-3-플루오로벤조산;

- [1601] 메틸 rac-3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실레이트;
- [1602] rac-3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실산;
- [1603] 에틸 rac-6-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트;
- [1604] 에틸 rac-6-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트;
- [1605] 에틸 3-[4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로부탄카복실레이트;
- [1606] 3-[4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로부탄카복실산;
- [1607] rac-6-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실산;
- [1608] rac-6-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실산;
- [1609] 에틸 rel-2-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트;
- [1610] rel-2-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1611] 에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트;
- [1612] rel-2-[(2S,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1613] 메틸 rel-6-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트;
- [1614] 메틸 rel-6-[(2S,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트;
- [1615] 메틸 rel-6-[(2S,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트;
- [1616] 메틸 rel-6-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트;
- [1617] 에틸 rac-(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실레이트;
- [1618] rac-(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실산;
- [1619] rel-6-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실산;
- [1620] rac-(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시-N-프로필-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드;
- [1621] rac-(2R,4R)-N-벤질-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시-N-프로필-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드;

드록시에틸)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;

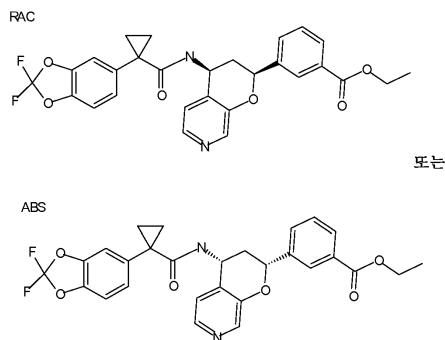
- [1622] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-2-페닐에틸)-7-메톡시-N-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1623] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-{[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]카보닐}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드;
- [1624] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1625] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1626] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1627] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-N-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1628] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{(2R,4R)-2-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)카보닐]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}사이클로프로판카복사미드;
- [1629] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-메톡시-2-(1,4-옥사제판-4-일카보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드;
- [1630] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-N-메틸-N-(옥세탄-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1631] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-메톡시-2-(모르폴린-4-일카보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드;
- [1632] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에틸]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1633] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-[2-(3-하이드록시페닐)에틸]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1634] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1635] rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1636] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1637] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시-N-프로필-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1638] rac-(2R,4S)-N-벤질-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1639] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-2-페닐에틸)-7-메톡시-N-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드;
- [1640] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{(2R,4S)-2-[(4-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}사이클로프로판카복사미드;
- [1641] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-2-{[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]카보닐}-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드;
- [1642] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-

2-메틸프로필)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;

- [1643] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1644] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1645] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1646] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-N-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1647] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-2-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)카보닐]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사아미드;
- [1648] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-7-메톡시-2-(1,4-옥사제판-4-일카보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사아미드;
- [1649] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-N-메틸-N-(옥세탄-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1650] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-7-메톡시-2-(모르폴린-4-일카보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사아미드;
- [1651] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에틸]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1652] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-[2-(3-하이드록시페닐)에틸]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1653] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1654] rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사아미드;
- [1655] rac-1-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]카보닐]피롤리딘-3-카복실산;
- [1656] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(6-브로모-2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산;
- [1657] 메틸 4-((2R,4R)-4-(1-(6-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사아미도)-7-메톡시크로만-2-일)벤조에이트; 및
- [1658] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-(메틸설포닐)벤즈아미드.
- [1659] 화합물 명칭은 Advanced Chemical Development에 의한 Name 2012 명명 알고리즘(naming algorithm) 또는 CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076의 일부로서의 Struct=Name 명명 알고리즘을 사용하여 할당된다.
- [1660] 본 발명의 화합물은 입체이성체로서 존재할 수 있고, 여기서, 비대칭 또는 키랄 중심이 존재한다. 이들 입체이성체는 키랄 탄소 원자 주변 치환체의 배치에 좌우되어 "R" 또는 "S"이다. 본원에 사용된 용어 "R" 및 "S"는 문헌[참조: IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30]에 정의된 배치이다. 본 발명은 다양한 입체이성체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 구체적으로 본 발명의 범위 내에 포함된다. 입체이성체는 에난티오머 및 부분입체이성체, 및 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 개별적인 입체이성체는 비대칭 또는 키랄 중심을 포함하는 시판 출발 물질로부터 합성으로 또는 라세미체 혼합물을 제조하고, 이어서, 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 분해 방법에 의해 제조할 수 있다. 이들 분해 방법은 (1) 에난티오머의 혼합물의 키랄 보조제로의 부착, 재결

정화 또는 크로마토그래피에 의한 수득한 부분입체이성체의 혼합물의 분리 및 문헌[참조: Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에 기재된 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 임의의 유리, 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 컬럼 상 광학 에난티오머의 혼합물의 직접 분리 또는 (3) 분별 재결정화 방법에 의해 예시된다.

- [1661] 공지된 절대 배치가 아닌 상대적 키랄 중심은, 임의적으로(arbitrarily) 표시될 수 있고, 모든 명칭은 rel-(상대적에 대해)을 접두사로 붙인다. 예를 들면, 에틸 rel-3-[(2S,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일]벤조에이트는



- [1662] 를 의미한다.
- [1663] 특정한 명칭은 rac-(라세미체에 대해)를 접두사로 붙이고, 약 1:1의 비의 2개의 에난티오머의 라세미체 혼합물을 나타낸다.
- [1664] 본 발명의 화합물은 시스 또는 트랜스 이성체로서 존재할 수 있고, 여기서, 환 상 치환체는 서로에 대해 환의 동일한 측면(시스) 상, 또는 서로에 대해 환의 반대 측면(트랜스) 상에 존재하는 방식으로 부착될 수 있다. 예를 들면, 사이클로부탄은 시스 또는 트랜스 배치로 존재할 수 있고, 단일 이성체 또는 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 개별적인 시스 또는 트랜스 이성체를 선택적 유기 변형을 사용하여 출발 물질로부터 합성으로 제조할 수 있거나, 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물을 정제하여 단일 이성체 형태로 제조할 수 있다. 이러한 방법은 당해 기술 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있고, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 이성체의 분리를 포함할 수 있다.

- [1665] 본 발명의 화합물이 호변체 형태, 뿐만 아니라 기하이성체를 가질 수 있고, 이들은 또한 본 발명의 측면을 구성하는 것을 이해하여야 한다.

- [1666] 본 발명의 개시는 모든 약제학적으로 허용되는 이소토프-표지된 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서, 하나 이상의 원자는 동일한 원자번호를 갖지만 천연에서 우세한 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 상이한 원자로 대체된다. 개시된 화합물에 포함하기에 적합한 이소토프의 예는 수소의 이소토프, 예를 들면, ^2H 및 ^3H , 탄소, 예를 들면, ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소, 예를 들면, ^{36}Cl , 불소, 예를 들면, ^{18}F , 요오드, 예를 들면, ^{123}I 및 ^{125}I , 질소, 예를 들면, ^{13}N 및 ^{15}N , 산소, 예를 들면, ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인, 예를 들면, ^{32}P , 및 황, 예를 들면, ^{35}S 이다. 특정한 이소토프-표지된 화학식 (I)의 화합물, 예를 들면, 방사성 이소토프를 도입한 것은, 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 이소토프 삼중수소, 즉, ^3H , 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 가, 특히 검출의 도입 및 준비 수단의 용이성 관점에서 목적을 위해 유용하다. 중질(heavier) 이소토프, 예를 들면, 중수소, 즉, ^2H 로의 치환은, 더 높은 대사 안정성으로부터 수득된 특정한 치료학적 이익, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요구조건을 수득할 수 있고, 이에 따라, 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 이소토프, 예를 들면, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유를 시험하기 위한 양전자 방출 단층촬영법(PET) 연구에서 유용할 수 있다. 이소토프-표지된 화학식 (I)의 화합물은 일반적으로 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적합한 이소토프-표지된 시약을 사용하는 수반되는 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [1667] 따라서, 본 명세서 내의 화학식 도면은 단지 가능한 호변체, 기하이성체, 또는 입체이성체 형태 중 하나를 나타

낼 수 있다. 본 발명이 임의의 호변체, 기하이성체, 또는 입체이성체 형태, 및 이의 혼합물을 포함하고, 화학식 도면 내에 사용된 임의의 하나의 호변체, 기하이성체, 또는 입체이성체 형태에만 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다.

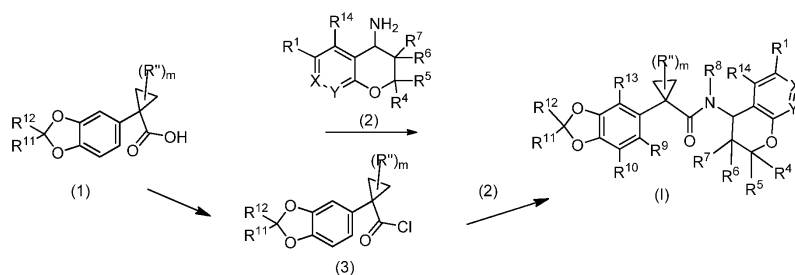
- [1669] 화학식 (I)의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 구절 "약제학적으로 허용되는 염"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 저급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 의학적 판단의 범위 내에서 건전하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 의미한다.
- [1670] 약제학적으로 허용되는 염은 문헌에 기술된다[참조: S. M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19].
- [1671] 화학식 (I)의 화합물은 염기성 또는 산성 관능기 중 하나, 또는 둘 다를 포함할 수 있고, 목적하는 경우 적합한 산 또는 염기를 사용하여 약제학적으로 허용되는 염으로 전환시킬 수 있다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일계내에서 제조할 수 있다.
- [1672] 산 부가 염의 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트(이소티오네이트), 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 팔미토에이트, 펙티네이트, 피설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카보네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할라이드, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 설페이트, 예를 들면, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트; 장쇄 할라이드, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 아릴알킬 할라이드, 예를 들면, 벤질 및 펜에틸 브로마이드 및 기타와 같은 제제로 4급화될 수 있다. 수용성 또는 유용성 또는 분산성 제품은 이에 의해 획득된다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 및 인산과 같은 무기산 및 아세트산, 푸마르산, 말산, 4-메틸벤젠설포산, 선흥산 및 시트르산과 같은 유기산을 포함한다.
- [1673] 염기성 부가 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일계내에서 카복실산-함유 모이어티를 적합한 염기, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 비카보네이트와, 또는 암모니아 또는 유기 일차, 이차 또는 삼차 아민과 반응시켜 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은, 이에 제한되는 것을 아니지만, 알칼리 금속 또는 알칼리토금속, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 기반으로 하는 양이온 및 비독성 4급 암모니아 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민 등을 포함하는 아민 양이온을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 유기 아민의 다른 예는 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등을 포함한다.
- [1674] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 프로드럭" 또는 "프로드럭"은 본 발명의 화합물의 프로드럭을 나타내고, 이는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 저급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 의학적 판단의 범위 내에서 건전하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하고, 의도된 용도에 효과적이다.
- [1675] 본 발명은 합성 방법으로 형성되거나 프로드럭의 생체내 생체전환에 의해 형성된 화학식 (I)의 화합물을 고려한다.
- [1676] 본원에 기재된 화합물은 비용매화 뿐만 아니라 용매화 형태로 존재하고, 수화물 형태, 예를 들면, 반-수화물을 포함한다. 일반적으로, 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 그 중에서도 물 및 에탄올을 갖는 용매화 형태는 본 발명의 목적을 위한 비용매화 형태와 동가이다.
- [1677] 일반적 합성
- [1678] 화학식 (I)의 화합물 및 특정 예를 포함하는 다양한 실시형태에서 본원에 기재된 화합물은 당해 기술 분야에 공지된 방법에 의해, 예를 들면, 반응식 1 내지 9에 도시된 반응식을 통해 제조될 수 있다. 하기 반응식에 사용된 변수 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R'' , G^{2A} , X, Y, 및 m은, 달리 지시되지 않는 한, 요지 및 상세한 설명 부분에 열거된 의미를 갖는다.

[1679] 반응식 및 구체적인 실시예의 설명에 사용된 약어는 하기 의미를 갖는다: n-BuLi는 n-부틸리튬이고, DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고, DMSO는 디메틸 설펍사이드이고, dppf는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고, LC/MS는 액체 크로마토그래피/질량 분석이고, Prep HPLC는 분취용 고성능 액체 크로마토그래피이고, MeOH는 메탄올이고, MTBE는 메틸 3급-부틸 에테르이고, NMR은 핵자기공명이고, SFC는 초임계 유체 크로마토그래피이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, THF는 테트라하이드로푸란이다.

[1680] 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 기재된 일반적 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 화학식 (1)의 산과 화학식 (2)의 아민을 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 및 염기, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 디이소프로필에틸 아민의 존재하에, 용매, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, DMF에서, 주위 온도에서 반응시켜 화학식 (I)의 아마이드를 제조할 수 있다.

[1681] 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물은 (a) 산(1)과 옥살릴 클로라이드를 촉매량의 DMF의 존재하에, 용매, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 디클로로메탄에서, 주위 온도에서 처리하여 상응하는 산 클로라이드(3)를 제조하고, (b) 산 클로라이드(3)와 아민(2)을 염기, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 트리에틸아민의 존재하에, 용매, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 디클로로메탄에서, 주위 온도에서 반응시켜 제조할 수 있다.

[1682] 반응식 1

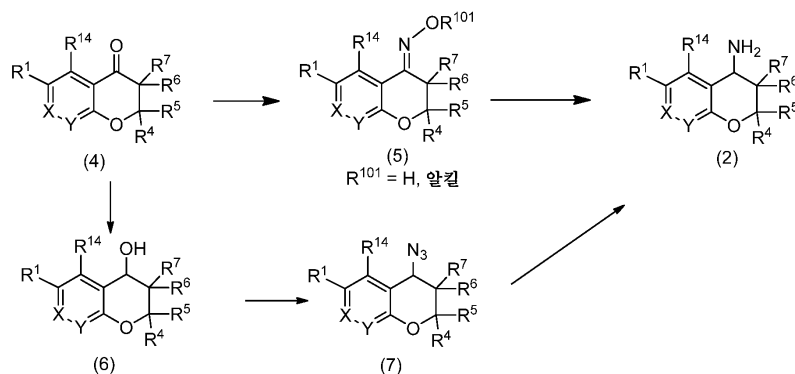


[1683]

[1684] 필수적인 화학식 (2)의 아민을 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 선택된 수개의 방법 및 합성 중간체 중 어느 것에 의해 반응식 2 내지 5에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 (2)의 라세미체 아민을 상응하는 크로마논으로부터 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 크로마논(4)을 하이드록실아민 또는 알콕시아민, 예를 들면, 메톡시아민으로 처리하여 화학식 (5)의 옥심을 제조할 수 있다. (5)의 옥심 그룹을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여, 예를 들면, 수소화분해 수소 및 촉매, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 탄소상 백금, 또는 라네이-니켈, 또는 백금(IV) 옥사이드의 존재하에 환원시켜, 화학식 (2)의 아민을 제조할 수 있다.

[1685] 대안적으로, 크로마논(4)을 환원제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 나트륨 보로하이드라이드로 처리하여, 알콜(6)을 제조할 수 있다. 알콜(6)을 설폰화제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메탄설폰산 무수물로 활성화시키고, 이어서, 친핵 아지드 공급원, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 테트라부틸 암모늄 아지드로 변위시켜 화학식 (7)의 아지드로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 알콜(6)을 디페닐포스포릴 아지드로 염기, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔의 존재하에 처리하여, 아지드(7)를 제조할 수 있다. 아민(2)을 포스핀 제제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 트리페닐포스핀으로 적합한 물 혼화성 유기 공-용매, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, THF를 사용하여 처리하여 아지드(7)를 환원하여 제조할 수 있다.

[1686] 반응식 2

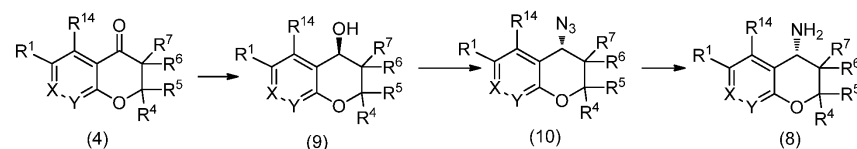


[1687]

[1688] 키랄 아민을 반응식 3 및 4에 요약된 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 화학식 (8), (15), 및 (16)의 키랄 아민을 반응식 1에 요약된 합성 방법을 사용하여 본원에 기재된 표적 화합물로 전환시킬 수 있다.

[1689] 크로마논(4)을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 키랄 하이드라이드 공급원으로 처리하여[참조: Corey, E.J. et al. J.Org. Chem. 1988, 53, 2861; Kawanami, S. et al. Tetrahedron 2003, 59, 8411; Corey, E.J. et al. Tetrahedron Asymm. 2002, 13, 1347] 화학식 (9)의 키랄 알콜을 제조할 수 있다. 알콜(9)을 반응식 2에 기재된 시약 및 반응 조건을 사용하여 화학식 (10)의 아지드로 그리고 후속적으로 아민(8)으로 전환시킬 수 있다.

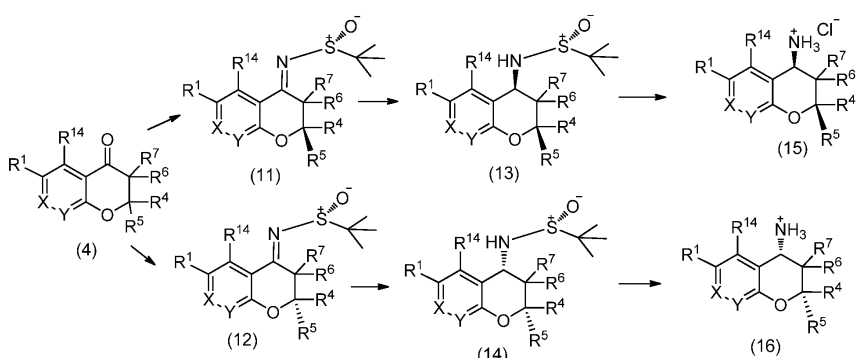
[1690] 반응식 3



[1691]

[1692] 대안적으로, 키랄 아민의 하이드로클로라이드 염을 문헌[참조: Ellman and co-workers; Tanuwidjaja, J.; Ellman, J.A. et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 626]에 기재된 일반적 절차에 따라서 반응식 4에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 크로마논(4)과 키랄 설펜아미드, 예를 들면, 3급-부탄설펜아미드를 루이스산, 예를 들면, 티탄(IV) 에톡사이드의 존재하에 축합하여 N-설펜일 이민 중간체(11) 및 (12)를 제조할 수 있다. (11) 및 (12)의 부분입체이성체 혼합물을 크로마토그래피를 통해 분리할 수 있다. 각각의 N-설펜일 이민 중간체(11) 및 (12)를 시약, 예를 들면, 나트륨 보로하이드라이드로 후속적으로 환원시켜 화학식 (13) 및 (14)의 설펜아미드를 제조할 수 있다. 설펜아미드(13) 및 (14)를 HCl 또는 아세트산 클로라이드 및 메탄올로 처리하여 아민의 하이드로클로라이드 염(15) 및 (16)을 제조한다.

[1693] 반응식 4



[1694]

[1695] 화학식 (17)(여기서, R⁵는 G^{2A}이다)의 옥심의 입체선택적 수소화분해는 환원제, 예를 들면, 탄소상 백금 또는 백금(IV) 옥사이드/아세트산의 존재하에 반응식 5에 나타난 바와 같이 성취할 수 있다. 환원은 선택적으로 화학

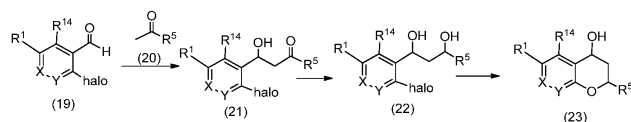
식 (18)의 단일 에난티오머를 제공한다.

반응식 5



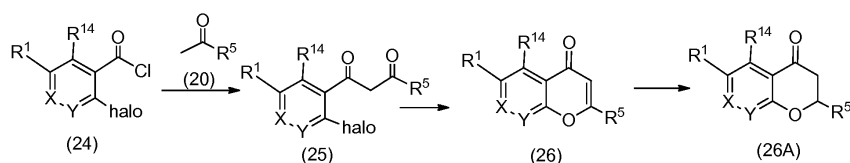
화학식 (6) 및 (9)의 알콜(여기서, R^4 , R^6 , 및 R^7 은 수소이고, R^5 는 알킬 또는 G^{2A} 이다)을, 반응식 6에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 (20)의 에탄온을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드로 용매, 예를 들면, THF에서 약 -78°C 에서 처리하고, 이어서, 화학식 (19)의 알데히드로 처리하여, 화학식 (21)의 하이드록시케톤을 제조할 수 있다. (21)을 환원제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 나트륨 보로하이드라이드로, 임의로 착화제, 예를 들면, 디에틸메톡시보란의 존재하에 환원시켜, 화학식 (22)의 디올을 제조한다. 디올(22)의 고리화는 DBU의 존재하에 승온(예를 들면, 약 60°C 내지 약 90°C)에서 성취할 수 있다. 시스 및 트랜스 이성체는 (23)을 컬럼 크로마토그래피하여 수득할 수 있다.

반응식 6



크로마논(4)(여기서, R^4 , R^6 , 및 R^7 은 수소이고, R^5 는 알킬 또는 G^{2A} 이다)을, 반응식 7에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 (20)의 에탄온과 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드를 용매, 예를 들면, THF에서 약 -78°C 에서 반응시키고, 이어서, 화학식 (24)의 산 클로라이드로 처리하여 화학식 (25)의 중간체를 제조할 수 있다. (25)를 염기, 예를 들면, 탄산칼륨의 존재하에 용매, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, DMF에서, 승온(예를 들면, 약 90°C 내지 약 120°C)에서 고리화하여 크로메논(26)을 제조한다. 크로메논(26)의 크로마논(26A)으로의 변형은 a) (26)을 적합한 환원제로 환원하여 상응하는 크로만올(23)을 제조하고, b) 크로만올을 산화제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 존스 시약으로 산화하여 성취할 수 있다.

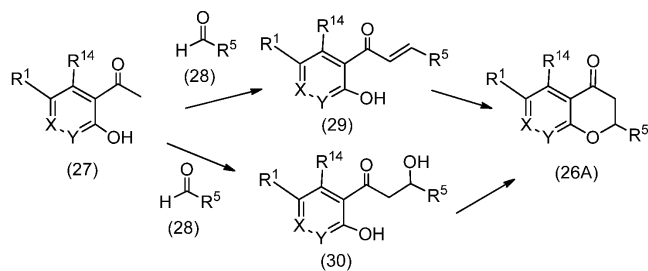
반응식 7



크로마논(4)(여기서, R^4 , R^6 , 및 R^7 은 수소이고, R^5 는 알킬 또는 G^{2A} 이다)을, 반응식 8에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 하이드록시에탄온(27)을 알데히드(28)로 염기, 예를 들면, 수산화나트륨의 존재하에 처리하여 중간체(29)를 제조할 수 있다. (29)의 (26A)로의 고리화를 진한 HCl로 승온(예를 들면, 약 100°C)에서 처리하여 성취할 수 있다.

대안적으로, 크로마논(26A)을 a) 하이드록시에탄온(27)을 리튬 디이소프로필아미드 및 알데히드(28)로 처리하여 중간체(30)를 제조하고, b) (30)을 트리플루오로아세트산 무수물 및 DBU의 존재하에 고리화하여 제조할 수 있다.

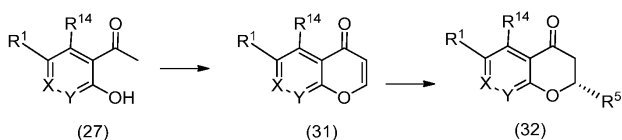
[1706] 반응식 8



[1707]

[1708] 키랄 크로마논(32)(여기서, R⁵는 아릴 또는 헤테로아릴이다)을 반응식 9에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 하이드록시에탄온(27)을 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민으로 승온(약 100℃ 내지 약 120℃)에서 또는 마이크로로와 조사하에 처리하여 크로메논(31)을 제조할 수 있다. (31)을 아릴 또는 헤테로아릴 보론산(또는 이의 에스테르)로 (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸, 및 촉매, 예를 들면, 비스(2,2,2-트리플루로아세톡시)팔라듐의 존재하에 처리하여 키랄 크로마논(32)을 제조한다.

[1709] 반응식 9



[1710]

[1711] 각 개별적인 단계에 대한 최적 반응 조건 및 반응 시간은 사용되는 특정한 반응물 및 사용되는 반응물에 존재하는 치환체에 따라 가변적일 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 용이하게 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 선택될 수 있다. 구체적인 절차는 합성 실시예 섹션에 제공된다. 반응은 추가로 통상의 방식으로, 예를 들면, 잔사로부터 용매를 제거하고 추가로 당해 기술 분야에 일반적으로 공지된 방법에 따라서, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 결정화, 증류, 추출, 분쇄(trituration) 및 크로마토그래피로 정제하여 진행할 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 출발 물질 및 시약은 시판되거나, 시판 물질로부터 화학 문헌에 기재된 방법을 사용하여 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 제조될 수 있다.

[1712] 반응 조건, 시약 및 합성 경로의 순서, 반응 조건과 양립될 수 없는 임의의 화학 관능기의 보호, 및 방법의 반응 순서에서 적합한 지점에서 탈보호의 적합한 조작을 포함하는 일반적인 실험은, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이러한 적합한 보호 그룹을 사용하여 상이한 치환체를 보호 및 탈보호하기 위해 적합한 보호 그룹 및 방법은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되어 있고; 이의 예는 본원에 이의 전문이 참조로서 포함된 문헌에서 발견할 수 있다[참조: T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)]. 본 발명의 화합물의 합성은 상기 기재된 합성 반응식 및 구체적인 예에 기재된 것과 유사한 방법으로 수행될 수 있다.

[1713] 시판되지 않는 경우, 출발 물질을 표준 유기 화학 기술, 공지된 합성 기술과 유사한 기술, 구조적으로 유사한 화합물, 또는 상기한 반응식과 유사한 기술 또는 합성 실시예 섹션에서 기재된 절차로부터 선택된 절차로 제조할 수 있다.

[1714] 화합물의 광학 활성 형태가 요구되는 경우, (예를 들면, 적합한 반응 단계의 비대칭 유도에 의해 제조된) 광학 활성 출발 물질을 사용하는 본원에 기재된 절차 중 하나를 수행하여 또는 표준 절차(예를 들면, 크로마토그래피 분리, 재결정화 또는 효소적 분해)를 사용하는 화합물 또는 중간체의 입체이성체의 혼합물을 분해하여 수득될 수 있다.

[1715] 유사하게는, 화합물의 순수한 기하학적 이성체가 요구되는 경우, 출발 물질로서 순수한 기하학적 이성체를 사용하는 상기 절차 중 하나를 수행하여, 또는 표준 절차, 예를 들면, 크로마토그래피 분리를 사용하는 화합물 또는 중간체의 기하학적 이성체의 혼합물을 분해하여 제조할 수 있다.

[1716] 약제학적 조성물

[1717] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 이의 약제학적

으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 구절 "약제학적 조성물"은 의학적 또는 수의학적 용도에서 투여를 위해 적합한 조성물을 언급한다.

- [1718] 화학식 (I)의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 병용하여 포함하는 약제학적 조성물을 대상자에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적액에 의해), 협측으로 또는 경구 또는 비강 스프레이로서 투여할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하 및 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 언급한다.
- [1719] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 모든 타입의 비-독성, 불활성 고체, 반-고체 또는 액체 필러, 희석제, 캡슐 물질 또는 제형화 보조제를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 역할을 하는 물질의 일부 예는 당, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 프로필렌 글리콜; 에스테르 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 알긴산; 발열원-비함유 물; 등장성 염수; 링거 용액; 에틸 알콜, 및 포스페이트 완충 용액, 뿐만 아니라 다른 비-독성 혼화성 윤활제, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 향료 제제, 보존제 및 항산화제는 또한 제형자의 판단에 따라서 조성물에 존재할 수 있다.
- [1720] 비경구 주사를 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전 뿐만 아니라 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액 내로 사용하기 직전에 재구성을 위한 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성유(예를 들면, 올리브유), 주사가 가능한 유기 에스테르(예를 들면, 에틸 올레에이트), 및 적합한 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 유동성은, 예를 들면, 코팅 물질, 예를 들면, 레시틴을 사용하여, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기를 유지하여 그리고 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다.
- [1721] 이들 조성물은 또한 아유반트, 예를 들면, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 포함할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균 제제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시켜 보장할 수 있다. 또한 등장성 제제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것을 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수 지연 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시켜 수행될 수 있다.
- [1722] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이는 열악한 수용해도를 갖는 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 수행될 수 있다. 이에 따라 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 좌우되고, 또한, 결정 크기 및 결정 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구-투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클 안에 용해시키거나 현탁시켜 수행할 수 있다.
- [1723] 주사가 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예를 들면, 폴리락타이드-폴리글리콜라이드 중 약물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성하여 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 좌우되어, 약물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가 가능한 제형은 또한 약물을 신체 조직에 혼화성인 리포솜 또는 미세에멀전에 포획하여 제조한다.
- [1724] 주사가 가능한 제형은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통해 여과하여 또는 사용 직전 멸균수 또는 또다른 멸균 주사가 가능한 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 포함시켜 멸균시킬 수 있다.
- [1725] 경구 투여를 위한 고체 투여형(dosage form)은 캡슐제, 정제, 알약, 분말 및 과립제를 포함한다. 특정한 실시 형태에서, 고체 투여형은 1% 내지 95%(w/w)의 화학식 (I)의 화합물을 포함할 수 있다. 특정한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 고체 투여형에서 5% 내지 70%(w/w)의 범위로 존재할 수 있다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 필러 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨

및 실리산; b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아; c) 습윤제, 예를 들면, 글리세롤; d) 봉해제, 예를 들면, 한천-한천, 갈습 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리케이트 및 나트륨 카보네이트; e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀; f) 흡수 가속화제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물; g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; h) 흡착제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 클레이 및 i) 윤활제, 예를 들면, 탈크, 갈습 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이의 혼합물과 혼합할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 알약의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[1726] 약제학적 조성물은 단위 투여형일 수 있다. 이러한 형태에서, 제제는 활성 성분의 적합한 양을 포함하는 단일 용량으로 분할된다. 단위 투여형은 패키지 제제, 별개 양의 제제를 포함하는 패키지, 예를 들면, 패키지 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중 분할될 수 있다. 또한, 단위 투여형은 캡슐제, 정제, 사체제, 또는 로젠지제 자체일 수 있거나, 적합한 수의 패키지 형태의 이들 중 어느 것일 수 있다. 단일 용량 제제에서 활성 성분의 양은 특정한 어플리케이션 및 활성 성분의 효능에 따라서 0.1mg 내지 1000mg, 1mg 내지 100mg, 또는 1% 내지 95%(w/w)의 단일 용량으로 다양하거나 조절될 수 있다. 조성물은 또한, 목적하는 경우, 다른 치료제를 포함할 수 있다.

[1727] 대상자에게 투여되는 용량은 사용되는 특정한 화합물의 효능 및 대상자의 상태, 뿐만 아니라 치료될 대상자의 체중 또는 체표면적에 의해 결정될 수 있다. 용량의 크기는 또한 특정한 대상자에서 특정한 화합물의 투여를 동반하는 임의의 유해한 부작용의 존재, 특성, 및 범위에 의해 결정될 것이다. 치료될 장애의 치료 또는 예방에서 투여될 화합물의 유효량을 측정할 때, 의사는 인자, 예를 들면, 화합물의 순환하는 플라스마 수준, 화합물 독성, 및/또는 질환의 진행 등을 평가할 수 있다.

[1728] 투여를 위해, 화합물은, 이에 제한되는 것을 아니지만, 화합물의 LD₅₀, 화합물의 약동학적 프로파일, 사용금지 약물, 및 대상자의 체중 및 전반적인 건강에 적용되었을 때 다양한 농도에서의 화합물의 부작용을 포함할 수 있는 인자에 의해 결정된 속도로 투여될 수 있다. 투여는 단일 또는 분할된 투약으로 수행될 수 있다.

[1729] 본 발명의 약제학적 방법에 사용되는 화합물은 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg의 초기 용량으로 매일 투여될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 매일 투약 범위는 약 0.1mg/kg 내지 약 10mg/kg이다. 그러나, 용량은 대상자의 요구조건, 치료될 상태의 중증도, 및 사용되는 화합물에 좌우되어 가변적일 수 있다. 특정한 상황에 대한 적합한 용량의 결정은 전문가의 기술 내에 있다. 치료는 보다 소량의 용량으로 개시할 수 있고, 이는 화합물의 최적 용량 보다 적다. 이후에, 용량을 상황하에 최적의 효과에 도달할 때까지 소량 증분으로 증가시킨다. 편의상, 총 일일 용량은 하루 동안 목적하는 경우 나누어지거나 분획으로 투여될 수 있다.

[1730] 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 담체를 사용하는 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 중 필러로서 사용될 수 있다.

[1731] 정제, 드라제, 캡슐제, 알약 및 과립제의 고체 투여형은 코팅 및 셸, 예를 들면, 장용 코팅 및 약제학적 제형화 기술에서 잘 공지된 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 또한 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[1732] 활성 화합물은 또한 적합한 경우 하나 이상의 상기한 담체를 갖는 미세캡슐화 형태일 수 있다.

[1733] 경구 투여를 위한 액체 투여형은 약제학적으로 허용되는 에멀전, 용액제, 현탁액제, 시럽 및 엘릭서제를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여형은 당해 기술 분야에 통상 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다.

[1734] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아췌반트, 예를 들면, 습윤제, 에멀전제 및 현탁 제제, 감미제, 향미제 및 향료 제제를 포함할 수 있다.

[1735] 현탁액은, 활성 화합물 이외에, 현탁 제제, 예를 들면, 에톡시화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천, 트라가칸트 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다.

- [1736] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 좌제이고, 이는 화합물을, 실온에서 고체이지만 체온에서 액체여서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 담체 또는 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 좌제 왁스와 같은 담체와 혼합하여 제조할 수 있다.
- [1737] 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유도될 수 있다. 리포솜은 수성 매질에 분산된 모노- 또는 다중-판상 수화된 액체 결정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 임의의 비-독성, 생리학적으로 허용되는 대사가 가능한 지질을 사용할 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은, 본 발명의 화합물 이외에, 안정화제, 보존제, 부형제 등을 포함할 수 있다. 지질의 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 천연 및 합성 인지질, 및 포스파티딜 콜린(레시틴)을, 개별적으로 또는 함께 사용하여 포함한다.
- [1738] 리포솜을 형성하는 방법은 예를 들면 문헌에 기재되어 있다[참조: Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq].
- [1739] 본원에 기재된 화합물의 국소 투여를 위한 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 요구되는 경우 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 필요한 보존제, 완충제 또는 추진체와 함께 멸균 조건하에 혼합될 수 있다. 안과적 제형, 눈 연고, 분말 및 용액은 또한 본 발명의 범위 내에 존재하는 것으로 고려된다.
- [1740] 사용 방법
- [1741] 임의의 양 및 임의의 경로의 투여를 사용하는 화합물 및 조성물은 대상자에게 낭성 섬유증, 폐장 기능부전, 쇼그렌 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD), 또는 만성 폐쇄성 기도 질환(COAD)의 치료 또는 예방을 위해 투여될 수 있다.
- [1742] 용어 "투여하는"은 화합물을 대상자와 접촉시키는 방법을 언급한다. 따라서, 화합물은 주사에 의해, 즉, 정맥 내, 근육 내, 피내, 피하, 십이지장 내, 비경구로, 또는 복강 내로 투여할 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 흡입, 예를 들면, 비내로 투여될 수 있다. 추가로, 화합물은 경피, 국소로, 및 이식으로 투여될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 화합물 및 이의 조성물은 경구로 전달될 수 있다. 화합물은 또한 직장, 협측, 질 내, 눈에, 또는 흡입에 의해 전달될 수 있다. CFTR-조절된 장애 및 상태는 장애 또는 상태의 특성에 좌우되어 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 조성물을 예방적으로, 급성으로, 및 만성적으로 사용하여 치료할 수 있다. 전형적으로, 이들 방법 각각에서 숙주 또는 대상자는 사람이지만, 다른 포유동물도 또한 상기 기재된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 조성물의 투여로부터 이익을 얻을 수 있다.
- [1743] 본 발명의 화합물은 CFTR의 조절자로서 유용하다. 따라서, 화합물 및 조성물은 특히 CFTR의 과다활성 또는 불활성이 관련되는 질환, 장애, 또는 상태의 중증도 또는 진행의 치료 또는 완화에 유용하다. 이에 따라, 본 발명은 낭성 섬유증, 폐장 기능부전, 쇼그렌 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD), 또는 만성 폐쇄성 기도 질환(COAD)의 치료 방법을 대상자에서 제공하고, 여기서, 방법은 상기 대상자에게 화학식 (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), 또는 (I-j)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 상기 기재된 이의 바람직한 실시형태의 치료학적 유효량을, 약제학적으로 허용되는 담체의 존재 또는 부재하에 투여하는 단계를 포함한다. 특히, 방법은 낭성 섬유증의 치료 또는 예방을 위한 것이다. 보다 특정한 실시형태에서, 낭성 섬유증은 I, II, III, IV, V, 및/또는 VI부류 돌연변이에 의해 야기된다.
- [1744] 하나의 실시형태는 의약에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 지시한다.
- [1745] 하나의 실시형태는 낭성 섬유증, 폐장 기능부전, 쇼그렌 증후군(SS), 만성 폐쇄성 폐 질환(COLD) 또는 만성 폐쇄성 기도 질환(COAD)의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), 또는 (I-j)에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 지시한다. 보다 특정한 실시형태에서, 낭성 섬유증은 I, II, III, IV, V, 및/또는 VI부류 돌연변이에 의해 야기된다.
- [1746] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 추가적인 치료제는 본 발명의 화합물 이외의 낭성 섬유증 치료제이다. 보다 특정한 실시형태에서, 낭성 섬유증은 I, II, III, IV, V, 및/또는 VI부류 돌연변이에 의해 야기된다.

- [1747] 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 단독 활성제만으로서 투여될 수 있거나, 동일하거나 유사한 치료학적 활성을 나타내고 이러한 병용 투여를 위해 안전하고 효과적인 것으로 결정된 다른 화합물을 포함하는 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 공투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 대상자에게 공투여될 수 있다. 용어 "공투여된"은 2개 이상의 다른 치료제를 동일한 약제학적 조성물로 또는 개별적인 약제학적 조성물로 병용하여 대상자에게 투여함을 의미한다. 따라서, 공투여는 동일한 대상자에게 동시에 또는 다른 시간에 2개 이상의 치료제의 단일 약제학적 조성물의 동시 투여 또는 2개 이상의 상이한 조성물의 투여를 포함한다.
- [1748] 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 CFTR 매개된 질환을 치료하기 위한 하나 이상의 추가적인 치료제의 치료학적 유효량과 공투여될 수 있고, 여기서, 치료제의 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 항생제(예를 들면, 아미노글리코사이드, 콜리스틴, 아스트레오남, 시프로플록사신, 및 아지트로마이신), 거담제(예를 들면, 고장성 염수, 아세틸시스테인, 도르나제 알파, 및 데누포솔), 췌장 효소 보충제(예를 들면, 판크레아틴, 및 판크레리파제), 상피 나트륨 채널 차단제(ENaC) 억제제, CFTR 조절자(예를 들면, CFTR 증강제, CFTR 교정자), 및 CFTR 증폭제(amplifier)를 포함한다. 하나의 실시형태에서, CFTR 매개된 질환은 낭성 섬유증이다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 CFTR 조절자 및 CFTR 증폭제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 1 또는 2개의 CFTR 조절자 및 1개의 CFTR 증폭제와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나의 증강제, 하나 이상의 교정자, 및 하나의 CFTR 증폭제와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나 이상의 CFTR 조절자와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나의 CFTR 조절자와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 2개의 CFTR 조절자와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 3개의 CFTR 조절자와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나의 증강제 및 하나 이상의 교정자와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나의 증강제 및 2개의 교정자와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나의 증강제와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나 이상의 교정자와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하나의 교정자와 함께 공투여될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 2개의 교정자와 함께 공투여될 수 있다.
- [1749] 증강제의 예는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 이바카프토르(VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, 및 N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1H-피라졸-5-카복사미드를 포함한다. 증강제의 예는 또한 하기 공보에 기재되어 있다: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, 및 WO2013038390; 및 US 출원 14/271,080 및 14/451,619.
- [1750] 하나의 실시형태에서, 증강제는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:
- [1751] 이바카프토르(VX-770, N-(2,4-디-3급-부틸-5-하이드록시페닐)-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카복사미드);
- [1752] CTP-656;
- [1753] NVS-QBW251;
- [1754] FD1860293;
- [1755] 2-(2-플루오로벤즈아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복사미드;
- [1756] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1H-피라졸-5-카복사미드;
- [1757] 2-(2-하이드록시벤즈아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복사미드
- [1758] 2-(1-하이드록시사이클로프로판카복사미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복사미드;
- [1759] 5,5,7,7-테트라메틸-2-(2-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복사미드

드;

- [1760] 2-(2-하이드록시-2-메틸프로판아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;
- [1761] 2-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로판카복스아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;
- [1762] 2-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로판아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;
- [1763] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1764] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1765] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1766] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1767] 5-3급-부틸-N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1768] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-5-에틸-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1769] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-3-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-카복스아미드;
- [1770] 2-(2-하이드록시프로판아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;
- [1771] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-4-클로로-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1772] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1,4,6,7-테트라하이드로피라노[4,3-c]피라졸-3-카복스아미드;
- [1773] 4-브로모-N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1774] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-4-클로로-5-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1775] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-4-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1776] 2-(2-하이드록시-3,3-디메틸부탄아미도)-5,5,7,7-테트라메틸-5,7-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;
- [1777] 2-[(2-하이드록시-4-메틸-펜타노일)아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;
- [1778] 5-(2-메톡시-에톡시)-1H-피라졸-3-카복실산(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-아미드;
- [1779] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-4-(3-메톡시프로필)-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1780] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-4-(2-에톡시에틸)-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1781] 2-[[(2S)-2-하이드록시-3,3-디메틸-부타노일]아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;

- [1782] 2-[[[(2R)-2-하이드록시-3,3-디메틸-부타노일]아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;
- [1783] 2-[(2-하이드록시-2,3,3-트리메틸-부타노일)아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드;
- [1784] [5-[(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)카바모일]피라졸-1-일]메틸 이수소 포스페이트;
- [1785] [3-[(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)카바모일]피라졸-1-일]메틸 이수소 포스페이트;
- [1786] N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-4-(1,4-디옥산-2-일)-1H-피라졸-3-카복스아미드;
- [1787] 5,5,7,7-테트라메틸-2-[[[(2S)-3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시-2-메틸-프로파노일]아미노]-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드; 및
- [1788] 2-[[[(2S)-2-하이드록시프로파노일]아미노]-5,5,7,7-테트라메틸-4H-티에노[2,3-c]피란-3-카복스아미드.
- [1789] 교정자의 비제한적 예는 루마카프토르(VX-809), 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{1-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일}사이클로프로판카복스아미드(VX-661), VX-983, GLPG2665, VX-152, VX-440, FDL169, FDL304, FD2052160, 및 FD2035659를 포함한다. 교정자의 예는 또한 하기 공보에 기재되어 있다: US20140274933 및 W02014160478; 및 US 출원 62/073586.
- [1790] 하나의 실시형태에서, 교정자(들)은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:
- [1791] 루마카프토르(VX-809);
- [1792] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{1-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-6-플루오로-2-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일}사이클로프로판카복스아미드(VX-661);
- [1793] VX-983;
- [1794] GLPG2665;
- [1795] VX-152;
- [1796] VX-440;
- [1797] FDL169
- [1798] FDL304;
- [1799] FD2052160;
- [1800] FD2035659;
- [1801] rac-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로-2H-피란-2-일]벤조산;
- [1802] rac-4-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로-2H-피란-2-일]벤조산;
- [1803] 3-[(2S,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로-2H-피란-2-일]벤조산;
- [1804] 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로-2H-피란-2-일]벤조산;
- [1805] rac-3-[(2R,4S,6S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-페닐테트라하이드로-2H-피란-2-일]벤조산;
- [1806] 3-[(2S,4R,6R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-페닐테트라하이드로-2H-피란-2-일]벤조산;

- [1807] 3-[(2R,4S,6S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-페닐테트라하이드로-2H-피란-2-일]벤조산; 및
- [1808] 4-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)테트라하이드로-2H-피란-2-일]벤조산.
- [1809] 하나의 실시형태에서, 추가적인 치료제는 CFTR 증폭제이다. CFTR 증폭제는 공지된 CFTR 조절자, 예를 들면, 증강제 및 교정자의 효과를 개선시킨다. CFTR 증폭제의 예는 PTI130이다. 증폭제의 예는 또한 하기 공보에 기재되어 있다: WO2015138909 및 WO2015138934.
- [1810] 하나의 실시형태에서, 추가적인 치료제는 상피 나트륨 채널 차단제(ENaC)의 활성을 직접적으로 채널을 차단하거나 간접적으로 ENaC 활성의 증가를 야기하는 프로테아제(예를 들면, 세린 프로테아제, 채널-활성화 프로테아제)의 조절에 의해 감소시키는 제제이다. 이러한 제제의 예는 카모스타트(트립신-유사 프로테아제 억제제), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, 아밀로라이드, 및 VX-371을 포함한다. 상피 나트륨 채널 차단제(ENaC)의 활성을 감소시키는 추가의 제제는, 예를 들면, PCT 공보 번호 WO2009074575 및 US 특허 번호 US8999976에서 발견할 수 있다.
- [1811] 하나의 실시형태에서, ENaC 억제제는 VX-371이다.
- [1812] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물 및/또는 염, 및 임의로, 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 키트를 지시한다.
- [1813] 본 발명은 또한, 낭성 섬유증 막관통 전도 조절자(CFTR) 단백질을 조절하여 치료가능한 질환(낭성 섬유증, 쇼그렌 증후군, 췌장 기능부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 및 만성 폐쇄성 기도 질환을 포함함)을 치료하는 본 발명의 화합물, 염, 조성물, 및/또는 예를 들면, 낭성 섬유증 막관통 전도 조절자(CFTR) 단백질을 조절하는 하나 이상의 추가적인 치료제를 갖거나 갖지 않은 키트의 사용 방법을 지시한다.
- [1814] 본 발명은 또한 약제의 제조에서 본 발명의 하나 이상의 화합물 및/또는 염의 용도를 지시한다. 약제는 임의로 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제는 낭성 섬유증, 쇼그렌 증후군, 췌장 기능부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 및 만성 폐쇄성 기도 질환을 치료하는데 유용하다. 특정한 실시형태에서, 약제는 낭성 섬유증의 치료에 사용하기 위한 것이다. 보다 특정한 실시형태에서, 낭성 섬유증은 I, II, III, IV, V, 및/또는 VI부류 돌연변이에 의해 야기된다.
- [1815] 본 발명은 또한 낭성 섬유증, 쇼그렌 증후군, 췌장 기능부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 및 만성 폐쇄성 기도 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 발명의 하나 이상의 화합물 및/또는 염의 용도를 지시한다. 약제는 임의로 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함할 수 있다. 특정한 실시형태에서, 본 발명은 낭성 섬유증의 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 하나 이상의 화합물 및/또는 염의 용도를 지시한다. 보다 특정한 실시형태에서, 낭성 섬유증은 I, II, III, IV, V, 및/또는 VI부류 돌연변이에 의해 야기된다.
- [1816] 출원인의 발명의 추가로 이익은 이러한 특허 출원을 관독함으로써 당해 기술 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.
- [1817] 하기 실시예는 예시적인 목적을 위해 사용할 수 있고, 본 발명의 범위를 협소화하는 것으로 여겨서는 안된다.
- [1818] 실시예
- [1819] 일반적 역상 정제 과정:
- [1820] 분취용 LC/MS 방법 TFA1
- [1821] 샘플을 역상 분취용 HPLC에 의해 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 컬럼(50mm $\times$ 21.2mm) 상에서 정제하였다. 아세토니트릴(A) 및 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산(B)의 구배를 30mL/min의 유속에서 사용하였다(0-0.5 min 5% A, 0.5-6.5 min 선형 구배 5-100% A, 6.5-8.5 min 100% A, 8.5-9.0 min 선형 구배 100-5% A, 9.0-10 min 5% A). 1.0mL의 샘플 용적을 직접적으로 유동 반응기 스트림으로부터 HPLC 시스템으로 주입하였다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용하였다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D 활성 스피리터; Thermo MSQ Plus 질량 분석기. 시스템을 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 커스텀 어플리케이션 리튼 인하우스(custom application written in-house)의 조합을 통해 Microsoft Visual Basic 6.0을 사용하여

제어하였다.

[1822] 분취용 LC/MS 방법 TFA2

[1823] 샘플을 분취용 HPLC에 의해 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 컬럼(30mm $\times$ 75mm) 상에서 정제하였다. 아세트니트릴(A) 및 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산(B)의 구배를 50mL/min의 유속에서 사용하였다(0-1.0 min 5% A, 1.0-8.5 min 선형 구배 5-100% A, 8.5-11.5 min 100% A, 11.5-12.0 min 선형 구배 95-5% A). 샘플을 1.5mL DMSO:MeOH(1:1)로 주입하였다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용하였다: Waters LC4000 분취용 펌프; Waters 996 다이오드-어레이 검출기; Waters 717+ 오토샘플러; Waters SAT/IN 모듈, Alltech Vorex III 증발 광-산란 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; 및 2개의 Gilson FC204 분획 수집기. 시스템을 분획 수집기 제어 및 분획 트래킹을 위해 Abbott 개발된 Visual Basic 어플리케이션을 사용하여 자동화된 Waters Millennium32 소프트웨어를 사용하여 제어되었다. 분획을 UV 시그널 역치를 기초로 하여 수집하고, 선택된 분획을 후속적으로 0.8mL/min의 유속에서 70:30 MeOH:10 mM NH₄OH(수성)를 사용하는 Finnigan Navigator 상 포지티브 APCI 이온화를 사용하여 유동 주입 분석 질량 분석으로 분석하였다. 루프-주입 질량 스펙트럼을 Navigator 1.8 소프트웨어에서 작동하는 Finnigan Navigator 및 Abbott 개발된 Visual Basic 어플리케이션에 의해 제어된 분획 주입을 위한 Gilson 215 액체 핸들러를 사용하여 획득하였다.

[1824] 분취용 LC/MS 방법 TFA4

[1825] 샘플을 역상 분취용 HPLC에 의해 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 컬럼(50 mm $\times$ 21.2 mm) 상에서 정제하였다. 아세트니트릴(A) 및 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산(B)의 구배를 30mL/min의 유속에서 사용하였다(0-0.1 min 5% A, 0.1-0.5 min 선형 구배 5-30% A, 0.5-6.5 min 선형 구배 30-70% A, 6.5-7.0 min 선형 구배 70-100% A, 7.0-8.5 min 100% A, 8.5-9.0 min 선형 구배 100-5% A, 9.0-10 min 5% A). 1.0mL의 샘플 용적을 직접적으로 유동 반응기 스트림으로부터 HPLC 시스템으로 주입하였다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용하였다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D 활성 스플리터; Thermo MSQ Plus 질량 분석기. 시스템을 Microsoft Visual Basic 6.0을 사용하는 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 커스텀 어플리케이션 리튼 인하우스의 조합을 통해 제어하였다.

[1826] 분취용 LC/MS 방법 TFA6

[1827] 샘플을 역상 분취용 HPLC에 의해 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 컬럼(50mm $\times$ 21.2mm) 상에서 정제하였다. 아세트니트릴(A) 및 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산(B)의 구배를 30mL/min의 유속에서 사용하였다(0-0.5 min 15% A, 0.5-8.0 min 선형 구배 15-100% A, 8.0-9.0 min 100% A, 7.0-8.9 min 100% A, 9.0-9.1 min 선형 구배 100-15% A, 9.1-10 min 15% A). 1.0mL의 샘플 용적을 직접적으로 유동 반응기 스트림으로부터 HPLC 시스템으로 주입하였다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용하였다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D 활성 스플리터; Thermo MSQ Plus 질량 분석기. 시스템을 Microsoft Visual Basic 6.0을 사용하는 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 커스텀 어플리케이션 리튼 인하우스의 조합을 통해 제어하였다.

[1828] 분취용 LC/MS 방법 TFA8

[1829] 샘플을 역상 분취용 HPLC에 의해 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 컬럼(50 mm $\times$ 21.2 mm) 상에서 정제하였다. 아세트니트릴(A) 및 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산(B)의 구배를 30mL/min의 유속에서 사용하였다(0-0.5 min 35% A, 0.5-8.0 min 선형 구배 35-100% A, 8.0-9.0 min 100% A, 7.0-8.9 min 100% A, 9.0-9.1 min 선형 구배 100-35% A, 9.1-10 min 35% A). 1.0mL의 샘플 용적을 직접적으로 유동 반응기 스트림으로부터 HPLC 시스템으로 주입하였다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용하였다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D 활성 스플리터; Thermo MSQ Plus 질량 분석기. 시스템을 Microsoft Visual Basic 6.0을 사용하는 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 커스텀 어플리케이션 리튼 인하우스의 조합을 통해 제어하였다.

[1830] 분취용 LC/MS 방법 AA2

[1831] 샘플을 분취용 HPLC에 의해 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 컬럼(30mm $\times$ 75mm) 상에서 정제하였다. 아세트니트릴(A) 및 물 중 10 mM 암모늄 아세테이트(B)의 구배를 50mL/min의 유속에서 사용하였다(0-1.0 min 5% A, 1.0-8.5 min 선형 구배 5-100% A, 8.5-11.5 min 100% A, 11.5-12.0 min 선형 구배 95-5% A). 샘플을 1.5mL

DMSO:MeOH(1:1)로 주입하였다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용하였다: Waters LC4000 분취용 펌프; Waters 996 다이오드-어레이 검출기; Waters 717+ 오토샘플러; Waters SAT/IN 모듈, Alltech Varex III 증발 광-산란 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; 및 2개의 Gilson FC204 분획 수집기. 시스템을 분획 수집기 제어 및 분획 트래킹을 위한 Abbott 개발된 Visual Basic 어플리케이션을 사용하여 자동화된 Waters Millennium32 소프트웨어를 사용하여 제어되었다. 분획을 UV 시그널 역치를 기초로 하여 수집하고, 선택된 분획을 후속적으로 0.8mL/min의 유속에서 70:30 MeOH:10 mM NH₄OH(aq)를 사용하는 Finnigan Navigator 상 포지티브 APCI 이온화를 사용하여 유동 주입 분석 질량 분석으로 분석하였다. 루프-주입 질량 스펙트럼을 Navigator 1.8 소프트웨어에서 작동하는 Finnigan Navigator 및 Abbott 개발 Visual Basic 어플리케이션에 의해 제어된 분획 주입을 위한 Gilson 215 액체 핸들러를 사용하여 획득하였다.

[1832] 분취용 LC/MS 방법 AA7

[1833] 샘플을 역상 분취용 HPLC에 의해 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 컬럼(50mm $\times$ 21.2mm) 상에서 정제하였다. 아세토니트릴(A) 및 물 중 0.1% 암모늄 아세테이트(B)의 구배를 30mL/min의 유속에서 사용하였다(0-0.5 min 25% A, 0.5-8.0 min 선형 구배 25-100% A, 8.0-9.0 min 100% A, 7.0-8.9 min 100% A, 9.0-9.1 min 선형 구배 100-25% A, 9.1-10 min 25% A). 1.0mL의 샘플 용적을 직접적으로 유동 반응기 스트림으로부터 HPLC 시스템으로 주입하였다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용하였다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D 활성 스피리터; Thermo MSQ Plus 질량 분석기. 시스템을 Microsoft Visual Basic 6.0을 사용하는 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 커스텀 어플리케이션 리튼 인하우스의 조합을 통해 제어하였다.

[1834] 분취용 LC/MS 방법 AA8

[1835] 샘플을 역상 분취용 HPLC에 의해 Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA 컬럼(50 mm $\times$ 21.2 mm) 상에서 정제하였다. 아세토니트릴(A) 및 물 중 0.1% 암모늄 아세테이트(B)의 구배를 30mL/min의 유속에서 사용하였다(0-0.5 min 35% A, 0.5-8.0 min 선형 구배 35-100% A, 8.0-9.0 min 100% A, 7.0-8.9 min 100% A, 9.0-9.1 min 선형 구배 100-35% A, 9.1-10 min 35% A). 1.0mL의 샘플 용적을 직접적으로 유동 반응기 스트림으로부터 HPLC 시스템으로 주입하였다. 하기 모듈로 이루어진 커스텀 정제 시스템을 사용하였다: Gilson 305 및 306 펌프; Gilson 806 Manometric 모듈; Gilson UV/Vis 155 검출기; Gilson 506C 인터페이스 박스; Gilson FC204 분획 수집기; Agilent G1968D 활성 스피리터; Thermo MSQ Plus 질량 분석기. 시스템을 Microsoft Visual Basic 6.0을 사용하는 Thermo Xcalibur 2.0.7 소프트웨어 및 커스텀 어플리케이션 리튼 인하우스의 조합을 통해 제어하였다.

[1836] 실시예 1

[1837] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1838] 실시예 6(25mg, 0.047mmol)의 테트라하이드로푸란(233 μ L) 중 용액에 수산화리튬 수화물(물 중 233 μ L의 0.8 M 용액)에 첨가하였다. 수득한 이상 혼합물을 격렬하게 16시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 더 많은 수산화리튬 수화물(233 μ L의 0.8 M 용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 5시간 동안 실온에서 교반하고, 6 M HCl(0.040mL)을 첨가하여 산성화시키고, 수득한 이상 혼합물을 직접적으로 4g 실리카 겔 카트리지 상에 적재하고, 30% 에틸 아세테이트/헵탄으로 15분 동안 용리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.49 (td, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.58 (ddd, J = 13.3, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.09 (q, J = 2.8 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 522.1 (M-H)⁺.

[1839]

[1840] 실시예 2

[1841] 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1842] 실시예 5E(35mg, 0.065mmol)의 테트라하이드로푸란(326 μ L) 중 용액에 수산화리튬 수화물(326 μ L의 0.8 M 용

액)을 첨가하였다. 수득한 이상 혼합물을 격렬하게 16시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 더 많은 수산화리튬 수화물(326 μ L의 0.8 M 용액)을 첨가하였다. 반응물을 추가 5시간 동안 실온에서 교반하고, 6 M HCl(0.050mL)을 첨가하여 산성화시키고, 수득한 이상 혼합물을 직접적으로 4g 실리카 겔 카트리지 상에 적재하고, 30% 에틸 아세테이트/헵탄으로 15분 동안 용리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 2H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (dt, J = 14.4, 2.5 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 14.4, 11.4, 4.5 Hz, 1H), 1.70 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 1.09 (q, J = 3.7 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 522.1 (M-H)⁻.

[1843]

실시예 3

[1844]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[1845]

DMF(1239 μ L) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(CAS 68015-98-5)(120mg, 0.496mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(245mg, 0.644mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 2-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시크로만-4-아민(156mg, 0.496mmol)을 첨가하고, 이어서, 트리에틸아민(276 μ L, 1.982mmol)를 적가하였다. 45분 후, 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 수성 층을 제거하였다. 수득한 오일을 물로 분쇄하고, 여과하여 283mg의 백색 고체를 수득하였다. 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배를 사용하는 24g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 정제하여 189mg의 2개의 부분입체이성체의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 CO₂ 중 16% 메탄올을 사용하여 메탄올 중 20mg/mL의 농도에서 샘플과 함께 70mL/분의 유속으로 7.2분의 체류 시간을 사용하여 CHIRALPAK IA®, 21 $\times$ 250 mm, 5 micron을 사용하여 100 bar에서 배압을 유지하도록 분취용 초임계 유체 크로마토그래피 설정에 적용하여 표제 화합물(111mg, 0.206mmol, 41.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1846]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (d, J = 1.6

Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 4H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.24 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 1.4 Hz, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.10 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J = 12.9, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.37 (ddd, J = 8.4, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 1.05 (dtdd, J = 12.7, 9.6, 6.4, 3.3 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 402 (M+H)⁺.

[1847]

절대 입체화학을 X-선 회절 분석에 의해 할당하였다.

[1848]

실시예 4

[1849]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2S,4S)-2-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[1850]

DMF(1239 μ L) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(120mg, 0.496mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(245mg, 0.644mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 2-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시크로만-4-아민(156mg, 0.496mmol)을 첨가하고, 이어서, 트리에틸아민(276 μ L, 1.982mmol)을 적가하였다. 45분 후, 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 수성 층을 제거하고, 수득한 오일을 물로 분쇄하고, 여과하여 283mg의 백색 고체를 수득하였다. 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배를 사용하는 24g 실리카 겔 카트리지로 정제하여 189mg의 2개의 부분입체이성체의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 CO₂ 중 16% 메탄올을 사용하여 메탄올 중 20mg/mL의 농도에서 샘플과 함께 70mL/분의 유속으로 4.5분의 체류 시간을 사용하여 CHIRALPAK ® IA, 21 $\times$ 250 mm, 5 micron을 사용하여 100 bar에서 배압을 유지하도록 분취용 초임계 유체 크로마토그래피 설정에 적용하여 표제 화합물(106mg, 0.196mmol, 39.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1851]

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 4H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.24 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 1.4 Hz, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.10 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J = 12.9, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.37 (ddd, J = 8.4, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 1.05 (dtdd, J = 12.7, 9.6, 6.4, 3.3 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 402 (M+H)⁺.

[1852]

실시예 5

[1853]

메틸 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[1854]

실시예 5A

[1855]

7-메톡시-4H-크로멘-4-온

[1856]

1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(1.0mL, 7.53mmol) 및 1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄온(1.251g, 7.53mmol)을 마이크로파에서 115℃에서 15초 동안 가열하여 적색 용액을 수득하고, 이는 냉각시 고체화된다. 고체를 헵탄으로 분쇄하여 에나민 중간체를 적색 결정으로서 수득하였다.

[1857]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

14.96 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 2H), 6.37 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

[1858]

에나민을 디클로로메탄(40mL)에 용해시키고, HCl(4mL)로 환류에서 1시간 동안 처리하였다. 수성 층을 제거하고, 3 x 40mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 추출물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에 건조시키고, 이어서, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물(0.854g, 4.85mmol, 64.4% 수율)을 옅은 황색 결정으로서 수득하였다.

[1859]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J =

6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 177 (M+H)⁺.

[1860]

실시예 5B

[1861]

(R)-메틸 3-(7-메톡시-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[1862]

4mL 바이알을 비스(2,2,2-트리플루오로아세톡시)팔라듐(9.44mg, 0.028mmol), (S)-4-(3-급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(6.96mg, 0.034mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(27.8mg, 0.170mmol), 및 3-메톡시카보닐페닐보론산(204mg, 1.135mmol)으로 채우고, 디클로로에탄(1.0mL)에서 5분 동안 교반하고, 옅은 황색이 관찰되었다. 이러한 현탁액에 실시예 5A(100mg, 0.568mmol) 및 물(0.051mL, 2.84mmol)을 첨가하고, 바이알의 측면을 더 많은 디클로로에탄(1.0mL)으로 세척하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 디클로로메탄 및 이어서, 에틸 아세테이트로 용리하였다. 용매를 제거하고, 조 물질을 20분에 걸쳐서 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 12g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물(133mg, 0.426mmol, 75% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1863]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.4

Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 16.8, 13.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 16.8, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 313 (M+H)⁺.

[1864]

실시예 5C

[1865]

(R)-메틸 3-(7-메톡시-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트

[1866]

실시예 5B(100mg, 0.320mmol) 및 O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(29.4mg, 0.352mmol)를 피리딘(640

[1867]

μL)에서 60℃에서 밤새 교반하였다. 추가의 0.3 당량(7mg)의 아민을 첨가하고, 60℃에서 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 이어서, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 연속적으로 세척하였다. 용매를 제거하고, 조 물질을 20분에 걸쳐서 5-20% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 정제하여 표제 화합물(107mg, 0.313mmol)을 밝은 핑크색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 17.2, 3.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 17.1, 12.5 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 342.0 (M+H)⁺.

실시에 5D

3-((2R)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)벤조에이트

실시에 5C(50mg, 0.146mmol) 및 메탄올(10mL)을 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(150mg, 1.150mmol)에 50mL 압력 병에서 첨가하고, 16시간 동안 30psi의 수소 기체에서 주위 온도에서 교반하였다. 반응을 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔사 (44mg)를 메틸-3급-부틸 에테르에 용해시켰다. HCl(디옥산 중 4.0 M, 0.3mL)을 적가하고, 수득한 현탁액을 여과하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 2개의 부분입체이성체의 혼합물로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 6H), 8.06 (dt, J = 6.1, 1.8 Hz, 2H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 3.1, 1.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.7, 6.3, 2.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (ddd, J = 13.1, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 15.0, 11.9, 5.0 Hz, 1H), 2.08 (dt, J = 13.0, 11.4 Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 297.1 (M-NH₃)⁻.

실시에 5E

메틸 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

실시에 5D로부터의 생성물(90mg, 0.257mmol)의 1.3mL의 디클로로메탄 중 현탁액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (135 μL , 0.772mmol)을 첨가하였다. 용액이 성취된 후, 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카보닐 클로라이드(실시에 8D에 기재된 바와 같이 제조함)(84mg, 0.322mmol)의 1mL의 디클로로메탄 중 용액을 주위 온도에서 적가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5mL의 메틸-3급-부틸 에테르로 희석하고, 포화된 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 10분 동안 교반한 후, 수성 층을 제거하고, 유기 층을 2회 더 포화된 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨에서 건조시키고, 이어서, 농축하였다. 잔사를 3분 동안 10-20% 메틸-3급-부틸 에테르/헵탄, 이어서, 17분 동안 20% 메틸-3급-부틸 에테르/헵탄, 이어서, 10분 동안 20-30% 메틸-3급-부틸 에테르/헵탄 구배를 사용하는 40g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물을 첫번째 용리되는 이성체로서 및 실시에 6을 두번째 용리되는 이성체로서 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.81 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.31 (dt, J = 14.3, 2.5 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 14.4, 11.5, 4.6 Hz, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.10 - 1.05 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 536.1 (M-H)⁻.

상대적 입체화학을 H NMR NOE 분석에 의해 확인하였다.

- [1878] 실시예 6
- [1879] 메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트
- [1880] 표제 화합물을 실시예 5E에 기재된 바와 같이 컬럼 크로마토그래피로부터의 두번째 용리되는 이성체로서 분리하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 5.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.51 (ddd, J = 13.3, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 3H), 1.11 - 1.03 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 536.1 (M-H) $^-$.
- [1881]
- [1882] 실시예 7
- [1883] 메틸 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트
- [1884] 표제 화합물 (36mg, 0.067mmol, 21.76% 수율)을 실시예 8D에 기재된 2개의 이성체의 분리로부터 첫번째 용리되는 이성체로서 수집하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.32 (dt, J = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J = 14.4, 11.3, 4.6 Hz, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H) $^+$.
- [1885]
- [1886] 실시예 8
- [1887] 메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트
- [1888] 실시예 8A
- [1889] (R)-메틸 3-(4-옥소크로만-2-일)벤조에이트
- [1890] 20mL 바이알을 비스(2,2,2-트리플루오로아세트산)팔라듐 (56.9mg, 0.171mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸 (41.9mg, 0.205mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V) (167mg, 1.026mmol), 및 3-메톡시카보닐페닐보론산 (1231mg, 6.84mmol)으로 채웠다. 반응물을 디클로로에탄 (5mL)에서 5분 동안 교반하고, 옅은 황색이 관찰되었다. 이러한 현탁액에 4H-크로멘-4-온 (CAS 11013-97-1) (500mg, 3.42mmol) 및 물 (0.308mL, 17.11mmol)을 첨가하고, 바이알의 측면을 더 많은 디클로로에탄 (5mL)으로 세척하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔의 플러그 및 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하여 적색 용액을 수득하였다. 용매를 제거하고, 조 물질을 40분 동안 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 40g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물 (329mg, 1.165mmol, 34.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 16.8, 13.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 16.8, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 300 (M+NH $_4$) $^+$.
- [1891]
- [1892] 실시예 8B
- [1893] (R)-메틸 3-(4-(하이드록시이미노)크로만-2-일)벤조에이트
- [1894] 실시예 8A (200mg, 0.708mmol)를 에탄올 (3542 μL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (59.1mg, 0.850mmol)

및 나트륨 아세테이트(69.7mg, 0.850mmol)로 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 스트림하에 제거하였다. 조 물질을 물(2x2mL)로 세척하고, 질소 스트림하에 건조시켜 표제 화합물(210mg, 0.706mmol, 100% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 7.7, 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 5.32 (dd, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 17.0, 3.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 17.0, 11.8 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 298 (M+H)⁺.

[1895]

실시예 8C

[1896]

메틸 3-((2R)-4-아미노크로만-2-일)벤조에이트

[1897]

실시예 8B(100mg, 0.336mmol) 및 메탄올(10mL)을 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(350mg, 2.68mmol)에 50mL 압력 병에서 첨가하고, 16시간 동안 30 psi의 H₂에서 주위 온도에서 진탕시켰다. 반응을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물(94mg, 0.332mmol, 99% 수율)을 황갈색 분말로서 제조하였다.

[1898]

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.91 (ddt, J = 7.8, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (ddt, J = 7.1, 3.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1.5H), 7.33 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 0.5H), 7.12 (dtd, J = 13.9, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 1.5H), 6.78 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 0.5H), 5.41 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 0.5H), 5.29 (dd, J = 11.6, 2.1 Hz, 0.5H), 4.17 (dd, J = 11.2, 5.8 Hz, 0.5H), 3.95 (t, J = 3.8 Hz, 0.5H), 3.87 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.36 (ddd, J = 13.1, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H)

[1899]

실시예 8D

[1900]

메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[1901]

1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(75mg, 0.310mmol)의 디클로로메탄(774 μL) 중 용액에 200 μL의 디클로로메탄 중 옥살릴 디클로라이드(108 μL, 1.239mmol)의 용액의 사분의 일을 첨가하고, 이어서, 1개 액적의 DMF를 첨가하였다. 반응을 격렬하게 버블링하였다. 옥살릴 클로라이드 용액의 나머지를 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 용매를 질소 스트림하에 제거하였다. 잔사를 2 x 0.5mL의 디클로로메탄으로 채이싱하고(chased), 질소 스트림하에 건조시켰다. 이러한 잔사를 디클로로메탄(774 μL)에 흡수시키고, 실시예 8C로부터의 생성물(88mg, 0.310mmol) 및 트리에틸아민(129 μL, 0.929mmol)의 디클로로메탄(774 μL) 중 혼합물에 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 농축시키고, 수득한 오일을 12g 실리카 겔 카트리지로 정제하고, 5-100% 에틸 아세테이트/헥탄의 구배로 용리하여 137mg의 2개의 부분입체이성체의 혼합물을 수득하였다. 부분입체이성체의 혼합물을 30% MTBE/헥탄을 사용하여 다시 크로마토그래피하여 실시예 7을 첫번째 용리되는 이성체로서 및 표제 화합물을 두번째 용리되는 이성체로서(36mg, 0.066mmol, 21.30% 수율) 맑은 폼으로서 수득하였다.

[1902]

¹H NMR (501 MHz,

CDCl₃) δ 8.08 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.50 (td, J = 10.6, 10.1, 6.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.52 (ddd, J = 13.2, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.82 (dt, J = 13.2, 11.3 Hz, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.13 - 1.05 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 508 (M+H)⁺.

[1903]

실시예 9

[1904]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1905]

[1906] 실시예 8D의 테트라하이드로푸란(164 μ L) 및 물(82 μ L) 중 현탁액에 수산화리튬(2.124mg, 0.089mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 추가의 수산화리튬(2.209mg, 0.092mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 72시간 동안 교반하였다. 반응을 1 M HCl의 10개 액적으로 켄칭하고, 이러한 조물질을 5-100% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 직접적으로 4g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물(15mg, 0.030mmol, 61.7% 수율)을 백색 폼(foam)으로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 5.56 (dd, J = 16.7, 9.4 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.59 (ddd, J = 13.1, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.12 - 1.08 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1907] 실시예 10

[1909] 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1910] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 실시예 7을 실시예 6 대신에 대체하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 5.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 2.35 (dt, J = 14.3, 2.6 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 14.0, 11.2, 4.5 Hz, 1H), 1.71 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 1.12 - 1.08 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1911] 실시예 11

[1913] 메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[1914] 실시예 11A

[1915] (R)-메틸 3-(6-메틸-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[1916] 비스(2,2,2-트리플루오로아세톡시)팔라듐(51.9mg, 0.156mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드록사졸(38.3mg, 0.187mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(153mg, 0.937mmol), (3-(메톡시카보닐)페닐)보론산(1124mg, 6.24mmol) 및 디클로로에탄(10mL)의 혼합물을 20mL 바이알에서 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 6-메틸-4H-크로멘-4-온(CAS 314041-54-8, MFCD00218598, 500mg, 3.12mmol) 및 물(0.26mL, 14mmol)을 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 물질을 헵탄 중 5-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 40g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물(410mg, 44.3%)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 16.8, 13.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 16.8, 3.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1917] 실시예 11B

[1919] (R)-메틸 3-(4-(하이드록시이미노)-6-메틸크로만-2-일)벤조에이트

[1920] 실시예 11A(390mg, 1.316mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(183mg, 2.63mmol), 나트륨 아세테이트(216mg, 2.63mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 가압하에

증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물(393mg, 95% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.

 ^1H NMR

(501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.51 (s, 1H), 8.32 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 11.6, 3.1$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 17.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 17.0, 11.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 312 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1921]

실시예 11C

[1922]

메틸 3-((2R)-4-아미노-6-메틸크로만-2-일)벤조에이트

[1923]

실시예 11B(390mg, 1.253mmol)를 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(1.17g)에 100mL 압력 병에서 첨가하였다. 혼합물을 30psi의 수소로 채우고, 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응을 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔사를 3급-부틸 에틸 에테르에 용해시키고, 이어서, 디옥산 중 4 M HCl(2mL)을 적가하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 3급-부틸 메틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(355mg, 1.063mmol, 85% 수율)을 수득하였다. LC/MS m/z 281 ($\text{M}-\text{NH}_2$)⁺.

[1924]

[1925]

실시예 11D

[1926]

메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[1927]

CH_2Cl_2 (6mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(332mg, 1.372mmol)에 DMF의 수개 액적을 첨가하고, 이어서, 옥살릴 디클로라이드(0.290mL, 3.43mmol)의 액적을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매로의 메탄올을 사용하는 LC/MS는 완료된 메틸 에스테르의 피크를 나타내었다. 용매를 진공하에 제거하고, 과량의 옥살릴 클로라이드를 디클로로에탄으로 공비혼합물을 통해 제거하고, CH_2Cl_2 (4mL) 중 조 물질을 CH_2Cl_2 (6mL) 중 실시예 11C로부터의 생성물(340mg, 1.143mmol) 및 피리딘(543mg, 6.86mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 포화된 NaHCO_3 수성 용액 및 CH_2Cl_2 를 첨가하였다. 상을 분리시키고, 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 40g 실리카 겔 카트리지를 사용하고, 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피로 잔사를 정제하여 실시예 12를 첫번째 용리되는 이성체로서, 및 표제 화합물을 두번째 용리되는 이성체로서 제조하였다(133mg, 0.255mmol, 22.30% 수율).

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07

(t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.88 – 6.72 (m, 2H), 5.53 – 5.29 (m, 2H), 5.19 (dd, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (ddd, $J = 13.4, 5.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 1.17 – 1.00 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 522 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1928]

실시예 12

[1929]

메틸 3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[1930]

표제 화합물을 실시예 11D에 기재된 바와 같이 크로마토그래피로부터의 첫번째 용리되는 이성체로서 분리하였다(97mg, 16.27% 수율).

[1931]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.01 (ddd, J = 7.1, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 4H), 2.17 (ddd, J = 14.4, 11.1, 4.7 Hz, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H) $^+$.

[1932]

[1933] 실시예 13

[1934] 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1935] 실시예 12(96mg, 0.184mmol) 및 2 M LiOH(2mL)의 메탄올(6mL) 중 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(2mL)에 용해시키고, pH를 2 M HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(83mg, 89% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.01 (dt, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 14.4, 2.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (ddd, J = 14.7, 11.1, 4.7 Hz, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508(M+H) $^+$.

[1936]

[1937] 실시예 14

[1938] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1939] 실시예 11D(35mg, 0.067mmol) 및 2 M LiOH(1mL)의 메탄올(4mL) 중 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(2mL)에 용해시키고, pH를 2 M HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(30mg, 88% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.49 (td, J = 10.5, 9.8, 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 2.59 (ddd, J = 13.3, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H) $^+$.

[1940]

[1941] 실시예 15

[1942] 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1943] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 실시예 17을 실시예 6 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 - 7.97 (m, 2H), 7.66 - 7.40 (m, 2H), 7.20 - 6.95 (m, 4H), 6.74 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (ddd, J = 70.0, 8.8, 3.0 Hz, 2H), 2.32 (dt, J = 14.4, 2.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (ddd, J = 14.9, 11.1, 4.7 Hz, 1H), 1.70 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.08 (q, J = 3.9 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H) $^+$.

[1944]

[1945] 실시예 16

[1946] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1947] 18E(130mg, 0.249mmol) 및 2 M LiOH(1mL)의 메탄올(4mL) 중 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하고, 용매를 가압하에 제거하고, 잔사를 물(2mL)에 용해시키고, 2 M HCl로 pH 1-2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(114mg, 90% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 25.7, 7.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.60 - 5.35 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 12.9, 5.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.09 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 508 (M+H)⁺.

[1948]

[1949] 실시예 17

[1950] 메틸 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[1951] 표제 화합물(290mg, 26.5% 수율)을 실시예 18E에 기재된 이성체의 분리로부터 첫번째 용리되는 이성체로서 분리하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 6.2, 1.9 Hz, 2H), 5.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.01 (dt, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (ddd, *J* = 14.2, 11.3, 4.6 Hz, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 2H).); MS (ESI+) *m/z* 522 (M+H)⁺.

[1952]

[1953] 실시예 18

[1954] 메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[1955] 실시예 18A

[1956] 1-(2-하이드록시-4-메틸페닐)에탄온(2mL, 14.12mmol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(2.063mL, 15.53mmol)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 가열하고, 이어서, 냉각하였다. 침전된 오렌지색 고체를 여과하고, 헤파탄으로 세척하고, 건조시켜 중간체 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(2-하이드록시-4-메틸페닐)프로프-2-엔-1-온을 수득하고, 이를 CH₂Cl₂(120mL)에 용해시키고, 진한 HCl(15mL)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 수성 층을 제거하고, CH₂Cl₂(10mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하여 조 오렌지색 고체를 수득하였다. 헤파탄 중 에틸 아세테이트로 5-40% 구배에서 용리하는 80g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(1.82g, 80% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 161 (M+H)⁺.

[1957]

[1958] 실시예 18B

[1959] (R)-메틸 3-(7-메틸-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[1960] 20mL 바이알을 비스(2,2,2-트리플루오로아세톡시)팔라듐(0.353g, 1.061mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(0.260g, 1.274mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(1.038g, 6.37mmol) 및 3-(메톡시카보닐) 페닐 보론산(3.82g, 21.23mmol)으로 채우고, 디클로로에탄(10mL)에서 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이러한 현탁액에 실시예 18A(1.70g, 10.61mmol) 및 물(0.256mL, 14.19mmol)을 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하였다. 용매를 가압하에 제거하고, 조 물질을 80g 실리카 겔 카트리지를 사용하고, 헤파탄 중 5-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 크로마토그래피하여 표제 화합물(2.6g, 83% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 – 8.13 (m, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.51 (dd, J = 13.2, 2.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 0H), 3.95 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.76 (s, 0H), 3.05 (ddd, J = 16.8, 13.3, 1.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 16.8, 2.9, 0.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1961]

[1962] 실시예 18C

[1963] (R)-메틸 3-(4-(메톡시이미노)-7-메틸크로만-2-일)벤조에이트

[1964] 실시예 18B(1.2g, 4.05mmol), 나트륨 아세테이트(0.664g, 8.10mmol) 및 0-메틸하이드록실아민, 염산(0.676g, 8.10mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 가압하에 증발시키고, 잔사를 물로 세척하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(1.3g, 4.00mmol, 99% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.

[1965] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 17.3, 3.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 17.2, 12.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1965]

[1966] 실시예 18D

[1967] 메틸 3-((2R)-4-아미노-7-메틸크로만-2-일)벤조에이트

[1968] 실시예 18C(820mg, 2.52mmol)를 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(2.5g)에 100mL 압력 병에서 첨가하고, 30psi의 수소로 채웠다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 가압하에 제거하였다. 잔사를 3급-부틸 에틸 에테르에 용해시키고, 이어서, 디옥산 중 4 M HCl(2mL)을 적가하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 3급-부틸 메틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 약 1 대 1의 시스-/트랜스-이성체를 갖는 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(705mg, 2.371mmol, 94% 수율)을 제조하였다. LC/MS m/z 281 ($\text{M}-\text{NH}_2$) $^+$.

[1969] 실시예 18E

[1970] 메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[1971] DMF(5mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(559mg, 2.3mmol)에 HATU(1-비스(디메틸아미노)메틸렌)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(1196mg, 3.15mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 실시예 18D로부터의 생성물(700mg, 2.1mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(1.461mL, 8.39mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 디클로로메탄(40mL)을 첨가하고, 용액을 염수(20mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 수득한 잔사를 헵탄 중 0-25% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 40g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피로 정제하여 실시예 17을 첫번째 용리되는 이성체로서 및 표제 화합물을 두번째 용리되는 이성체로서(400mg, 36.6% 수율) 제조하였다.

[1972] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 21.0, 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.49 – 5.39 (m, 1H), 5.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (ddd, J = 13.2, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.57 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 1.07 (td, J = 3.6, 2.2 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 522($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1972]

[1973] 실시예 19

[1974] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[1975] 실시예 21D(80mg, 0.149mmol) 및 수성 LiOH(2 M, 1mL)의 메탄올(4mL) 중 혼합물을 35°C에서 4시간 동안 교반하고; LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 감압하에 제거하고, 물(2mL)을 첨가하였다. 혼합물에 2 M

HCl를 첨가하여 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 백색 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(55mg, 70.6% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.49 (dt, *J* = 18.5, 7.4 Hz, 2H), 5.22 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.66 - 2.49 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 11.9, 6.8, 4.0 Hz, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 524 (M+H)⁺.

[1976]

실시예 20

[1977]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[1978]

실시예 20A

[1979]

(R)-7-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)크로만-4-온

[1980]

250-mL 환저 플라스크를 (3-메톡시페닐)보론산(1.991g, 13.11mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(0.094g, 0.463mmol), 비스(2,2,2-트리플루오로아세톡시)팔라듐(0.128g, 0.385mmol), 및 암모늄헥사플루오로포스페이트(0.377g, 2.313mmol)로 채우고, 디클로로에탄(15.42mL)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 5분 동안 교반하고, 이때에 황색이 현탁액에서 관찰되었다. 반응 혼합물에 7-하이드록시-4H-크로멘-4-온(CAS 59887-89-7, MFCD00209371, 1.25g, 7.71mmol) 및 물(0.694mL, 38.5mmol)을 첨가하고, 추가의 디클로로에탄(10.28mL)을 사용하여 플라스크의 측면을 세척하였다. 반응물을 18시간 동안 60℃에서 교반하고, 주위 온도로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 초기에 100% 디클로로메탄이지만, 이어서, 20% 에틸 아세테이트/80% 디클로로메탄을 사용하는 실리카/셀라이트 필터를 통해 여과하고, 보론산을 효과적으로 제거하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 조 물질을 40g 실리카 겔 컬럼 상으로 적재하고, 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄으로 25분 동안 용리하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다. LC/MS *m/z* 271 (M+H)⁺.

[1982]

실시예 20B

(R)-7-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)크로만-4-온 0-메틸 옥심

[1983]

실시예 20A(1g, 3.70mmol)를 피리딘(3.70mL)에 용해시키고, 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.927g, 11.10mmol)를 첨가하였다. 수득한 현탁액을 60℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 조 물질을 포화된 수성 암모늄 클로라이드 및 메틸-3급-부틸 에테르 사이에 분배하였다. 유기 층을 농축하여 수득된 조 물질을 30분에 걸쳐서 5-20% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 40g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 정제하여 표제 화합물(505mg, 1.69mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1984]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 6.98 - 6.82 (m, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 17.3, 3.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 17.3, 12.4 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 300.1 (M+H)⁺.

[1985]

실시예 20C

[1986]

(2R,4R)-4-아미노-2-(3-메톡시페닐)크로만-7-올

[1987]

실시예 20B(430mg, 1.437mmol)를 아세트산(5mL)에 용해시키고, 백금(IV) 옥사이드(48.9mg, 0.215mmol)를 첨가하였다. 수득한 현탁액을 수소 분위기하에 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 15% 초과량의 촉매를 첨가하고, 2시간 이상 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축하였다. 잔사를 메틸-3급-부틸 에테르(4mL)에 용해시켰다. 용액에 HCl(디옥산 중 4M 용액, 0.718mL, 2.87mmol)을 첨가하였다. 수득한 고체를 여과하여 수집하고, 일정한 중량으로 건조시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(407mg, 1.32mmol)을 고체로서 제조하였다.

[1988]

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 3H), 6.47 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.99 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 255.1 (M-NH₂).
- [1989]
- [1990] 실시예 20D
- [1991] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-하이드록시-2-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사아미드
- [1992] DMF(1mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사산(40mg, 0.165mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(82mg, 0.215mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 실시예 20C로부터의 생성물(50.8mg, 0.165mmol)을 첨가하고, 이어서, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.115mL, 0.661mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 헵탄 중 5-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 25g 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(25mg, 0.050mmol, 30.5% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (td, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.49 (ddd, *J* = 9.0, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 494 (M-H)⁺.
- [1993]
- [1994] 실시예 21
- [1995] 메틸 3-[(2R,4R)-4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노]-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트
- [1996] 실시예 21A
- [1997] (R)-메틸 3-(6-메톡시-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트
- [1998] 20mL 바이알을 비스(2,2,2-트리플루오로아세톡시)팔라듐(0.377g, 1.135mmol), (S)-4-(3-급부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(0.278g, 1.362mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(1.110g, 6.81mmol) 및 (3-(메톡시카보닐)페닐)보론산(3.06g, 17.03mmol)으로 채웠다. 혼합물을 디클로로에탄(5mL)에서 5분 동안 실온에서 교반하고, 옅은 황색이 관찰되었다. 이러한 현탁액에 6-메톡시-4H-크로멘-4-온(CAS 117408-98-7, 2.0g, 11.35mmol) 및 물(0.256mL, 14.19mmol)을 첨가하고, 바이알의 측면을 더 많은 디클로로에탄(5mL)으로 세척하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응은 점차적으로 흑색으로 되고, 바이알의 측면에 플레이팅되었다(plated). 혼합물을 실리카 겔의 플러그 및 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하여 적색 용액을 수득하였다. 여과물을 감압하에 농축시키고, 조 물질을 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용리하는 40g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.85g, 5.92mmol, 52.2% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 16.9, 13.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 17.0, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 329.9 (M+NH₄)⁺.
- [1999]
- [2000] 실시예 21B
- [2001] (R)-메틸 3-(6-메톡시-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트
- [2002] 21A(1.85g, 5.92mmol), 나트륨 아세테이트(0.972g, 11.85mmol) 및 0-메틸하이드록실아민, 염산(0.989g, 11.85mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하고, 분비시켰다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감

압하에 농축하였다. 잔사를 5-40% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용리하는 80g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.7g, 4.98mmol, 84% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다. LC/MS: TFA m/z 342 (M+H)⁺.

[2003] 실시예 21C

[2004] 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-6-메톡시크로만-2-일)벤조에이트

[2005] 아세트산(10mL) 중 실시예 21B(1.5g, 4.39mmol)에 탄소 상 5% 백금(857mg, 0.220mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 psi 수소로 채우고, 주위 온도에서 24시간 동안 교반하고, 이어서, 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 t-부틸 메틸 에테르(10mL)에 용해시켰다. HCl(디옥산 중 4M, 2.5mL)을 적가하였다. 침전된 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(842mg, 54.8% 수율)을 제조하였다. LC/MS: m/z 297 (M-NH₂)⁺.

[2006] 실시예 21D

[2007] 메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3] 디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사아미도)-6-메톡시크로만-2-일)벤조에이트

[2008] 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(779mg, 3.22mmol) 및 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(1427mg, 3.75mmol)의 DMF(4mL) 중 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하고, 실시예 21B로부터의 생성물(840mg, 2.68mmol)을 첨가하고, 이어서, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(1.868mL, 10.72mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음 나타내었다. 혼합물을 헵탄 중 5-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 80g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(835mg, 57.9% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.49 - 5.33 (m, 2H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.52 (ddd, J = 13.4, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 537.9 (M+H)⁺.

[2009]

[2010] 실시예 22

[2011] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-7-메톡시-2-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로렌-4-일]사이클로프로판카복사아미드

[2012] 실시예 22A

[2013] (E)-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)-3-(피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온

[2014] 1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄온(10g, 60.2mmol)의 1 M 수성 NaOH(600mL) 중 용액에 니코틴알데히드(16.95mL, 181mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl(약 600mL)을 적가하여 중성화하였다. 수득한 침전물을 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트 및 메탄올에 용해시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 고체를 이어서, 소량의 메탄올로 분쇄하고, 여과하여 표제 화합물(4.6g, 18.04mmol, 30.07% 수율)을 황색 고체로서 제조하였다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 13.21 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.73 - 7.89 (m, 3 H), 7.57 (d, J = 16 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.42 - 6.45(m, 2 H), 3.80 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 256 (M+H)⁺.

[2015]

[2016] 실시예 22B

[2017] 7-메톡시-2-(피리딘-3-일)크로만-4-온

[2018] 실시예 22A로부터의 생성물(2.0g, 7.83mmol)의 96% 에탄올(100mL) 중 용액에 진한 HCl(10mL, 120mmol) 및 물

(6mL)을 첨가하였다. 혼합물을(100℃에서 블록킹) 환류에서 72시간 동안 가열하고, 냉각하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 물질을 2-3% 메탄올/디클로로메탄의 구배로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.5g, 5.13mmol, 65.5% 수율)을 수득하였다.

¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 8.69 - 8.72 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.73 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 3.89(s, 3 H), 2.98 - 3.00 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 256 (M+H)⁺.

[2019]

실시예 22C

[2020]

7-메톡시-2-(피리딘-3-일)크로만-4-온 옥심

[2021]

실시예 22B로부터의 생성물(1.1g, 4.31mmol)의 메탄올(50mL) 중 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.359g, 5.17mmol) 및 나트륨 아세테이트(0.424g, 5.17mmol)로 처리하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 조 물질을 물(2 x 20mL)로 세척하고, 질소 스트림하에 건조시켜 표제 화합물(1.0g, 3.31mmol, 77% 수율)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI+) m/z 271 (M+H)⁺.

[2022]

실시예 22D

[2023]

7-메톡시-2-(피리딘-3-일)크로만-4-아민

[2024]

실시예 22C(500mg, 1.850mmol)의 암모니아-메탄올 용액(7 M, 50mL) 중 용액을 라네이 니켈(109mg, 1.850mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 5의 수소 분위기하에 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 건조시켰다. 잔사에 에테르 중 1 M 수소 클로라이드를 첨가하였다. 침전물을 수집하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(235mg, 0.917mmol, 49.6% 수율)을 수득하였다:

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.72 - 8.95(m, 2 H), 8.40(s, 1 H), 7.87(s, 1 H), 7.39(t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.69 - 6.73(m, 1 H), 6.60 - 6.62(m, 1 H), 5.43 - 5.51(m, 1 H), 4.61(s, 1 H), 3.78(d, J = 2.4 Hz, 3 H), 2.14 - 2.78(m, 2 H); MS (ESI+): m/z 257 (M+H)⁺.

[2026]

실시예 22E

[2027]

rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-7-메톡시-2-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2028]

1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(45.5mg, 0.188mmol)의 디클로로메탄(1mL) 중 용액에 1mL의 디클로로메탄 중 옥살릴 디클로라이드(0.060mL, 0.683mmol)의 용액의 반을 첨가하고, 이어서, 1액적의 DMF를 첨가하였다. 반응을 격렬하게 버블링하고, 이어서, 나머지 옥살릴 클로라이드 용액을 적가하였다. 반응물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 질소 스트림하에 제거하고, 이어서, 2 x 1mL의 디클로로메탄으로 채이상하고, 질소 스트림하에 건조시켰다. 이러한 시약을 디클로로메탄(1mL)에 흡수시키고, 실시예 22D로부터의 생성물(50mg, 0.171mmol) 및 트리에틸아민(0.095mL, 0.683mmol)의 디클로로메탄(1mL) 중 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 20분 교반한 후, 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 수성 층을 제거하고, 유기 상을 농축하였다. 수득한 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 16분 내에 5-100% 에틸 아세테이트/헥산의 구배로 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 조 생성물(71mg)을 오일로서 제조하였다. 조 생성물을 2 X 0.25 mm 플레이트 상에 적재하고, 100% 에틸 아세테이트로 용리하였다. 목적하는 분획을 수집하고, 농축하여 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(7-메톡시-2-(피리딘-3-일)크로만-4-일)사이클로프로판카복사미드(45mg, 0.094mmol, 54.8% 수율)를 얻은 포움으로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가로 CO₂ 중 16% 메탄올을 사용하여 메탄올 중 10mg/mL의 농도에서 샘플과 함께 70mL/분의 유속으로 CHIRALPAK ® OD-H, 21 × 250 mm, 5 micron을 사용하여 100 bar에서 배압을 유지하도록 분취용 초임계 유체 크로마토그래피 설정에 적용하여 표제 화합물(체류 시간 = 3.8분 18mg, 0.037mmol, 21.94% 수율) 및 실시예 57(체류 시간 = 5.1분)을 제조하였다.

[2029]

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 4.88 (dt, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.20 (ddd, *J* = 14.4, 9.7, 4.9 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J* = 14.1, 3.6 Hz, 1H), 1.40 (td, *J* = 12.8, 9.4 Hz, 2H), 1.04 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 481 (M+H)⁺.

[2030]

실시예 23

[2031]

3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2032]

실시예 23A

[2033]

7-하이드록시-4H-크로멘-4-온

[2034]

1-(2,4-디하이드록시페닐)에탄온(12.75g, 84mmol)을 트리에틸오르토포메이트(80mL, 480mmol)에 용해시키고, 진한 과염소산(7mL, 116mmol)을 5분 동안 적가하였다. 산의 첨가 동안, 온도를 서서히 상승시키지만, 40℃를 초과하지 않는다. 어두운 적색이 점차적으로 형성되었다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 이어서, 디에틸 에테르(300mL)로 희석하고, 어두운 적색 고체의 침전을 수득하였다. 고체를 여과하고, 에테르(50mL)로 세척하고, 추가의 정제없이 사용하였다(표제 화합물의 퍼클로레이트 착체의 혼합물 및 미반응된 출발 물질이 존재한다). 14g의 조 중간체 혼합물에 150mL의 물을 첨가하고, 수득한 현탁액을 30분 동안 실온에서 교반하고, 이 동안 적색 고체는 갈색으로 변하였다. 수득한 고체를 여과하여 수집하고, 물(50mL)로 세척하였다. 고체를 일정한 중량으로 건조시켜 표제 화합물(5.31g, 32.7mmol, 39%)을 밝은 자색 고체로서 제조하였다.

[2035]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

10.78 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 163 (M+H)⁺.

[2036]

실시예 23B

[2037]

(R)-메틸 3-(7-하이드록시-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[2038]

250mL 환저 플라스크를 비스(2,2,2-트리플루오로아세트산) 팔라듐(0.308g, 0.925mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(0.227g, 1.110mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.905g, 5.55mmol), 및 3-메톡시카보닐페닐보론산(5.99g, 33.3mmol)으로 채우고, 디클로로에탄(37mL)에서 5분 동안 교반하고, 옅은 황색이 관찰되었다. 이러한 현탁액에 실시예 23A(3.0g, 18.50mmol) 및 물(1.667mL, 93mmol)을 첨가하고, 추가의 디클로로에탄(25mL)을 사용하여 플라스크의 측면을 세정하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 반응은 계속해서 더 어두워졌고, Pd 블랙의 침전을 플라스크의 측면을 따라서 볼 수 있었다. 반응을 밤새 동일한 온도에서 18시간의 총 반응 시간 동안 교반되게 하였다. 반응은 약 50% 전환에서 정지(stall)되는 것으로 보이고, 실온으로 냉각시키고, 100% 디클로로메탄 내지 90:10 디클로로메탄:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카/셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 혼합물을 메틸 *t*-부틸 에테르로 가열하여 회백색 고체를 수득하고, 이를 LC-MS에 의해 제거하고 추가의 정제없이 사용하였다(2g).

[2039]

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.12 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 16.8, 12.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 16.7, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* = 299.0 (M+H)⁺.

[2040]

실시예 23C

[2041]

(R)-메틸 3-(7-하이드록시-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트

[2042]

실시예 23B(2g, 6.70mmol)를 13mL의 무수 피리딘에 용해시켰다. 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.15g, 13.77mmol)를 첨가하고, 수득한 현탁액을 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에

[2043]

제거하고, 조 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 중 1:1 포화된 암모늄 클로라이드 용액에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 농축시키고, 20% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 80g 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.46 (dd, *J* = 17.3, 3.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 17.2, 12.4 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* = 300.1 (M+H)⁺.

[2044]

[2045] 실시예 23D

[2046] 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-하이드록시크로만-2-일)벤조에이트

[2047] 실시예 23C(200mg, 0.611mmol)를 아세트산(2.5mL)에 용해시키고, 백금(IV) 옥사이드(13.87mg, 0.061mmol)을 첨가하였다. 수득한 현탁액을 H₂의 분위기하에 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 메틸 *t*-부틸 에테르(6mL)에 현탁시키고, 이어서, 2당량의 디옥산 중 HCl을 첨가하고, 미세 현탁액을 보장하도록 초음파처리하고, 이어서, 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(93mg)을 밝은 오렌지색 고체로서 제조하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.66 (br. s, *J* = 5.5 Hz, 3H), 8.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.69 (dt, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H); MS (ESI-) *m/z* = 283.0 (M-NH₃)⁻.

[2048]

[2049] 실시예 23E

[2050] 메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사아미도)-7-하이드록시크로만-2-일)벤조에이트

[2051] 표제 화합물을 실시예 8D에 기재된 조건을 사용하고, 실시예 23D를 실시예 8C 대신에 대체하여, 표제 화합물을 생성하여 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.06 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.40 (td, *J* = 10.2, 9.8, 6.0 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.49 (ddd, *J* = 13.3, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.07 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H); MS (ESI-): *m/z* = 522.2 (M-H)⁻.

[2052]

[2053] 실시예 23F

[2054] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2055] 수산화리튬 수화물(16.16mg, 0.385mmol)을 0.170mL의 물에 용해시키고, 수득한 용액을 실시예 23E(48mg, 0.064mmol)의 테트라하이드로퓨란(257 μL)중 용액에 첨가하였다. 반응물을 격렬하게 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 조 물질을 직접적으로 10-50% 에틸 아세테이트/헵탄으로 20분에 걸쳐서 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지 상에 적재하여 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 2H), 5.43 (q, $J = 8.2$, 7.0 Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.09 (q, $J = 2.2$ Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 507.9 (M-H) $^-$

[2056]

실시예 24

[2057]

에틸 rel-3-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일]벤조에이트

[2058]

실시예 24A

[2059]

메틸 3-(3-(3-클로로피리딘-4-일)-3-옥소프로파노일)벤조에이트

[2060]

메틸 3-아세틸벤조에이트(2.278g, 12.78mmol)의 테트라하이드로푸란(35mL) 중 용액을 -78°C 에서 N_2 하에 테트라하이드로푸란 중 1 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(28.1mL, 28.1mmol)로 N_2 하에 처리하였다. -78°C 에서 15분 동안 교반한 후, 3-클로로이소니코티노일 클로라이드(2.25g, 12.78mmol)의 테트라하이드로푸란(25mL) 중 용액을 적가하였다. -78°C 에서 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 1 M HCl(50mL)로 모두 한번에 처리하고, 실온으로 가온 되도록 하였다. 혼합물을 물(200mL)로 희석하고, 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 가열하면서(60°C) 건조시켜 표제 화합물(3.1g, 9.76mmol, 76% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.57 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

[2062]

실시예 24B

[2063]

메틸 3-(4-옥소-4H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일)벤조에이트

[2064]

실시예 24A로부터의 생성물(3.1g, 9.76mmol) 및 K_2CO_3 (1.348g, 9.76mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(30mL) 중 혼합물을 N_2 하에 95°C 로 20분 동안 가열하고, 110°C 로 20분 동안 가열하고, 120°C 로 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 거의 0°C 로 냉각하고, 1 M HCl(15mL), 물(150mL)로 한번에 전부 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 밤새 60°C 에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물(2.38g, 8.46mmol, 87% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI) m/z 282 (M+H) $^+$.

[2066]

실시예 24C

[2067]

메틸 3-(4-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일)벤조에이트

[2068]

실시예 24B로부터의 생성물(1.2g, 4.27mmol)의 메탄올(7mL) 및 CH_2Cl_2 (14mL) 중 용액을 코발트(II) 프탈로시아닌(0.122g, 0.213mmol)으로 처리하고, NaBH_4 (0.646g, 17.07mmol)로 처리하고, 실온에서 20분 동안 교반하고, 더 많은 NaBH_4 (약 0.3g)로 처리하고, 실온에서 20분 동안 교반하고, 1 M HCl(30mL)로 켄칭하고, pH 약 8이 되도록 고체 NaHCO_3 로 염기성하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2회, 1번째 추출은 셀라이트를 통해 여과하였다)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 50%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2069]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.36 – 8.16 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 5.27 (dd, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.57 (ddd, $J = 13.4, 6.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.16 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2070]

실시예 24D

[2071]

메틸 3-(4-옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일)벤조에이트

[2072]

실시예 24C로부터의 생성물(240mg, 0.841mmol)의 아세톤(10mL) 중 용액을 Jones 시약을 출발 물질이 소모될 때까지 적가 처리하였다. 혼합물을 2mL 용적으로 rotovap 상에서 최소 가열로 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 포화된 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 15%-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2073]

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 13.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 17.1, 13.3$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 17.0, 3.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2074]

실시예 24E

[2075]

실시예 24D로부터의 생성물(67mg, 0.237mmol), (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아미드(43.0mg, 0.355mmol) 및 티탄(IV) 에톡사이드($298\ \mu\text{L}$, 1.419mmol)의 2-메틸-테트라하이드로푸란(1.5mL) 중 용액을 70°C 에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, [9:1 CH_2Cl_2 :에틸 아세테이트] 중 0%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 실시예 24E를 첫번째 용리되는 이성체로서 그리고 실시예 24F를 두번째 용리되는 이성체로서 제조하였다.

[2076]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

ppm 8.56 – 8.49 (m, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.97 (dd, $J = 17.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 17.7, 12.8$ Hz, 1H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (ESI) m/z 399 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[2077]

실시예 24F

[2078]

실시예 24F를 실시예 24E에 기재된 바와 같이 크로마토그래피로부터의 조 물질의 두번째 용리되는 이성체로서 수득하였다.

[2079]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.56 – 8.49 (m,

1H), 8.35 – 8.28 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.26 (dd, $J = 17.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 17.3, 12.2$ Hz, 1H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) m/z 399 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[2080]

실시예 24G

[2081]

실시예 24F로부터의 생성물(17mg, 0.042mmol)의 에탄올(1mL) 중 용액을 0°C 로 냉각시키고, NaBH_4 (4mg)로 처리하고, 0°C 에서 15분 동안 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 실시예 24G를 제조하였다.

[2082]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.35 – 8.15 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 13.8, 6.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.20 (dt, $J = 13.6, 11.5$ Hz, 1H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z 403 (M+H) $^+$.

[2083]

실시예 24H

[2084]

에틸 rel-3-((2S,4S)-4-아미노-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일)벤조에이트 하이드로클로라이드

[2085]

실시예 24G로부터의 생성물(17mg, 0.042mmol)의 에탄올(1mL) 중 용액을 디옥산 중 4 M HCl(0.5mL)로 처리하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고, 진공하에 60℃에서 가열하면서 30분 동안 건조시켜 실시예 24H를 제조하였다.

[2086]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.26 – 9.06 (m, 3H), 8.60 – 8.34 (m, 2H), 8.09 – 7.97 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 1H), 2.20 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 299 (M+H) $^+$.

[2087]

실시예 24I

[2088]

에틸 rel-3-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일]벤조에이트

[2089]

실시예 24H로부터의 생성물(14mg, 0.042mmol), 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(10.13mg, 0.042mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(17.49mg, 0.046mmol)의 테트라하이드로푸란(1mL) 중 혼합물을 트리에틸아민(17.49 μL , 0.125mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(30mL)로 희석하고, 1 M HCl(10mL)로 세척하고, 포화된 NaHCO_3 용액(10mL)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 50%-100%[1:1 CH_2Cl_2 :에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2090]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 4H), 5.57 – 5.45 (m, 2H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.49 (ddd, $J = 13.5, 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 1.92 (q, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 – 1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 523 (M+H) $^+$.

[2091]

실시예 25

[2092]

에틸 rel-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일]벤조에이트

[2093]

실시예 25A

[2094]

실시예 24E(10.6mg, 0.026mmol)의 에탄올(1mL) 중 용액을 0℃로 냉각시키고, NaBH_4 (4mg)로 처리하고, 0℃에서 15분 동안 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 실시예 25A를 제조하였다.

[2095]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 – 8.29 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 11.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.79 (td, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.16 (dt, $J = 13.7, 11.4$ Hz, 1H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z 403 (M+H) $^+$.

[2096]

- [2097] 실시예 25B
- [2098] 에틸 rel-3-((2R,4R)-4-아미노-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일)벤조에이트 하이드로클로라이드
- [2099] 실시예 25A로부터의 생성물(9.3mg, 0.023mmol)의 에탄올(1mL) 중 용액을 디옥산 중 4 M HCl(0.5mL)로 처리하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고, 진공하에 60℃에서 가열하면서 30분 동안 건조시켜 표제 화합물을 제조하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.11 (bs, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.18 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 299 (M+H) $^+$.
- [2100]
- [2101] 실시예 25C
- [2102] 에틸 rel-3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-2-일]벤조에이트
- [2103] 실시예 25B로부터의 생성물(7.7mg, 0.023mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(9.62mg, 0.025mmol) 및 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(5.57mg, 0.023mmol)의 테트라하이드로푸란(1mL) 중 혼합물을 트리에틸아민(9.62 μL , 0.069mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(30mL)로 희석하고, 1 M HCl(10mL)로 세척하고, 포화된 NaHCO_3 용액(10mL)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 헵탄 중 50%-100%[1:1 CH_2Cl_2 :에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제조하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 5.52 (td, $J = 10.8$, 10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 11.7$, 1.9 Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.50 (ddd, $J = 13.5$, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.89 (dt, $J = 13.3$, 11.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 523 (M+H) $^+$.
- [2104]
- [2105] 실시예 26
- [2106] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산
- [2107] 실시예 26A
- [2108] 메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-(디플루오로메톡시)크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트
- [2109] 표제 화합물(9.0mg, 0.016mmol, 9.04% 수율)을 실시예 27E에 기재된 바와 같이 조 생성물을 정제하여 2번째 용리된 화합물로서 분리하였다. LC/MS m/z 580 (M+H) $^+$.
- [2110] 실시예 26B
- [2111] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산
- [2112] 26A(12mg, 0.021mmol) 및 2 M LiOH(0.5mL)의 메탄올(2mL) 중 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 제거하고, 물(1mL)을 첨가하였다. 혼합물의 pH를 2 M HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(10mg, 0.018mmol, 85% 수율)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.07 – 6.92 (m, 2H), 6.64 – 6.58 (m, 1H), 6.54 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.47 – 6.22 (m, 1H), 5.29 (dt, $J = 26.3, 8.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 58.5$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.51 – 1.23 (m, 5H), 1.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 564.2 (M-H) $^-$.

[2113]

실시예 27

[2114]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2115]

실시예 27A

[2116]

7-(디플루오로메톡시)-4H-크로멘-4-온

[2117]

아세트니트릴(40mL) 및 물(20.00mL) 중 7-하이드록시-4H-크로멘-4-온(CAS 59887-89-7, MFCD00209371, 2.0g, 12.33mmol) 및 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(4.38mL, 24.67mmol)에 50% 수성 칼륨 하이드록사이드(8.30g, 74.0mmol)를 시린지를 통해 격렬하게 교반하면서 적가하였다. 온도를 38℃의 최대 온도로 첨가 동안 상승시켰다. 첨가 후, LC/MS는 소량 부산물 피크로 전환됨을 나타내었다. 추가의 물을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 M HCl(10mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 혼합물을 헵탄 중 에틸 아세테이트(5-40%)로 용리하는 80g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물(1.31g, 6.17mmol, 50.1% 수율)을 제조하였다.

[2118]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84

(d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.64 (t, $J = 72.5$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H); LC/MS m/z 213 (M+H) $^+$.

[2119]

실시예 27B

[2120]

(R)-메틸 3-(7-(디플루오로메톡시)-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[2121]

(3-(메톡시카보닐)페닐)보론산(901mg, 5.01mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(49.1mg, 0.240mmol), 비스(2,2,2-트리플루오로아세톡시)-팔라듐(66.6mg, 0.200mmol), 및 암모늄 엑사플루오로포스페이트(196mg, 1.20mmol)의 (10mL)디클로로에탄 중 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반하고, 여기에 실시예 27A(850mg, 4.0mmol) 및 물(0.36mL, 20.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로에탄으로 희석시키고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 혼합물을 염수로 세척하고, 농축하였다. 조 물질을 40g 실리카 겔 카트리지에 적재하고, 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하여 표제 생성물을 백색 고체로서 제조하였다. 분석적 키랄 SFC는 93% ee를 나타내었다.

[2122]

$^1\text{H NMR}$ (501 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (t, $J =$

1.8 Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.60 (t, $J = 72.8$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 13.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 16.9, 13.4$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.9, 2.9$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 349 (M+H) $^+$.

[2123]

실시예 27C

[2124]

(R)-메틸 3-(7-(디플루오로메톡시)-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트

[2125]

실시예 27B(410mg, 1.177mmol), O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(197mg, 2.354mmol) 및 나트륨 아세테이트(193mg, 2.354mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 진공하에 증발시키고, 에틸 아세테이트(20mL)를 첨가하였다. 혼합물을 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(395mg, 1.047mmol, 89% 수율).

[2126]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 1H), 7.66 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.50 (dd, $J = 17.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 17.2, 12.5$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 378 (M+H) $^+$.

[2127]

[2128] 실시예 27D

[2129] 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-(디플루오로메톡시)크로만-2-일)벤조에이트

[2130] 탄소 상 백금, 5% 적재(199mg, 0.051mmol)를 실시예 27C(385mg, 1.02mmol)의 아세트산(5mL) 중 용액에 50mL 환저 플라스크에서 첨가하였다. 플라스크를 수소 벌룬으로 채우고, 48시간 동안 실온에서 교반하였다. LC/MS는 단지 약 60% 전환 성취됨을 나타내었다. 반응을 여과하고, 여과물을 농축하였다. 수득한 잔사를 헵탄 중 (95% 에틸 아세테이트/5% 메탄올/ 2% 트리에틸 아민)로 10-100% 구배에서 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물(63mg, 34%)을 제조하고, 이는 약 15% 과-환원(over-reduced) 부산물, 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-(디플루오로메톡시)크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트를 포함하였다. 수득한 혼합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 – 8.07 (m, 1H), 8.03 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.50 – 6.26 (m, 1H), 5.23 (dd, $J = 11.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 2.43 (ddd, $J = 13.4, 5.8, 1.9$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 333 (M-NH $_2$) $^+$.

[2131]

[2132] 실시예 27E

[2133] 메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-(디플루오로메톡시)크로만-2-일)벤조에이트

[2134] 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(41.6mg, 0.172mmol) 및 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(98mg, 0.258mmol)의 DMF(1mL) 중 혼합물을 5분 동안 교반하고, 실시예 27D(60mg, 0.172mmol)를 첨가하고, 이어서, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.120mL, 0.687mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 조 생성물을 분취용 LC 방법 TFA2로 정제하여 표제 화합물(43mg, 43.7% 수율)을 첫번째 용리되는 화합물로서 및 실시예 26A를 두번째 용리되는 화합물로서 제조하였다.

[2135] 실시예 27F

[2136] 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-(디플루오로메톡시)크로만-2-일)벤조산

[2137] 실시예 27E(40mg, 0.07mmol)의 메탄올(2mL) 및 2 M 수성 LiOH 중 혼합물을 35°C에서 4시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 제거하고, 물(1mL)을 첨가하고, 혼합물의 pH를 2 M HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(32mg, 0.057mmol, 82% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 – 6.99 (m, 7H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.38 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.23 – 2.01 (m, 2H), 1.45 (ddd, $J = 44.1, 9.1, 3.1$ Hz, 2H), 1.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 558 (M-H) $^-$.

[2138]

[2139] 실시예 28

[2140] rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산

[2141] 실시예 30(23mg, 0.043mmol)의 테트라하이드로푸란(1.5mL) 및 메탄올(1.5mL) 중 용액을 1 M NaOH(15개 액적)로 처리하였다. 혼합물을 50°C에서 15분 동안 교반하고, 60°C에서 30분 동안 가열하고, 냉각시키고, 물(10mL)로

회석하고, 1 M HCl(1mL)로 처리하고, 에틸 아세테이트(30mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(22mg, 0.042mmol, 98% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.48 (td, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 5.39 – 5.29 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.58 – 2.51 (m, 1H), 1.85 (dt, *J* = 13.3, 10.9 Hz, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 1.13 – 1.05 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 523 (M+H)⁺.

[2142]

실시예 29

[2143]

rac-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산

[2144]

실시예 29A

[2145]

메틸 rac-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트

[2146]

실시예 37로부터의 생성물을 헵탄 중 50%-65%[9:1 CH₂Cl₂: 에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 첫번째 용리되는 이성체로서 수득하였다.

[2147]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (ddd, *J* = 7.1, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (dt, *J* = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.4, 11.3, 4.5 Hz, 1H), 1.68 (q, *J* = 3.4 Hz, 2H), 1.09 (q, *J* = 3.3 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 537 (M-H)⁻.

[2148]

실시예 29B

[2149]

rac-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산

[2150]

표제 화합물을 실시예 28과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 29A로부터의 생성물을 실시예 30로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.28 – 2.10 (m, 1H), 1.69 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.10 (q, *J* = 3.3 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 523 (M-H).

[2152]

실시예 30

[2153]

메틸 rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트

[2154]

실시예 37로부터의 생성물을 헵탄 중 50%-65%[9:1 CH₂Cl₂: 에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 두번째 용리되는 이성체로서 제조하였다.

[2155]

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.08 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.00 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.46 – 5.39 (m, 1H), 5.32 (dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (ddd, $J = 13.5, 6.2, 2.1$ Hz, 1H), 1.86 (dt, $J = 13.5, 10.9$ Hz, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M-H) $^-$.

[2156]

실시예 31

[2157]

rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산

[2158]

표제 화합물을 실시예 28에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 33F로부터의 생성물을 실시예 30로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

[2159]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 5.64 – 5.56 (m, 1H), 5.51 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 13.5, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 3H), 1.18 – 1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 495 (M+H) $^+$.

[2160]

실시예 32

[2161]

rac-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산

[2162]

표제 화합물을 실시예 28에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 34로부터의 생성물을 실시예 30로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

[2163]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.28 (s, 2H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 2.44 (dt, $J = 14.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J = 15.0, 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.72 (q, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.12 (q, $J = 3.7$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 495 (M+H) $^+$.

[2164]

실시예 33

[2165]

rac-메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트

[2166]

실시예 33A

[2167]

메틸 3-(3-(2-클로로피리딘-3-일)-3-옥소프로파노일)벤조에이트

[2168]

메틸 3-아세틸벤조에이트(108mg, 0.606mmol)의 테트라하이드로푸란(1mL) 중 용액을 1 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 테트라하이드로푸란 중 -78℃ 용액(1.3mL, 1.3mmol)에 N_2 하에 첨가하였다. -78℃에서 15분 동안 교반한 후, 2-클로로니코티노일 클로라이드(107mg, 0.606mmol)의 테트라하이드로푸란(1mL) 중 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 1 M HCl(약 2mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 이어서, 에틸 아세테이트(약 30mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 밤새 정지하여 고체화하였다. 이러한 잔사를 1:1 헵탄:에틸 아세테이트로 처리하고, 혼합물을 헵탄으로 희석하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 5:1 헵탄:에틸 아세테이트로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(55.5mg, 0.175mmol, 28.8% 수율)을 제조하였다. MS (ESI) m/z 318 (M+H) $^+$.

[2170]

실시예 33B

[2171] 메틸 3-(4-옥소-4H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2172] 실시예 33A로부터의 생성물(3.06g, 9.63mmol) 및 K_2CO_3 (1.331g, 9.63mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(30mL) 중 혼합물을 100℃에서 30분 동안 가열하고, 거의 0℃로 냉각하고, 모두 한번에 1 M HCl(15mL)로 처리하고, 이어서, 물(150mL)로 희석하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 60℃에서 가열하면서 2시간 동안 건조시켜 표제 화합물(2.53g, 9.00mmol, 93% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.81 (dd, J = 4.6, 2.0 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI) m/z 282 (M+H) $^+$.

[2173] 실시예 33C

[2175] 메틸 3-(4-옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2176] 실시예 33B로부터의 생성물(0.49g, 1.742mmol)의 메탄올(3mL) 및 CH_2Cl_2 (6mL) 중 용액을 코발트(II) 프탈로시아닌(0.050g, 0.087mmol)으로 처리하고, $NaBH_4$ (0.527g, 13.94mmol)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(30mL) 및 1 M HCl(15mL) 사이에 분배하였다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 중성화시켰다. 층을 분리시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 25mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축하였다. 이러한 물질을 CH_2Cl_2 (약 10mL)에 용해시키고, 피리디늄 클로로크로메이트(0.751g, 3.48mmol)로 처리하고, 20분 동안 교반하였다. 잔사를 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 이러한 물질을 셀라이트를 통해 여과하였다. 층을 분리시키고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x)로 추출하였다. 합한 CH_2Cl_2 층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 실리카 겔(약 3g)로 처리하고, 농축하여 건조시켰다. 잔사를 헵탄 중 30%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(115mg, 0.406mmol, 23.30% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (dd, J = 4.9, 2.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 16.9, 12.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.9, 3.2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 284 (M+H) $^+$.

[2177]

[2178] 실시예 33D

[2179] 메틸 3-(4-(메톡시이미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2180] 실시예 33C로부터의 생성물(115mg, 0.406mmol) 및 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(102mg, 1.218mmol)의 피리딘(1mL) 중 용액을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 3급-부틸 메틸 에테르 및 물 사이에 분배하였다. 3급-부틸 메틸 에테르 층을 분리시키고, 수성 층을 3급-부틸 메틸 에테르로 추출하였다. 합한 3급-부틸 메틸 에테르 층을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 25%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(99mg, 0.317mmol, 78% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 - 8.26 (m, 2H), 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 17.2, 12.1 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 313 (M+H) $^+$.

[2181]

[2182] 실시예 33E

[2183] 메틸 3-(4-아미노-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2184] 실시예 33D로부터의 생성물(99mg, 0.317mmol) 및 메탄올(10mL)을 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(0.5g, 3.83mmol)에 50mL 압력 병에서 첨가하고, 30 psi H_2 분위기에서 16시간 동안 실온에서 진탕하였다. 혼합물을 여과하고, 여

과물을 농축시켜 표제 화합물을 제조하였다.

- [2185] 실시예 33F
- [2186] rac-메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트
- [2187] 표제 화합물을 크로마토그래피 컬럼으로부터 두번째 용리되는 이성체로서 분리시키고, 동시에 실시예 24I에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 33E로부터의 생성물을 실시예 24H로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하고 정제하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.54 (td, *J* = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 5.42 – 5.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (ddd, *J* = 13.4, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.86 (dt, *J* = 13.4, 11.3 Hz, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 2H), 1.17 – 1.04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 509 (M+H)⁺.
- [2188]
- [2189] 실시예 34
- [2190] rac-메틸 3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트
- [2191] 표제 화합물을 크로마토그래피 컬럼으로부터 첫번째 용리되는 이성체로 분리시키고, 동시에 실시예 24I에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 33E로부터의 생성물을 실시예 24H로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조 및 정제하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 – 5.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.32 (dt, *J* = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.8, 10.9, 4.6 Hz, 1H), 1.70 (q, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.11 (q, *J* = 3.7 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 509 (M+H)⁺.
- [2192]
- [2193] 실시예 35
- [2194] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산
- [2195] 실시예 35A
- [2196] 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트
- [2197] 표제 화합물을 실시예 20C에 기재된 조건을 사용하고, 실시예 5C를 실시예 20B 대신에 대체하여 제조하였다. 표제 화합물을 페닐 환의 과 환원의 부산물이었다. 표제 화합물의 단리는 이의 하이드로클로라이드 염 형성에 의해 성취되고, HCl(2.0 당량, 디옥산 중 4M)을 조 아민(30mg)의 메틸 3급-부틸 에테르(2mL) 중 용액에 첨가하여 제조되고, 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 무색 고체으로서 수득하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 일정 중량으로 건조시켜 표제 화합물(15mg, 0.047mmol, 53%)을 수득하였다.
- [2198] 실시예 35B
- [2199] 메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-메톡시크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트
- [2200] 표제 화합물을 실시예 20D에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 35A로부터의 생성물을 실시예 20C로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.11 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.39 - 0.83 (m, 14H); MS (ESI-) m/z 542.2 (M-H) $^-$.

[2201]

실시예 35C

[2202]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산

[2203]

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고 실시예 35B를 실시예 6 대신에 대체하여 제조하였다.

[2204]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 - 7.07

(m, 2H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 1H), 3.91 (td, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.41 - 1.03 (m, 16H); MS (ESI-) m/z 528.3 (M-H) $^-$.

[2205]

실시예 36

[2206]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산

[2207]

실시예 36A

[2208]

메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-플루오로크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트

[2209]

표제 화합물을 실시예 39E로부터 정제된 두번째 용리되는 화합물로서 분리하였다(19mg, 8.0% 수율). LC/MS m/z 532 (M+H) $^+$.

[2210]

실시예 36B

[2211]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산

[2212]

메탄올(2mL) 중 실시예 36A(19mg, 0.036mmol) 및 2 M NaOH 수성 용액(0.5mL)을 35(°C)에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 물(1mL)을 첨가하였다. 혼합물의 pH를 2 M HCl로 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(14.5mg, 83% 수율)을 수득하였다.

[2213]

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (dt, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (ddt, J = 10.1, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 3.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 6.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 4H), 1.35 (dt, J = 22.7, 14.4 Hz, 4H), 1.17 - 1.02 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 517.9 (M+H) $^+$.

[2214]

실시예 37

[2215]

메틸 3-[4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트

[2216]

실시예 37A

[2217]

메틸 3-(3-(2,6-디클로로피리딘-3-일)-3-옥소프로파노일)벤조에이트

[2218]

표제 화합물을 실시예 24A에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 2,6-디클로로니코티노일 클로라이드를 3-클로로이소니코티노일 클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다.

[2219]

실시예 37B

[2220]

메틸 3-(7-클로로-4-옥소-4H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2221]

- [2222] 표제 화합물을 실시예 33B에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 37A로부터의 생성물을 실시예 33A로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.
- [2223] 실시예 37C
- [2224] 메틸 3-(7-메톡시-4-옥소-4H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트
- [2225] KOtBu(889mg, 7.92mmol)의 메탄올(25mL) 중 용액을 실시예 37B로부터의 생성물(500mg, 1.584mmol)로 처리하고, 수득한 현탁액을 10분 동안 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 빙욕(ice bath)에서 냉각하고, 1 M HCl(20mL)로 한번에 전부 켄칭하였다. 혼합물을 물(80mL)로 희석하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 60℃에서 90분 동안 건조시켜 표제 화합물(420mg, 1.349mmol, 85% 수율)을 제조하였다.
- [2226] 실시예 37D
- [2227] 메틸 3-(7-메톡시-4-옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트
- [2228] 표제 화합물을 실시예 33C에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 37C로부터의 생성물을 실시예 33B로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.
- ¹H
- NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 17.0, 13.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 16.9, 3.1 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 314 (M+H)⁺.
- [2229]
- [2230] 실시예 37E
- [2231] 메틸 3-(7-메톡시-4-(메톡시이미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트
- [2232] 표제 화합물을 실시예 33D에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 37D로부터의 생성물을 실시예 33C로부터의 생성물 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 – 8.11 (m, 2H), 8.03 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (dd, *J* = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 17.1, 12.3 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 343 (M+H)⁺.
- [2233]
- [2234] 실시예 37F
- [2235] 메틸 3-(4-아미노-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트
- [2236] 표제 화합물을 실시예 33E에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 37E로부터의 생성물을 실시예 33D로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. MS (ESI) *m/z* 315 (M+H)⁺.
- [2237] 실시예 37G
- [2238] 메틸 3-[4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트
- [2239] 표제 화합물을 실시예 24I에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 37F로부터의 생성물을 실시예 24H로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. 조 생성물을 헵탄 중 30% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 시스 및 트랜스 이성체의 혼합물로서 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

8.10 – 8.05 (m, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 1.5H), 7.37 – 7.32 (m, 0.5H), 7.17 – 6.97 (m, 3H), 6.43 – 6.38 (m, 1H), 5.50 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.47 – 5.38 (m, 0.5H), 5.32 (d, J = 10.7 Hz, 0.5H), 5.26 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 3.94 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 0.5H), 2.29 (d, J = 14.4 Hz, 0.5H), 2.19 (ddd, J = 14.8, 11.6, 4.4 Hz, 0.5H), 1.93 – 1.79 (m, 0.5H), 1.77 – 1.57 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H).

[2240]

실시예 38

[2241]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2242]

실시예 39E(90mg, 0.171mmol) 및 2 M NaOH 수성 용액(2mL)의 메탄올(6mL) 중 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고, 물(1mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2 M HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하고, 침전된 백색 고체를 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(64mg, 73.1% 수율)을 제조하였다.

[2243]

^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 7.02 (dt, J = 8.5, 3.4 Hz, 2H), 6.71 – 6.52 (m, 2H), 5.61 – 5.44 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.35 – 5.22 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.10 (q, J = 2.2 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 511.9

[2244]

(M+H)⁺.

[2245]

실시예 39

메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[2246]

실시예 39A

[2247]

7-플루오로-4H-크로멘-4-온

[2248]

1-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄올(1.g, 6.49mmol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(0.948mL, 7.14mmol)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 가열하고, 냉각하였다. 침전된 오렌지색 고체를 여과하고, 헵탄으로 세척하고, 건조시켜 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)프로프-2-엔-1-온을 수득하고, 이를 디클로로메탄(120mL)에 용해시키고, 진한 HCl(15mL)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 염수(50mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔사를 헵탄 중 5-30% 에틸 아세테이트로 용리하는 80g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(760mg, 71.4% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.

[2249]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz,

1H), 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 6.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 165

[2250]

(M+H)⁺.

[2251]

실시예 39B

(R)-메틸 3-(7-플루오로-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[2252]

비스(2,2,2-트리플루오로아세트산)팔라듐(136mg, 0.408mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(100mg, 0.490mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(399mg, 2.449mmol), (3-(메톡시카보닐)페닐)보론산(1102mg, 6.12mmol) 및 디클로로에탄(10mL)의 혼합물을 바이알(20mL)에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 39A(670mg, 4.08mmol) 및 물(0.256mL, 14.19mmol)을 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하였다. 유기 층을 진공하에 제거하고, 조 물질을 헵탄 중 에틸 아세테이트로 5-40% 구배에서 용리하는 80g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(767mg, 62.6% 수율)을 제조하였다. LC/MS m/z 300 (M+H)⁺.

[2253]

[2254] 실시예 39C

[2255] (R)-메틸 3-(7-플루오로-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트

[2256] 실시예 39B(760mg, 2.53mmol), 나트륨 아세테이트(415mg, 5.06mmol) 및 0-메틸하이드록실아민, 염산(423mg, 5.06mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 가압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하고, 유기 층 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 가압하에 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 에틸 아세테이트로 5-35% 구배에서 용리하는 80g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(752mg, 90% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 – 6.62 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 17.2, 3.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 17.2, 12.4 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 330 (M+H) $^+$.

[2257]

[2258] 실시예 39D

[2259] 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-플루오로크로만-2-일)벤조에이트

[2260] 아세트산(10mL) 중 실시예 39C(300mg, 0.911mmol)에 탄소 상 5% 백금(355mg, 0.091mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 별론으로 채우고, 주위 온도에서 48시간 동안 교반하고, LC/MS는 2/3 출발 물질이 생성물로 변환됨을 나타내지만, 환원된 벤조산 환이 검출되었다. 혼합물을 질소로 퍼징하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 3급-부틸 메틸 에테르에 용해시키고, 이어서, 4 M HCl(1mL)를 적가하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(153mg, 49.6% 수율)을 제조하고, 이는 약 12% 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-플루오로크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트를 포함하였다.

[2261] 실시예 39E

[2262] 메틸 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[2263] 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(108mg, 0.444mmol) 및 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(220mg, 0.577mmol)의 DMF(3mL) 중 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 39D(150mg, 0.48mmol)를 첨가하고, 이어서, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.31mL, 1.78mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고; LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 에틸 아세테이트(20mL) 및 물(10mL)을 첨가하였다. 혼합물을 분비시켰다. 유기 층을 포화된 NaHCO_3 수성 용액 및 염수로 연속적으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 에틸 아세테이트로 0-30% 구배에서 용리하는 40g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리되는 화합물(140mg, 60.0% 수율)로서 그리고 실시예 36A를 두번째 용리되는 화합물로서 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 7.91 (m, 2H), 7.57 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 4H), 6.69 – 6.58 (m, 2H), 5.44 (td, J = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J = 13.4, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.10 – 1.06 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 525.9 (M+H) $^+$.

[2264]

[2265] $^1\text{H NMR}$ 및 분석적 키랄 SFC(5-30% 메탄올: CO_2 , 3mL/분에서 10분 150 bar, Column ChiralCel OJ-H)는 분리된 생성물이 시스-입체이성체 94% ee 순도임을 나타내었다.

[2266] 실시예 40

[2267] rac-N-[(2R,4R)-2-사이클로프로필-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2268] 실시예 40A

- [2269] 3-사이클로프로필-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온
- [2270] 1 M NaOH(300mL)의 용액에 1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄올(5g, 30.1mmol)를 첨가하고, 이어서, 사이클로프로판카르보알데히드(6.33g, 90mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl로 pH 5가 되도록 조정하고, 에틸 아세테이트(100mL x 3)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 15-50% 석유 에테르:에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.5g, 22.84%)을 백색 오일로서 수득하였다. MS (ESI+) m/z 219 (M+H)⁺.
- [2271] 실시예 40B
- [2272] 2-사이클로프로필-7-메톡시크로만-4-온
- [2273] 실시예 40A(2g, 9.16mmol)의 200mL의 에탄올 및 10mL의 물 중 용액에 진한 HCl(21mL)을 첨가하였다. 반응을 16시간 동안 환류하였다. 에탄올을 감압하에 제거하고, 50mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 10-15% 석유 에테르:에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.4g, 70.0%)을 백색 고체로서 제조하였다.
- ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.80(s, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.56(dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.45(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.83(s, 3 H), 3.69 - 3.75(m, 1 H), 2.70 - 2.83(m, 2 H), 1.20 - 1.26(m, 1 H), 0.71 - 0.74(m, 2 H), 0.66 - 0.69(m, 1 H), 0.62 - 0.64(m, 1 H); MS (ESI+) m/z 219 (M+H)⁺.
- [2274]
- [2275] 실시예 40C
- [2276] 2-사이클로프로필-7-메톡시크로만-4-온 옥심
- [2277] 실시예 40B(940mg, 4.31mmol)의 메탄올(20mL) 중 용액에 나트륨 아세테이트(424mg, 5.17mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(359mg, 5.17mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 수득한 백색 고체를 여과하여 수집하고, 물(30mL)로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물(980mg, 86%)을 백색 고체로서 제조하였다. MS (ESI+) m/z 234 (M+H)⁺.
- [2278] 실시예 40D
- [2279] 2-사이클로프로필-7-메톡시크로만-4-아민
- [2280] 실시예 40C(500mg, 2.144mmol)의 암모니아-메탄올 용액(50mL) 중 용액을 니켈(126mg, 2.144mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 수소하에 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 건조시켰다. 잔사에 에테르 중 1 M 수소 클로라이드를 첨가하고, 이어서, 유기 층을 농축하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 산 염(480mg, 1.761mmol, 82% 수율)을 수득하였다.
- ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.25 - 7.29(m, 1 H), 6.43 - 6.46(m, 1H), 4.48 - 4.63(m, 1 H), 3.76(d, J = 2.4 Hz, 3 H), 3.42 - 3.53(m, 1 H), 1.88 - 2.56(m, 2 H), 1.10 - 1.16(m, 1 H), 0.38 - 0.71(m, 4 H); MS (ESI+) m/z 203 (M-NH₂)⁺.
- [2281]
- [2282] 실시예 40E
- [2283] rac-N-[(2R,4R)-2-사이클로프로필-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드
- [2284] 디클로로메탄(1.5mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(142mg, 0.587mmol)에 옥살릴 디클로라이드(0.205mL, 2.346mmol)의 디클로로메탄(1mL) 중 용액의 반을 첨가하고, 이어서, 1액적의 DMF를 첨가하였다. 반응을 격렬하게 버블링하고, 이어서, 나머지의 옥살릴 클로라이드 용액을 적가하였다. 반응물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 용매를 질소 스트림하에 제거하고, 이어서, 2 x 1mL의 디클로로메탄으로 채이싱하고, 질소 스트림하에 건조시켰다. 중간체를 디클로로메탄(1.5mL)에 흡수시키고, 실시예 40D로부터의 생성물(150mg, 0.587mmol) 및 트리에틸아민(0.327mL, 2.346mmol)의 디클로로메탄(1.5mL) 중 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 수성 비카보네

이트로 켄칭하고, 수성 층을 제거하였다. 유기 상을 농축시키고, 수득한 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 5-60% 에틸 아세테이트/헥산의 구배로 20분 내에 용리하는 24g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 110mg의 부분임체이성체의 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 추가로 CO₂ 중 16% 메탄올을 사용하여 메탄올 중 25mg/mL의 농도에서 샘플과 함께 70mL/분의 유속으로 Lux Cellulose ® (21 × 250 mm, 5 micron)을 사용하여 100 bar에서 배압을 유지하도록 분취용 초임계 유체 크로마토그래피 설정에 적용하여 표제 화합물(채류 시간 = 4.4분, 24mg, 0.054mmol, 9.23% 수율) 및 실시예 41(채류 시간 = 3.7분)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.37 (td, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J = 14.0, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.08 - 0.97 (m, 3H), 0.60 - 0.46 (m, 2H), 0.36 - 0.28 (m, 1H), 0.14 (dt, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 444 (M+H)⁺.

[2285]

실시예 41

[2286]

rac-N-[(2R,4S)-2-사이클로프로필-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2287]

표제 화합물(채류 시간 = 3.7분, 21mg, 0.047mmol, 8.07% 수율)을 실시예 40E에 기재된 바와 같이 분취용 초임계 유체 크로마토그래피로 분리하였다.

[2288]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.37 (td, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J = 14.0, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.08 - 0.97 (m, 3H), 0.60 - 0.46 (m, 2H), 0.36 - 0.28 (m, 1H), 0.14 (dt, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 444 (M+H)⁺.

[2289]

실시예 42

[2290]

4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-7-카복실산

[2291]

실시예 45로부터의 생성물(25mg, 0.058mmol)의 테트라하이드로푸란(193 μL) 및 물(97 μL) 중 현탁액에 수산화리튬(2.8mg, 0.117mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 질소 스트림하에 제거하고, 반응을 1N HCl의 10개 액적으로 켄칭하였다. 이러한 조 물질을 직접적으로 5-100% 에틸 아세테이트/헥산의 구배로 용리하는 4g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(10mg, 0.024mmol, 41.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.48 (ddd, J = 9.8, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 1.37 (ddd, J = 8.6, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 1.05 (dtdd, J = 12.6, 9.3, 6.2, 3.3 Hz, 2H).MS (ESI+) m/z 418 (M+H)⁺.

[2293]

실시예 43

[2294]

3-({3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조일}아미노)-1-메틸사이클로펜탄카복실산

[2295]

실시예 43A

[2296]

에틸 3-(3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미도)-7-메틸크로만-2-일)벤즈아미도)-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트

[2297]

4mL 바이알에서, 실시예 16로부터의 생성물(0.13 M, 0.039mmol, 1.0 eq) 및 디이소프로필에틸아민(0.39 M, 0.12mmol, 3.0 당량)을 디메틸 아세트아미드 중 포함하는 300 μL의 원료 용액을 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 핵사플루오로포스페이트(V)(디메틸 아세트아미드 중 15 M, 300 μL, 0.046mmol, 1.2 당량)을 포함하는 원료 용액에 첨가하였다. 에틸 3-아미노-1-메틸사이클로펜탄카복실레이트

[2298]

(디메틸 아세트아미드 중 0.40 M, 145 μ L, 0.058mmol, 1.5 당량)의 원료 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 LC로 측정하여 완료될 때까지 교반하였다. 바이알을 Gilson GX-271 오토샘플러 내로 직접적으로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA8을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2299] 실시예 43B

[2300] 3-({3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조일}아미노)-1-메틸사이클로헥탄카복실산

[2301] 실시예 43A를 메탄올(1mL)에 용해시켰다. 칼륨 하이드록사이드(물 중 4.0 M, 100 μ L)의 원료 용액을 첨가하고, 반응을 50°C에서 30분 동안 가열하고, 이후 반응이 LC에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 용매를 질소 스트림하에 제거하고, 잔사를 아세트니트릴(600 μ L) 및 디옥산 중 4 M HCl(400 μ L)에서 재구성하였다. 바이알을 직접적으로 Gilson GX-271 오토샘플러 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(15.7mg, 66% 수율).

¹H

NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.71 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.65 – 6.61 (m, 2H), 5.38 – 5.18 (m, 2H), 4.33 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 4H), 2.11 – 1.97 (m, 3H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.12 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 633.5 (M+H)⁺.

[2302]

[2303] 실시예 44

[2304] (2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-2-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-6-카복실산

[2305] 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 실시예 47E를 실시예 6 대신에 대체하여 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.84

(m, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.81 (m, 4H), 5.50 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.61 – 2.46 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), MS (ESI+) *m/z* 524 (M+H)⁺.

[2306]

[2307] 실시예 45

[2308] 메틸 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-7-카복실레이트

[2309] 50mL 압력 병을 실시예 56로부터의 생성물(40mg, 0.088mmol), Pd-dppf(Heraeus)(1.294mg, 1.769 μ mol), DMF(2mL), 메탄올(2mL), 및 트리에틸아민(0.025mL, 0.177mmol)으로 채웠다. 반응을 아르곤으로 수회 탈기시키고, 이어서, 일산화탄소로 탈기하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 70 psi 일산화탄소에서 가열하였다. 반응 혼합물에 DMF(2mL) 및 새로운 촉매를 첨가하고, 아르곤 및 일산화탄소로 탈기하고 반복하고, 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 70 psi 일산화탄소에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 오일로서 수득하였다. 잔사를 물로 켄칭하여 갈색 고체가 되었다. 수성 층을 제거하고, 수득한 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, 5-100% 에틸 아세테이트/헥탄의 구배로 20분에 걸쳐서 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(32mg, 0.074mmol, 84% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.

¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ

7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 5.12 (td, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (ddd, *J* = 11.2, 5.1, 3.7 Hz, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 11.5, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.03 – 1.86 (m, 2H), 1.48 (ddd, *J* = 9.9, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.37 (ddd, *J* = 9.2, 6.2, 3.2 Hz, 1H), 1.05 (dtdd, *J* = 12.8, 9.4, 6.4, 3.4 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 432 (M+H)⁺.

[2310]

- [2311] 실시예 46
- [2312] 메틸(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-2-(3-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-6-카복실레이트
- [2313] 실시예 46A
- [2314] (2R,4R)-메틸 4-아미노-2-(3-메톡시사이클로헥실)크로만-6-카복실레이트
- [2315] 표제 화합물을 실시예 47D로부터 환원으로부터의 부산물로서 수득하였다.
- [2316] 실시예 46B
- [2317] 메틸(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-2-(3-메톡시사이클로헥실)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-6-카복실레이트
- [2318] 표제 화합물을 실시예 47E의 제조에 따라, 실시예 46A를 실시예 47D 대신에 대체하여 수득하였다(17mg, 0.031mmol, 21.78% 수율).

¹H NMR (501

MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (dt, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.28 (td, *J* = 10.2, 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.03 (dddd, *J* = 15.8, 11.7, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.15 (tq, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 1.83 (dddd, *J* = 30.6, 10.1, 6.9, 3.5 Hz, 3H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.30 – 1.23 (m, 2H), 1.16 – 1.02 (m, 5H); MS (ESI+) *m/z* 544 (M+H)⁺.

- [2319] 실시예 47
- [2321] 메틸(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-2-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-6-카복실레이트
- [2322] 실시예 47A
- [2323] (R)-6-브로모-2-(3-메톡시페닐)크로만-4-온
- [2324] 20mL 바이알을 비스(2,2,2-트리플루오로아세트산)팔라듐(0.295g, 0.889mmol), (S)-4-(3-급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(0.218g, 1.066mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.869g, 5.33mmol) 및 (3-메톡시페닐)보론산(2.70g, 17.77mmol)으로 채우고, 디클로로에탄(5mL)에서 5분 동안 교반하고, 옅은 황색이 관찰되었다. 이러한 현탁액에 6-브로모-4H-크로멘-4-온(CAS 51483-92-2)(2.0g, 8.89mmol) 및 물(0.256mL, 14.19mmol)을 첨가하고, 바이알의 측면을 더 많은 디클로로에탄(5mL)로 세척하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 및 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하여 밝은 황색 용액을 수득하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용리하는 40g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(2.10g, 6.30mmol, 70.9% 수율)을 제조하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 – 6.87 (m, 4H), 5.45 (dd, *J* = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 17.0, 13.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 17.0, 3.1 Hz, 1H).

- [2325] 실시예 47B
- [2327] (R)-메틸 2-(3-메톡시페닐)-4-옥소크로만-6-카복실레이트
- [2328] 250mL 스텐레스 스틸 압력 병을 실시예 47A(2.0g, 6.00mmol), Pd-dppf(Heraeus)(0.088g, 0.120mmol), 메탄올(20mL) 및 트리에틸아민(1.673mL, 12.01mmol)으로 채웠다. 반응기를 아르곤으로 수회 탈기하고, 이어서, 일산화탄소로 탈기하고, 반응을 100℃로 16시간 동안 60 psi 일산화탄소에서 가열하였다. 반응 혼합물에 DMF(2mL) 및 새로운 촉매를 첨가하고, 아르곤 및 일산화탄소로 탈기하고, 반복하고, 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 60 psi 일산화탄소에서 가열하였다. 반응을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 에틸

아세테이트 중 5-30% 헵탄으로 40분 동안 용리하는 40g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물(450mg, 1.441mmol, 24.00% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 5.52 (dd, *J* = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 16.9, 13.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 17.0, 3.1 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 313 (M+H)⁺.

[2329]

실시예 47C

[2330]

(R)-메틸 4-(메톡시이미노)-2-(3-메톡시페닐)크로만-6-카복실레이트

[2331]

실시예 47B(450mg, 1.441mmol), 나트륨 아세테이트(236mg, 2.88mmol) 및 0-메틸하이드록실아민 염산 염(120mg, 1.441mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 분취용 LC 방법 AA2로 정제하여 표제 화합물(204mg, 0.598mmol, 41.5% 수율)을 제조하였다.

[2332]

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 17.2, 12.3 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 342 (M+H)⁺.

[2333]

실시예 47D

[2334]

(2R,4R)-메틸 4-아미노-2-(3-메톡시페닐)크로만-6-카복실레이트

[2335]

실시예 47C(204mg, 0.598mmol)의 아세트산(3mL) 중 혼합물에 백금(IV) 옥사이드(13.57mg, 0.060mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소로 퍼징하고, 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 이어서, 물로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 분취용 LC 방법 AA2로 정제하여 표제 화합물(105mg, 0.335mmol, 56.1% 수율)을 백색 고체로서, LC/MS *m/z* 297 (M-NH₂)⁺; 및 실시예 46A(42mg, 0.131mmol, 22.00% 수율)을 제조하였다. LC/MS *m/z* 303 (M-NH₂)⁺.

[2336]

[2337]

실시예 47E

[2338]

메틸(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-2-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-6-카복실레이트

[2339]

DMF(3mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(34.8mg, 0.144mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(82mg, 0.215mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 47D(45mg, 0.144mmol)를 첨가하고, 이어서, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.100mL, 0.574mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 12g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하고, 5-100% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 20분에 걸쳐서 용리하여 표제 화합물(45mg, 0.084mmol, 58.3% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 - 7.75 (m,

2H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 4H), 5.46 (td, *J* = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (ddd, *J* = 13.3, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.10 (dtd, *J* = 9.5, 6.5, 3.2 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 537.9 (M+H)⁺.

[2340]

실시예 48

[2341]

- [2342] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]벤즈아미드
- [2343] 실시예 48A
- [2344] 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드)-7-메틸크로만-2-일)-N-(((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)벤즈아미드
- [2345] 4mL 바이알에서, 실시예 16로부터의 생성물(0.13 M, 0.039mmol, 1.0 당량) 및 디이소프로필에틸아민(0.39 M, 0.12mmol, 3.0 당량)을 디메틸 아세트아미드 중 함유하는 300 μ L의 원료 용액을 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(디메틸 아세트아미드 중 0.15 M, 300 μ L, 0.046mmol, 1.2 당량)를 포함하는 원료 용액에 첨가하였다. (R)-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민(디메틸 아세트아미드 중 0.40 M, 145 μ L, 0.058mmol, 1.5 당량)의 원료 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 LC로 측정하여 완료될 때까지 교반하였다. 물질을 직접적으로 Gilson GX-271 오토샘플러 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA8을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.
- [2346] 실시예 48B
- [2347] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]벤즈아미드
- [2348] 실시예 48A를 아세트니트릴(3mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(100 μ L)을 첨가하고, 반응은 즉시 LC에 의해 완료된 것으로 여겨졌다. 물질을 직접적으로 Gilson GX-271 오토샘플러 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA8을 사용하여 정제하여 표제 화합물(25.3mg, 94% 수율)을 수득하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ
- 7.87 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 1H), 5.37 – 5.19 (m, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.51 – 3.37 (m, 3H), 3.33 – 3.28 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 4H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.53 – 1.46 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 1.15 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 581.5 (M+H) $^+$.
- [2349]
- [2350] 실시예 49
- [2351] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3-({(3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]카보닐}페닐)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드
- [2352] 4mL 바이알에서, 실시예 16로부터의 생성물(0.13 M, 0.039mmol, 1.0 당량) 및 디이소프로필에틸아민(0.39 M, 0.12mmol, 3.0 당량)을 디메틸 아세트아미드 중 함유하는 300 μ L의 원료 용액을 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(디메틸 아세트아미드 중 0.15 M, 300 μ L, 0.046mmol, 1.2 당량)를 포함하는 원료 용액에 첨가하였다. (R)-피롤리딘-3-올(디메틸 아세트아미드 중 0.40 M, 145 μ L, 0.058mmol, 1.5 당량)의 원료 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 LC로 측정하여 완료될 때까지 교반하였다. 물질을 직접적으로 Gilson GX-271 오토샘플러 내로 적재하고, 분취용 LC AA8을 사용하여 정제하여 표제 화합물(21.7mg, 97% 수율)을 수득하였다.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ
- 7.56 – 7.40 (m, 4H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.36 – 5.19 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.67 – 3.37 (m, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 4H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.96 (dp, J = 13.0, 5.3, 4.7 Hz, 1H), 1.83 (tt, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 1.11 – 0.98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 577.4 (M+H) $^+$.
- [2353]
- [2354] 실시예 50
- [2355] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-(3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로필)벤즈아미드
- [2356] 실시예 50을 실시예 49의 제조를 위한 절차에 따라서, 3-아미노-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올을 (R)-피롤리딘

-3-올 대신에 대체하여 제조하였다(23.1mg, 97% 수율).

¹H

NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.90 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.39 – 5.22 (m, 2H), 4.25 (pd, *J* = 7.5, 4.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 13.9, 4.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.17 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 619.4 (M+H)⁺.

[2357]

실시예 51

[2359]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)벤즈아미드

[2360]

실시예 51을 실시예 49의 제조를 위한 절차에 따라서, 1-아미노-2-메틸프로판-2-올을 (R)-피롤리딘-3-올 대신에 대체하여 제조하였다(19.1mg, 86% 수율).

¹H

NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.90 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.39 – 5.22 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 4H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.46 – 1.38 (m, 1H), 1.17 (s, 6H), 1.12 – 1.01 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 579.5 (M+H)⁺.

[2361]

실시예 52

[2363]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3-{[3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]카보닐}페닐)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2364]

실시예 52를 실시예 49의 제조를 위한 절차에 따라서, 피페리딘-3-일메탄올을 (R)-피롤리딘-3-올 대신에 대체하여 제조하였다(23.0mg, 99% 수율).

¹H NMR (400

MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.55 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.17 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 1H), 5.38 – 5.20 (m, 2H), 4.22 – 3.71 (m, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.0, 10.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 4H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 1H), 1.17 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 605.5 (M+H)⁺.

[2365]

실시예 53

[2367]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3-{[2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일]카보닐}페닐)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2368]

실시예 53을 실시예 49의 제조를 위한 절차에 따라서, 모르폴린-2-일메탄올을 (R)-피롤리딘-3-올 대신에 대체하여 제조하였다(16.5mg, 70% 수율).

¹H NMR

(400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.38 (dt, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.76 – 6.70 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.36 – 5.23 (m, 2H), 4.11 – 3.92 (m, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 2H), 3.58 – 3.35 (m, 4H), 3.19 – 3.05 (m, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 4H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.15 – 1.02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 607.5 (M+H)⁺.

[2369]

실시예 54

[2370]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-[(1-하이드록시사이클로부틸)메틸]벤즈아미드

[2371]

[2372] 실시예 54를 실시예 49의 제조를 위한 절차에 따라서, 1-(아미노메틸)사이클로부탄올을 (R)-피롤리딘-3-올 대신에 대체하여 제조하였다(21.7mg, 95% 수율).

¹H NMR

(400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.90 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.39 – 5.22 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 4H), 2.16 – 2.05 (m, 3H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.62 – 1.46 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.14 – 1.02 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 591.5 (M+H)⁺.

[2373]

[2374] 실시예 55

[2375] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(3-{[3-(하이드록시메틸)-3-메틸아제티딘-1-일]카보닐}페닐)-7-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드

[2376] 실시예 54를 실시예 49의 제조를 위한 절차에 따라서, (3-메틸아제티딘-3-일)메탄올을 (R)-피롤리딘-3-올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 AA7로 정제하여 제조하였다(22.6mg, 99% 수율).

¹H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v))

δ 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.57 (ddt, *J* = 11.8, 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.68 – 6.64 (m, 1H), 5.36 – 5.24 (m, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.85 – 3.66 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.29 – 2.16 (m, 4H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.46 – 1.38 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.16 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 591.5 (M+H)⁺.

[2377]

[2378] 실시예 56

[2379] N-(7-브로모-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드

[2380] 실시예 56A

[2381] 7-브로모크로만-4-온 옥심

[2382] 7-브로모크로만-4-온(CAS 18442-22-3, 0.523g, 2.303mmol)을 에탄올(5mL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.192g, 2.76mmol) 및 나트륨 아세테이트(0.227g, 2.76mmol)로 처리하였다. 반응물을 30°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, 100°C에서 100시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 스트림하에 제거하고, 조 물질을 물로 분쇄하고, 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(0.429g, 1.772mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.36 (s, 1H), 7.70 (d, *J* =

[2383] 8.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).

[2384] 실시예 56B

[2385] 7-브로모크로만-4-아민

[2386] 실시예 56A로부터의 생성물(360mg, 1.487mmol)의 테트라하이드로푸란(20mL) 중 용액을 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(194mg, 1.487mmol)에 50mL 압력 병에서 첨가하였다. 혼합물을 32시간 동안 30 psi 수소 및 실온에서 진탕시켰다. 반응을 여과하고, 용매를 제거하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 11.2, 8.3, 2.9 Hz, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 10.8, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.00 (dq, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 1.75 (dtd, *J* = 13.4, 6.4, 3.0 Hz, 1H).

[2387]

[2388] 실시예 56C

[2389] N-(7-브로모-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아

미드

[2390] DMF(826 μ L) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(80mg, 0.330mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(163mg, 0.429mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 56B로부터의 생성물(75mg, 0.330mmol)을 첨가하고, 이어서, 트리에틸아민(184 μ L, 1.321mmol)을 첨가하였다. 45분 후 혼합물을 물로 켄칭하고, 수성 층을 제거하고, 수득한 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 5-100% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물(120mg, 0.265mmol, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.01 (td, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 1H), 1.36 (ddd, J = 8.7, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.04 (dtdd, J = 12.7, 9.4, 6.3, 3.2 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 450 (M-H) $^-$.

[2391]

[2392] 실시예 57

[2393] rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-메톡시-2-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2394] 표제 화합물을 실시예 22E에 기재된 바와 같이 5.1분의 체류 시간으로 분취용 초임계 유체 크로마토그래피로부터 분리하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.29 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H) $^+$.

[2395]

[2396] 실시예 58

[2397] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{(2R)-2-[3-(하이드록시메틸)페닐]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}사이클로프로판카복사미드

[2398] 실시예 8D로부터의 부분입체이성체의 혼합물로서의 메틸 3-((2R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미도)크로만-2-일)벤조에이트(25 mg, 0.049mmol)의 테트라하이드로푸란(164 μ L) 및 메탄올(82 μ L) 중 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트(1.864mg, 0.049mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 30분 후, 더 많은 나트륨 테트라하이드로보레이트(1.864mg, 0.049mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 더 많은 나트륨 보로하이드라이드를 대략 8시간 마다 48시간 동안 첨가하였다. 반응을 2mL의 수성 암모늄 아세테이트로 켄칭하고, 이어서, 메틸-3급-부틸 에테르로 추출하고, 5-100% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지 상에 정제하여 표제 화합물(20mg, 0.042mmol, 85% 수율)을 6:4 비의 부분입체이성체 혼합물로서 제조하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.05 (m, 5H), 7.01 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 5.63 (d, J = 7.0 Hz, 0.6H), 5.52 - 5.45 (m, 0.4H), 5.39 (d, J = 8.9 Hz, 0.4H), 5.19 (dd, J = 11.4, 1.9 Hz, 0.4H), 5.05 (ddd, J = 7.3, 4.4, 2.9 Hz, 0.6H), 4.81 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 0.6H), 4.75 - 4.69 (m, 2H), 2.50 (ddd, J = 13.2, 6.0, 2.0 Hz, 0.4H), 2.30 (dt, J = 14.3, 2.8 Hz, 0.6H), 2.21 (ddd, J = 14.2, 11.0, 4.7 Hz, 0.6H), 1.72 - 1.64 (m, 2.4H), 1.12 - 1.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H) $^+$.

[2399]

[2400] 실시예 59

[2401] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판카복사미드

[2402] 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(40mg, 0.165mmol)의 DMF(413 μ L) 중 용액

에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(82mg, 0.215mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서, 7-메톡시크로만-4-아민, 황산 염(45.8mg, 0.165mmol)을 첨가하고, 이어서, 트리에틸아민(92 μ L, 0.661mmol)을 적가하였다. 45분 후 혼합물을 포화된 수성 비카보네이트로 켄칭하고, 수성 층을 제거하였다. 수득한 오일을 물로 분쇄하여 핑크색 찌든찌든한 것(goo)을 수득하고, 이를 디클로로메탄에 용해시키고, 5-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지 상에 정제하여 표제 화합물(61mg, 0.151mmol, 92% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.45 (ddd, J = 9.6, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 1.36 (ddd, J = 8.6, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 1.11 - 0.97 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 404 (M+H) $^+$.

[2403]

실시예 60

[2404]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-메톡시-2-페닐-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판 카복사미드

[2405]

4mL 바이알에서, 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(0.25 M, 0.073mmol, 1.0 당량) 및 디이소프로필에틸아민(0.74 M, 0.22mmol, 3.0 당량)의 디메틸 아세트아미드 중 함유하는 300 μ L의 원료 용액을 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(디메틸 아세트아미드 중 0.30 M, 300 μ L, 0.089mmol, 1.2 당량)를 함유하는 원료 용액에 첨가하였다. 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드(디메틸 아세트아미드 중 0.40 M, 278 μ L, 0.111mmol, 1.5 당량)의 원료 용액을 첨가하고, 반응물을 50°C에서 LC로 측정하여 완료될 때까지 교반하였다. 물질을 직접적으로 Gilson GX-271 오토샘플러 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA4를 사용하여 정제하여 표제 화합물(27.1mg, 76% 수율)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.44 - 7.25 (m, 7H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 5.22 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.50 (dt, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 480.4 (M+H) $^+$.

[2407]

실시예 61

[2408]

N-[2-(3,4-디클로로페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2409]

실시예 61(33.7mg, 83% 수율)을 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(3,4-디클로로-페닐)-7-메톡시-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드를 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 1.50 (dt, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.15 - 0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 548.3 (M+H) $^+$.

[2411]

실시예 62

[2412]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2413]

실시예 62 하이드로클로라이드(39.4mg, 98% 수율)를 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(3,4-디메톡시-페닐)-7-메톡시-크로만-4-일아민을 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

[2414]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.90 (m, 4H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36 – 5.22 (m, 1H), 5.19 – 5.04 (m, 1H), 3.77 – 3.75 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.20 – 1.95 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 1.21 – 0.98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 540.4 (M+H) $^+$.

[2415]

실시예 63

[2416]

N-[2-(4-클로로페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2417]

실시예 63(26.5mg, 69% 수율)을 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(4-클로로-페닐)-7-메톡시-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드를 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다.

[2418]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.56 – 7.39 (m, 4H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 514.2 (M+H) $^+$.

[2419]

실시예 64

[2420]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}사이클로프로판카복사미드

[2421]

실시예 64(34.8mg, 91% 수율)을 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드를 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다.

[2422]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 1H), 5.49 – 5.33 (m, 2H), 2.21 – 2.01 (m, 2H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 518.4 (M+H) $^+$.

[2423]

실시예 65

[2424]

N-[2-(2-클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2425]

실시예 65(35.8mg, 99% 수율)를 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(2-클로로-페닐)-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드를 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다. 조 물질을 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하였다.

[2426]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.55 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.07 (m, 4H), 6.98 – 6.76 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 1H), 1.56 – 1.31 (m, 2H), 1.18 – 0.96 (m, 2H).

[2427]

실시예 66

[2428]

N-[2-(3,4-디클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2429]

실시예 66(15.2mg, 39% 수율)을 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(3,4-디클로로-페닐)-크로만-4-일아민을 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다. 조 물질을 분

[2430]

취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.01 (m, 5H), 6.94 – 6.76 (m, 2H), 5.39 – 5.28 (m, 0.5H), 5.26 – 5.23 (m, 0.5H), 5.19 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 0.5H), 4.99 – 4.86 (m, 0.5H), 2.31 – 1.98 (m, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 2H), 1.11 – 0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 468.3 (M+H) $^+$.

[2431]

실시예 67

[2432]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(2-페닐-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판카복사미드

[2433]

실시예 67(15.2mg, 45% 수율)을 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드를 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다. 조 물질을 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하였다.

[2434]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.56 – 7.00 (m, 11H), 6.98 – 6.77 (m, 2H), 5.46 – 5.32 (m, 0.7H), 5.30 – 5.19 (m, 1H), 4.90 (t, $J = 3.9$ Hz, 0.3H), 2.25 – 2.00 (m, 2H), 1.56 – 1.33 (m, 2H), 1.12 – 1.02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 450.4 (M+H) $^+$.

[2435]

실시예 68

[2436]

N-[2-(4-클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2437]

실시예 68(27.1mg, 75% 수율)을 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(4-클로로-페닐)-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드를 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다. 조 물질을 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하였다.

[2438]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.59 – 7.40 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 6.93 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.46 – 5.32 (m, 1H), 5.32 – 5.21 (m, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 2H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 484.3 (M+H) $^+$.

[2439]

실시예 69

[2440]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2441]

실시예 69(33.4mg, 88% 수율)를 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(3,4-디메톡시-페닐)-크로만-4-일아민을 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다. 조 물질을 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하였다.

[2442]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.29 – 7.07 (m, 3H), 7.07 – 6.91 (m, 3H), 6.91 – 6.72 (m, 3H), 5.37 – 5.27 (m, 0.5H), 5.14 (dd, $J = 11.1, 2.4$ Hz, 0.5H), 5.06 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 0.5H), 4.94 (t, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 3.82 – 3.72 (m, 6H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 1.59 – 1.32 (m, 2H), 1.14 – 0.98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 510.4 (M+H) $^+$.

[2443]

실시예 70

[2444]

N-[2-(3-클로로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2445]

실시예 70(31.0mg, 86% 수율)을 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(3-클로로-페닐)-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드를 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다. 조 물질을 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하였다.

[2446]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.47 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.00 (m, 4H), 6.95 – 6.71 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 10.9, 6.1 Hz, 0.4H), 5.23 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 0.4H), 5.16 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 0.6H), 4.90 (t, J = 4.9 Hz, 0.6H), 2.27 – 1.95 (m, 2H), 1.55 – 1.32 (m, 2H), 1.10 – 0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 484.3 (M+H) $^+$.

[2447]

실시예 71

[2448]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[2-(4-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2449]

실시예 71(32.8mg, 95% 수율)을 실시예 60에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서, 2-(4-플루오로-페닐)-크로만-4-일아민을 7-메톡시-2-페닐-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드 대신에 대체하여 제조하였다. 조 물질을 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하였다.

[2450]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.01 (m, 6H), 6.96 – 6.73 (m, 2H), 5.32 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 0.5H), 5.22 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 0.5H), 5.15 (t, J = 6.3 Hz, 0.5H), 4.93 (t, J = 4.8 Hz, 0.5H), 2.27 – 2.02 (m, 2H), 1.55 – 1.37 (m, 2H), 1.07 (dd, J = 7.0, 2.9 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 468.3 (M+H) $^+$.

[2451]

실시예 72

[2452]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2453]

1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산 및 N,N-디이소프로필에틸아민(디메틸아세트아미드 중 0.218 M 및 0.654 M, 각각, 284 μ L, 0.061mmol 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(1.0 당량) 및 0.18mmol N,N-디이소프로필에틸아민(3.0 당량)), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 핵사플루오로포스페이트(V)(디메틸아세트아미드 중 0.26 M, 284 μ L, 0.074mmol, 1.2 당량), 및 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민(Von P. Pfeiffer et al., Justus Liebigs Annalen der Chemie (1949), 564, 208-19)(디메틸아세트아미드 중 0.40 M, 232 μ L, 0.093mmol, 1.5 당량)의 원료 용액을 이들의 각 공급 바이알로부터 흡인하고, PFA(퍼플루오로알콕시) 혼합 튜브(0.2 mm 내부 직경)를 통해 혼합하고, 주입 루프 내로 적재하였다. 반응 세그먼트를 유동 반응기(Hastelloy 코일, 0.75 mm 내부 직경, 1.8mL 내부 용적) 세트 내로 100℃에서 주입하고, 반응기를 통해 180 μ L min $^{-1}$ (10 분 체류 시간)에서 통과시켰다. 반응물 배출시, 반응물을 직접적으로 주입 루프 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하여 표제 화합물(10.69mg, 49% 수율)을 제조하였다.

[2454]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 – 6.61 (m, 4H), 6.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.91 – 4.79 (m, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (s, 0H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 1.15 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 554.1 (M+H) $^+$.

[2455]

실시예 73

[2456]

N-(3-벤질-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2457]

실시예 73(5.56mg, 19% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 3-벤질-크로만-4-일아민(Von P. Pfeiffer et al., Justus Liebigs Annalen der Chemie (1949), 564, 208-19)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

[2458]

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.52 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 6.96 (m, 9H), 6.94 – 6.82 (m, 1H), 6.81 – 6.68 (m, 1H), 4.95 – 4.82 (m, 1H), 4.05 – 3.79 (m, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 1H), 2.40 – 2.17 (m, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 2H), 1.21 – 0.98 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 464.2 (M+H)⁺.
- [2459] 실시예 74
- [2461] N-[(4R)-2,2-디에틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판 카복스아미드
- [2462] 실시예 74(2.9mg, 11% 수율)를 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (4R)-2,2-디에틸크로만-4-아민 (2S,3S)-2,3-디하이드록시부탄디오산(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 7.05 – 6.94 (m, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 6.75 – 6.66 (m, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.64 – 1.32 (m, 6H), 1.16 – 1.07 (m, 1H), 1.07 – 0.99 (m, 1H), 0.90 – 0.76 (m, 7H); MS (APCI+) *m/z* 430.2 (M+H)⁺.
- [2463] 실시예 75
- [2465] N-[(4R)-2,2-비스(플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드
- [2466] 실시예 75(10.1mg, 42% 수율)를 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (4R)-2,2-비스(플루오로메틸)크로만-4-아민 (2S,3S)-2,3-디하이드록시부탄디오산(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 6.93 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 4.69 – 4.39 (m, 4H), 2.14 – 1.92 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 438.2 (M+H)⁺.
- [2467] 실시예 76
- [2469] N-[(4R)-7-클로로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미드
- [2470] 실시예 76(3.3mg, 12% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (4R)-7-클로로-2,2-디메틸-크로만-4-아민 (2S,3S)-2,3-디하이드록시부탄디오산(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.13 – 1.02 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 436.1 (M+H)⁺.
- [2471] 실시예 77
- [2472] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4R)-8-플루오로-2,2-비스(플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드
- [2473] 실시예 77(1.4mg, 5% 수율)를 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (4R)-8-플루오로-2,2-비스(플루오로메틸)크로만-4-아민 (2S,3S)-2,3-디하이드록시부탄디오산(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 1H), 6.98 – 6.80 (m, 2H), 5.23 – 5.12 (m, 1H), 4.74 – 4.43 (m, 4H), 2.19 – 1.96 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.21 – 1.03 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 456.1 (M+H) $^+$.

[2475]

[2476] 실시예 78

[2477] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4R)-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,1'-사이클로펜탄]-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2478] 실시예 78(2.9mg, 10% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (4R)-스피로[크로만-2,1'-사이클로펜탄]-4-아민(2S,3S)-2,3-디하이드록시부탄디오산(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 11.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.06 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.86 – 1.46 (m, 10H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.13 – 1.02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 428.2 (M+H) $^+$.

[2479]

[2480] 실시예 79

[2481] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4R)-7-플루오로-2,2-비스(플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2482] 실시예 79(4.2mg, 15% 수율)를 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (4R)-7-플루오로-2,2-비스(플루오로메틸)크로만-4-아민 하이드로클로라이드(W02010045402A1)를 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 6.78 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 10.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 11.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.71 – 4.40 (m, 4H), 2.14 – 1.92 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.44 – 1.37 (m, 1H), 1.15 – 1.03 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 456.1 (M+H) $^+$.

[2483]

[2484] 실시예 80

[2485] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2S,4R)-2-(플루오로메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2486] 실시예 80(7.64mg, 25% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (2S,4R)-2-(플루오로메틸)-2-메틸-7-(트리플루오로메틸)크로만-4-아민 하이드로클로라이드(W02010045402A1)를 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 11.8, 6.4$ Hz, 1H), 4.61 – 4.46 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 2.11 (dd, $J = 13.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.44 – 1.37 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.15 – 1.01 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 488.1 (M+H) $^+$.

[2487]

[2488] 실시예 81

[2489] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-(디플루오로메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2490] 실시예 81(10.7mg, 40% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (2R,4R)-2-디플루오로메틸-2-메틸-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드(W02010045402A1)를 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J = 55.1$ Hz, 1H), 5.26 – 5.12 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 12.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.17 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 438.1 (M+H) $^+$.

[2491]

실시예 82

[2492]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2S,4R)-2-(디플루오로메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2493]

실시예 82(9.4mg, 35% 수율)를 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (2S,4R)-2-디플루오로메틸-2-메틸-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드(W02010045402A1)를 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

[2494]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.09 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 5.16 (dt, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 14.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.14 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 438.1 (M+H) $^+$.

[2495]

실시예 83

[2496]

N-[(2S,4R)-7-클로로-2-(디플루오로메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2497]

실시예 83(9.7mg, 33% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (2S,4R)-7-클로로-2-디플루오로메틸-2-메틸-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드(W02010045402A1)를 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

[2498]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.12 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 5.17 – 5.04 (m, 1H), 2.16 (dd, $J = 14.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.15 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 472.1 (M+H) $^+$.

[2499]

실시예 84

[2500]

N-[(2R,4R)-7-클로로-2-(디플루오로메틸)-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2501]

실시예 84(11.2mg, 38% 수율)를 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (2R,4R)-7-클로로-2-디플루오로메틸-2-메틸-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드(W02010045402A1)를 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

[2502]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.04 (t, $J = 55.0$ Hz, 1H), 5.15 (dt, $J = 12.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.17 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 472.1 (M+H) $^+$.

[2503]

실시예 85

[2504]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2S,4R)-2-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2505]

실시예 85(9.1mg, 32% 수율)를 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (2S,4R)-2-메틸-2-트리플루오로메틸-크로만-4-일아민 하이드로클로라이드(W02010045402A1)를 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민

[2506]

대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 14.6, 6.1$ Hz, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 4H), 1.45 – 1.33 (m, 1H), 1.21 – 1.01 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 456.1 (M+H) $^+$.

[2507]

실시예 86

[2508]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4R)-7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2509]

실시예 86(4.1mg, 15% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (R)-7-플루오로-2,2-디메틸크로만-4-아민(2S,3S)-2,3-디하이드록시석시네이트(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 1H), 6.69 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 10.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 – 0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 420.1 (M+H) $^+$.

[2511]

실시예 87

[2512]

N-[(4R)-7-클로로-2,2-비스(플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2513]

실시예 87(2.7mg, 9% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (R)-7-클로로-2,2-비스-플루오로메틸-크로만-4-일아민(2S,3S)-2,3-디하이드록시-선식산(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.71 – 4.40 (m, 4H), 2.15 – 1.93 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 1H), 1.15 – 1.02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 472.1 (M+H) $^+$.

[2515]

실시예 88

[2516]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4S)-6-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2517]

실시예 88(1.8mg, 7% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (S)-6-플루오로-2,2-디메틸-크로만-4-일아민(2R,3R)-2,3-디하이드록시-선식산(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 8.6, 3.3$ Hz, 1H), 6.78 – 6.66 (m, 2H), 5.14 – 5.01 (m, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 – 1.03 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 420.1 (M+H) $^+$.

[2519]

실시예 89

[2520]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(4S)-6-플루오로-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,1'-사이클로부탄]-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2521]

실시예 89(2.0mg, 8% 수율)를 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (S)-6-플루오로스피로[크로만-2,1'-사이클로부탄]-4-아민(2R,3R)-2,3-디하이드록시석시네이트(W02010045402A1)를 3-(3,4-디메톡시-벤질)-

[2522]

6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 8.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 1H), 5.07 (dd, $J = 11.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.16 – 1.96 (m, 4H), 1.94 – 1.62 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.44 – 1.37 (m, 1H), 1.15 – 1.05 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 432.1 (M+H) $^+$.

[2523]

실시예 90

[2524]

N-[(4R)-8-클로로-7-플루오로-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2525]

실시예 90(5.3mg, 19% 수율)을 실시예 72에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 (R)-8-클로로-7-플루오로-2,2-디메틸-크로만-4-일아민(W02010045402A1)을 3-(3,4-디메톡시-벤질)-6-메톡시-크로만-4-일아민 대신에 대체하여 제조하였다.

[2526]

^1H NMR

(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 1H), 6.90 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.20 – 1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 454.1 (M+H) $^+$.

[2527]

실시예 91

[2528]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[3-(3,4-디메톡시벤질)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2529]

1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산 및 N,N-디이소프로필에틸아민(디메틸아세트아미드 중 0.218 M 및 0.654 M, 각각, 284 μL , 0.061mmol 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(1.0 당량) 및 0.18mmol N,N-디이소프로필에틸아민(3.0 당량)), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 핵사플루오로포스페이트(V)(디메틸아세트아미드 중 0.26 M, 284 μL , 0.074mmol, 1.2 당량), 및 3-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-크로만-4-일아민(Von P. Pfeiffer et al., Justus Liebig's Annalen der Chemie (1949), 564, 208-19)(디메틸아세트아미드 중 0.40 M, 232 μL , 0.093mmol, 1.5 당량)의 원료 용액을 4mL 바이알에서 실온에서 혼합하였다. 반응이 LC에 의해 완료된 것으로 여겨지고, 반응 혼합물을 직접적으로 주입 루프 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하여 표제 화합물(9.9mg, 29% 수율)을 제조하였다.

[2530]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-$

$d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 5H), 3.67 (s, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.35 – 2.19 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 1H), 1.03 – 0.97 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 554.0 (M+H) $^+$.

[2531]

실시예 92

[2532]

3급-부틸 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1'H-스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2533]

실시예 92A

[2534]

3급-부틸 7-플루오로-4-하이드록시스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2535]

3급-부틸 7-플루오로-4-옥소스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(CAS# 936648-33-8, MFCD12912048)(500mg, 1.491mmol)의 메탄올(7mL) 중 용액을 0°C로 냉각시키고, NaBH_4 (113mg, 2.98mmol)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 약 2mL 용적으로 농축하고, 물 중 10% 아세트산(10mL)으로 토크하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 포화된 NaHCO_3 용액으로

[2536]

세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 20%~100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(0.5g, 1.482mmol, 99% 수율)을 제조하였다.

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 1H), 6.65 (td, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.83 (bs, 2H), 3.19 (dt, $J = 29.3, 13.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.11 (dd, $J = 13.7, 6.0$ Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.88 (dd, $J = 13.8, 7.9$ Hz, 1H), 1.77 (dq, $J = 13.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J = 13.5, 11.8, 4.6$ Hz, 1H), 1.56 (ddd, $J = 13.7, 11.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

[2537]

실시예 92B

[2538]

3급-부틸 4-아지도-7-플루오로스포로[크로만-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2539]

실시예 92A로부터의 생성물(0.5g, 1.482mmol)의 테트라하이드로푸란(8mL) 중 용액을 0°C로 냉각시키고, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.447mL, 2.96mmol) 이어서, 디페닐포스포릴 아지드(0.544mL, 2.52mmol)로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안, 이어서, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 3급-부틸 메틸 에테르(30mL) 및 1 M NaOH(10mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 유기 층을 1 M NaOH(10mL)로 세척하고, 1% 수성 시트르산(2 x 20mL)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 10%~33% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.39 – 7.18 (m, 2H), 6.69 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (dt, $J = 22.9, 12.3$ Hz, 2H), 2.13 (dd, $J = 13.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, 1H), 1.93 (dt, $J = 14.1, 2.9$ Hz, 1H), 1.77 (dq, $J = 13.9, 3.0$ Hz, 1H), 1.72 – 1.52 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[2541]

실시예 92C

[2542]

3급-부틸 4-아미노-7-플루오로스포로[크로만-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2543]

실시예 92B로부터의 생성물(0.23g, 0.635mmol)의 용액을 테트라하이드로푸란(5mL)에 용해시키고, 물(0.5mL)로 처리하고, 트리페닐포스핀(0.333g, 1.269mmol)로 처리하고, 65°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 농축하였다. 잔사를 3급-부틸 메틸 에테르(20mL)에 용해시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 중 0%~100%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올]의 구배로 용리하고, 이어서, 75:25:2 에틸 아세테이트:에탄올:포화된 NH_4OH 용액으로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(0.15g, 0.446mmol, 70.3% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.41 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 1H), 6.64 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 10.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.9, 6.2$ Hz, 1H), 3.94 – 3.77 (m, 2H), 3.31 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 13.4, 6.2$ Hz, 1H), 1.85 – 1.61 (m, 6H), 1.54 – 1.41 (m, 10H).

[2545]

실시예 92D

[2546]

3급-부틸 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-1'-H-스포로[크로멘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2547]

실시예 92C로부터의 생성물(0.15g, 0.446mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(0.186g, 0.490mmol) 및 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(0.108g, 0.446mmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 중 혼합물을 트리에틸아민(0.124mL, 0.892mmol)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL)로 희석하고, 5% 수성 시트르산(20mL)으로 세척하고, 포화된 NaHCO_3 용액(10mL)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 50%~100%[9:1 CH_2Cl_2 :에틸 아세테이트]의 구배로 용리하고, 이어서, [9:1 CH_2Cl_2 :에틸 아세테이트] 중 0%~100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제

[2548]

화합물(220mg, 0.392mmol, 88% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.15 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.59 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.27 – 5.15 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.26 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.48 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.16 – 1.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 559 (M-H) $^-$.

[2549]

실시예 93

[2550]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-플루오로-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일)사이클로프로판카복사아미드

[2551]

실시예 92로부터의 생성물(210mg, 0.375mmol)의 트리플루오로아세트산(2mL) 중 용액을 60°C에서 2분 동안 가열하고, 농축시키고, 3급-부틸 메틸 에테르(30mL) 및 1 M NaOH(10mL) 사이에 분배하였다. 3급-부틸 메틸 에테르 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2552]

^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.14 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.58 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 3H), 2.14 (dd, J = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.46 (m, 8H), 1.14 – 1.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 461 (M+H) $^+$.

[2553]

실시예 94

[2554]

메틸 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[2555]

디클로로메탄(2mL) 중 실시예 23E로부터의 생성물(60mg, 0.115mmol), 및 2-메톡시에탄올(13.08mg, 0.172mmol)에 트리페닐포스핀(60.1mg, 0.229mmol)을 첨가하고, 이어서, 디-t-부틸 아조디카복실레이트(52.8mg, 0.229mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 헵탄 중 5-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물(60mg, 0.103mmol, 90% 수율)을 수득하였다.

[2556]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 8.07 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.41 (td, J = 10.3, 9.8, 6.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 11.2, 1.9 Hz, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 5.6, 3.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.50 (ddd, J = 13.3, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.06 (q, J = 2.4 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 580 (M-H) $^-$.

[2557]

실시예 95

[2558]

메틸 3-[(2R,4R)-7-(벤질옥시)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[2559]

표제 화합물을 실시예 94에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고 페닐메탄올을 2-메톡시에탄올 대신에 대체하여 제조하였다.

[2560]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

8.07 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 6H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.42 (td, J = 10.3, 9.8, 6.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.24 – 5.16 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (ddd, J = 13.4, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.61 (m, 1H), 1.07 (td, J = 3.6, 2.1 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 612 (M-H) $^-$.

[2561]

실시예 96

[2562]

- [2563] 3-[(2R,4R)-7-(카복시메톡시)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산
- [2564] 실시예 96A
- [2565] 메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-(2-메톡시-2-옥소에톡시)크로만-2-일)벤조에이트
- [2566] 표제 화합물을 실시예 94에 기재된 것과 유사한 상태를 사용하고, 메틸 2-하이드록시아세테이트를 2-메톡시아세탄올 대신에 대체하여 제조하였다. LC/MS m/z 596 (M+H)⁺.
- [2567] 실시예 96B
- [2568] 3-[(2R,4R)-7-(카복시메톡시)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산
- [2569] 메탄올(2mL) 및 물(0.5mL) 중 실시예 96A(60mg, 0.10mmol) 및 수산화리튬(24mg, 1.0mmol)을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 분취용 LC 방법 TFA2로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.53 - 1.32 (m, 2H), 1.05 (d, J = 3.2 Hz, 2H), MS (ESI-) m/z 566 (M-H)⁻.
- [2570]
- [2571] 실시예 97
- [2572] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-메톡시에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산
- [2573] 실시예 94(50mg, 0.086mmol) 및 수산화리튬(12.35mg, 0.516mmol)의 메탄올(2mL) 및 물(0.5mL) 중 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 분취용 LC 방법 AA2로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.
- ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 1.76 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 3.3 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 566 (M-H)⁻.
- [2574]
- [2575] 실시예 98
- [2576] 3-[(2R,4R)-7-(벤질옥시)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산
- [2577] 실시예 95(60mg, 0.098mmol) 및 수산화리튬(14.05mg, 0.587mmol)의 메탄올(2mL) 및 물(0.5mL) 중 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 분취용 LC 방법 AA2로 정제하여 표제 화합물(43mg, 73.3% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 6H), 7.09 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 - 6.84 (m, 2H), 6.51 (d, J = 30.6 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.07 (s, 2H); MS (ESI-) m/z 598 (M-H)⁻.
- [2578]
- [2579] 실시예 99
- [2580] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{1'-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-7-플루오로-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일}사이클로프로판카복스아미드

[2581] 실시예 93로부터의 생성물(9.8mg, 0.021mmol)의 메탄올(0.3mL) 중 용액을 과량의 (S)-글리시돌(20mg)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 65℃에서 45분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트(2mL)로 희석하고, 헵탄(2mL)으로 희석하고, 직접적으로 에틸 아세테이트 중 0%-100%[3:1 에틸 아세테이트: 메탄올]의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(5.6mg, 10.48 μ mol, 49.2% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 6.60 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 5.37 – 5.29 (m, 1H), 5.21 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.74 – 2.53 (m, 3H), 2.46 (dt, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 2.42 – 1.97 (m, 5H), 1.89 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 4H), 1.55 (dd, J = 13.3, 10.5 Hz, 1H), 1.11 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 533 (M-H) $^-$.

[2582]

[2583] 실시예 100

[2584] 벤질 4'-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7'-플루오로-3',4'-디하이드로-1H-스피로[아제티딘-3,2'-크로멘]-1-카복실레이트

[2585] 실시예 100A

[2586] 벤질 3-(2-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)-2-옥소에틸)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트

[2587] 디이소프로필아민(1.573mL, 11.04mmol)의 테트라하이드로푸란(11mL) 중 용액을 -10℃로 냉각시키고, 헥산 중 2.5 M n-BuLi(4.41mL, 11.04mmol)로 적가 처리하고, -10℃에서 5분 동안 교반하고, 4'-플루오로-2'-하이드록시아세토페논(0.81g, 5.26mmol)의 테트라하이드로푸란(5mL) 중 용액으로 적가 처리하고, -10℃ 내지 0℃에서 1시간 동안 교반하고, -60℃로 냉각하고, 벤질 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(1.402g, 6.83mmol)의 테트라하이드로푸란(5mL) 중 용액으로 15분 동안 적가 처리하고, -60℃ 내지 -50℃에서 10분 동안 교반하고, KH_2PO_4 (50mL)의 10% 수성 용액으로 처리하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 20%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.35g, 3.76mmol, 71.5% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 12.08 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 5H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.50 (s, 2H); MS (ESI) m/z 342 (M+H) $^+$.

[2588]

[2589] 실시예 100B

[2590] 벤질 7'-플루오로-4'-옥소스피로[아제티딘-3,2'-크로만]-1-카복실레이트

[2591] 실시예 100A로부터의 생성물(1.25g, 3.48mmol)의 피리딘(2.81mL, 34.8mmol) 중 용액을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물(0.737mL, 5.22mmol)로 20분에 걸쳐서 적가 처리하고, 0℃에서 30분 동안 교반하고, 더 많은 트리플루오로아세트산 무수물(0.5mL)로 적가 처리하고, 0℃에서 30분 동안 교반하고, 더 많은 트리플루오로아세트산 무수물(0.7mL)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에탄올(10mL)로 희석하고, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(6mL)로 처리하고, 50℃에서 5분 동안 교반하고, 더 많은 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(1mL)으로 처리하고, 50℃에서 15분 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 3급-부틸 메틸 에테르(75mL)로 희석하고, 물(25mL)로 세척하고, 1 M HCl(2 x 25mL)로 세척하고, 1 M NaOH(2 x 25mL)로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 15%-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(0.54g, 1.582mmol, 45.5% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (dd, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 6.79 (td, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 342 (M+H)⁺.

[2592]

실시예 100C

[2593]

벤질 7'-플루오로-4'-하이드록시스피로[아제티딘-3,2'-크로만]-1-카복실레이트

[2594]

표제 화합물을 실시예 92A에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 100B로부터의 생성물을 3급-부틸 7-플루오로-4-옥소스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 대신에 대체하여 제조하였다.

[2595]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37 – 7.27 (m, 6H), 6.69 (td, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.87 – 4.83 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.38 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 344 (M+H)⁺.

[2596]

실시예 100D

[2597]

벤질 4'-아지도-7'-플루오로스피로[아제티딘-3,2'-크로만]-1-카복실레이트

[2598]

표제 화합물을 실시예 92B에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 100C로부터의 생성물을 실시예 92A로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

[2599]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 – 7.29 (m, 5H), 7.21 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 6.72 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 2H), 2.38 (dd, *J* = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 369 (M+H)⁺.

[2600]

실시예 100E

[2601]

벤질 4'-아미노-7'-플루오로스피로[아제티딘-3,2'-크로만]-1-카복실레이트

[2602]

표제 화합물을 실시예 92C에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 100D로부터의 생성물을 실시예 92B로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

[2603]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (bs, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 6H), 6.67 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 13.4, 5.3 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 13.3, 9.0 Hz, 1H).

[2604]

실시예 100F

[2605]

벤질 4'-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7'-플루오로-3',4'-디하이드로-1H-스피로[아제티딘-3,2'-크로멘]-1-카복실레이트

[2606]

실시예 100E로부터의 생성물(86mg, 0.251mmol), 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(201mg, 0.528mmol) 및 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(122mg, 0.502mmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 중 혼합물을 트리에틸아민(140 μL, 1.005mmol)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL)로 희석하고, 10% 수성 시트르산(10mL)으로 세척하고, 포화된 NaHCO₃ 용액(10mL)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 50%-100%[9:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(90mg, 0.159mmol, 63.2% 수율)을 제조하였다.

[2607]

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.6, 6.2 Hz, 2H), 6.63 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 3H), 4.09 – 3.95 (m, 4H), 2.41 (dd, *J* = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 565 (M-H)⁺.
- [2608] 실시예 101
- [2610] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7-플루오로-1'-(메틸설포닐)-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일]사이클로프로판카복사미드
- [2611] 실시예 93로부터의 생성물(11.1mg, 0.024mmol)의 CH₂Cl₂(0.3mL) 중 용액을 트리에틸아민(0.03mL), 및 메탄설포닐 클로라이드(2개 액적)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(30mL) 및 1 M HCl(10mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하였다. 에틸 아세테이트 층을 포화된 NaHCO₃ 용액(10mL)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 25%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(11.6mg, 0.022mmol, 89% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.62 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.27 – 5.18 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.16 (dt, *J* = 11.8, 7.4 Hz, 1H), 2.92 (td, *J* = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.12 (dd, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 3H), 1.15 – 1.07 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 537 (M-H)⁺.
- [2612] 실시예 102
- [2613] N-(1'-아세틸-7-플루오로-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드
- [2614] 실시예 93로부터의 생성물(11.1mg, 0.024mmol)의 피리딘(0.3mL) 중 용액을 아세트산 무수물(2개 액적)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 3급-부틸 메틸 에테르(30mL) 및 1 M HCl(15mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 3급-부틸 메틸 에테르 층을 1 M NaOH(10mL)로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 중 25%-100%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올]의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(10mg, 0.020mmol, 83% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dt, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 2H), 6.61 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (ddd, *J* = 10.1, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 18.9, 14.3 Hz, 1H), 3.65 – 3.51 (m, 1.5H), 3.35 (ddd, *J* = 13.9, 12.1, 3.0 Hz, 0.5H), 3.17 – 3.09 (m, 0.5H), 2.89 (td, *J* = 12.8, 3.1 Hz, 0.5H), 2.14 – 2.06 (m, 4H), 1.89 (ddd, *J* = 19.2, 14.1, 3.0 Hz, 1H), 1.79 – 1.47 (m, 6H), 1.14 – 1.06 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 501 (M-H)⁺.
- [2616] 실시예 103
- [2618] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7'-플루오로-3',4'-디하이드로스피로[아제티딘-3,2'-크로멘]-4'-일)사이클로프로판카복사미드
- [2619] 실시예 100F로부터의 생성물(81mg, 0.143mmol), 탄소상 10% Pd (15mg) 및 이소프로필 알콜(1mL)의 혼합물을 H₂의 분위기하에 별론을 사용하여 1시간 동안 실온에서 교반하고, 60℃에서 5분 동안 가열하고, 실온에서 15분 동안 다시 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물(63.2mg, 0.146mmol, 102% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.15 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 6.60 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 3.85 – 3.72 (m, 2H), 3.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 13.4, 5.7 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 13.4, 9.4 Hz, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2620]

실시예 104

[2621]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7'-플루오로-1-(메틸설포닐)-3',4'-디하이드로스피로[아제티딘-3,2'-크로멘]-4'-일]사이클로프로판카복사미드

[2622]

표제 화합물을 실시예 101에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 103로부터의 생성물을 실시예 93로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

[2623]

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ ppm 7.16 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 6.65 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 4.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (dd, J = 13.4, 5.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.13 (s, 2H); MS (ESI) m/z 511 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2624]

실시예 105

[2625]

N-(1-아세틸-7'-플루오로-3',4'-디하이드로스피로[아제티딘-3,2'-크로멘]-4'-일)-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2626]

표제 화합물을 실시예 102에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 103로부터의 생성물을 실시예 93로부터의 생성물 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다.

[2627]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.18 – 7.11 (m, 2H), 7.01 (ddd, J = 25.6, 8.4, 6.2 Hz, 2H), 6.65 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dt, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 5.38 – 5.28 (m, 1H), 5.23 – 5.14 (m, 1H), 4.16 – 3.98 (m, 4H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.17 – 1.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2628]

실시예 106

[2629]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-플루오로에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2630]

실시예 106A

[2631]

메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미도)-7-(2-플루오로에톡시)크로만-2-일)벤조에이트

[2632]

CH_2Cl_2 (2mL) 중 실시예 23E(65mg, 0.124mmol) 및 2-플루오로에탄올(11.93mg, 0.186mmol)에 트리페닐포스핀(65.1mg, 0.248mmol)을 첨가하고, 이어서, 디-3급-부틸 아조디카복실레이트(57.2mg, 0.248mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 제거하고, 잔사를 5-40% 구배에서 헵탄 중 에틸 아세테이트로 용리되는 1 g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(63mg, 90%)을 제조하였다. LC/MS m/z 570 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2633]

실시예 106B

[2634]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(2-플루오로에톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2635]

메탄올(2mL) 중 실시예 106A(60mg, 0.105mmol) 및 2 M 수산화리튬 수성(0.5mL)을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 물(1mL)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 2 M HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(43mg, 74% 수율)을 수득하였다.

[2636]

¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.6-2.55 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.08 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 554 (M-H)⁻.

[2637]

실시예 107

[2638]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[1'-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-7-메톡시-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2639]

실시예 107A

[2640]

1'-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-7-메톡시스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온

[2641]

DMF(4mL) 중 3-하이드록시-2,2-디메틸프로판산(112mg, 0.952mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(543mg, 1.427mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 7-메톡시스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온, 염산(CAS 1031416-37-1, MFCD11973587)(270mg, 0.952mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.663mL, 3.81mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 헵탄 중 5-50% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(305mg, 92% 수율)을 제조하였다. LC/MS *m/z* 348 (M+H)⁺.

[2642]

실시예 107B

[2643]

(E)-3-하이드록시-1-(7-메톡시-4-(메톡시이미노)스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-1'-일)-2,2-디메틸프로판-1-온

[2644]

실시예 107A, 0-메틸하이드록실아민, 염산(144mg, 1.727mmol) 및 나트륨 아세테이트(142mg, 1.727mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 흡수시키고, 이어서, 물로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 분취용 LC 방법 AA2으로 정제하여 표제 화합물(300mg, 92% 수율)을 제조하였다. LC/MS *m/z* 377 (M+H)⁺.

[2645]

실시예 107C

[2646]

1-(4-아미노-7-메톡시스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-1'-일)-3-하이드록시-2,2-디메틸프로판-1-온

[2647]

아세트산(5mL) 중 실시예 107B(300mg, 0.797mmol) 및 5% 백금(155mg, 0.040mmol)를 30 psi 수소로 24시간 동안 채웠다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 분취용 LC 방법 TFA2로 정제하여 표제 화합물의 트리플루오로아세트산 염(110mg, 0.316mmol, 39.6% 수율)을 제조하였다. LC/MS *m/z* 350 (M+2H)⁺.

[2648]

실시예 107D

[2649]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[1'-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-7-메톡시-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2650]

DMF(4mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(57.6mg, 0.238mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(123mg, 0.324mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 실시예 107C(100mg, 0.216mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.151mL, 0.865mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 헵탄 중 5-50% 에틸 아세테이트로 용리하는 24g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(35mg, 28.3% 수율)을 제조하였다.

[2651]

- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.23 - 5.11 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 60.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 9.9, 5.6 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 69.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.12 (dd, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.93 (dq, *J* = 14.2, 2.6 Hz, 1H), 1.81 - 1.49 (m, 6H), 1.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H), 1.10 (td, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 573 (M+H)⁺.
- [2652]
- [2653] 실시예 108
- [2654] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산
- [2655] 실시예 108A
- [2656] 7-(트리플루오로메틸)-4H-크로멘-4-온
- [2657] 1-(2-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온(400mg, 1.959mmol) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(0.286ml, 2.155mmol)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 가열하고, 냉각하고, 침전된 오렌지색 고체를 여과하여 수집하고, 헵탄으로 세척하고, 건조시켜 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(4-트리플루오로메틸-2-하이드록시페닐)프로프-2-엔-1-온을 수득하고, 이를 디클로로메탄(120mL)에 용해시키고, 진한 HCl(15mL)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 염수(50mL x 2)로 세척하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 5-30% 에틸 아세테이트로 용리하는 80g 실리카 겔 카트리지 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(310mg, 73.9% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.
- [2658] 실시예 108B
- [2659] (R)-메틸 3-(4-옥소-7-(트리플루오로메틸)크로만-2-일)벤조에이트
- [2660] 비스(2,2,2-트리플루오로아세톡시)팔라듐(46.6mg, 0.140mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(34.3mg, 0.168mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(137mg, 0.841mmol), (3-(메톡시카보닐)페닐)보론산(504mg, 2.80mmol) 및 디클로로에탄(5mL)의 혼합물을 바이알(20mL)에서 5분 동안 실온에서 교반하였다. 실시예 108A(300mg, 1.41mmol) 및 물(0.256mL, 14.19mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하였다. 유기 층을 진공하에 제거하고, 조 물질을 80g 실리카 겔 카트리지를 사용하고 헵탄 중 5-40% 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피하여 표제 화합물(230mg, 46.9% 수율)을 제조하였다.
- [2661] 실시예 108C
- [2662] (R)-메틸 3-(4-(메톡시이미노)-7-(트리플루오로메틸)크로만-2-일)벤조에이트
- [2663] 실시예 108B(230mg, 2.53mmol), 나트륨 아세테이트(108mg, 1.31mmol) 및 0-메틸하이드록실아민, 염산(110mg, 1.31mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 표제 화합물(225mg, 90% 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 수행하였다. LC/MS *m/z* 380 (M+H)⁺.
- [2664] 실시예 108D
- [2665] 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-(트리플루오로메틸)크로만-2-일)벤조에이트
- [2666] 실시예 108C(270mg, 0.712mmol) 및 아세트산(30mL)의 혼합물에 5% 백금/탄소 습윤(90mg, 0.190mmol)을 50mL 압력 병에서 첨가하고, 32시간 동안 30psi의 수소에서 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압하에 농축하였다. 수득한 오일을 분취용 LC 방법 TFA2로 정제하여 표제 화합물 및 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-(트리플루오로메틸)크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트를 제조하였다.
- [2667] 실시예 108E
- [2668] 메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-(트리플루오로메틸)크로만-2-일)벤조에이트

[2669] 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(76mg, 0.313mmol) 및 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(162mg, 0.427mmol)의 DMF(4mL) 중 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 실시예 108D(150mg, 0.48mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.198mL, 1.14mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 헵탄 중 5-40% 에틸 아세테이트로 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(45mg, 27.5% 수율)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07

(t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.59 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.60 – 5.48 (m, 1H), 5.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 2.53 (ddd, J = 13.5, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.12 (td, J = 6.6, 3.2 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 574

(M-H) $^-$

[2670]

[2671] 실시예 108F

[2672] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2673] 실시예 108E(40mg, 0.07mmol) 및 2 M NaOH(0.2mL)의 메탄올(1mL) 중 혼합물을 35°C에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 물(0.5mL)을 잔사에 첨가하고, pH를 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(33mg, 85%)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 6H), 5.71 – 5.52 (m, 1H), 5.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.15 – 1.07 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 560 (M-H) $^-$.

[2674]

[2675] 실시예 109

[2676] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산

[2677] 실시예 109A

[2678] 메틸 3-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복시아미도)-7-(트리플루오로메틸)크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트

[2679] DMF(1mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(52.2mg, 0.215mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(112mg, 0.294mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-7-(트리플루오로메틸)크로만-2-일)사이클로헥산카복실레이트(70mg, 0.196mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.136mL, 0.784mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 헵탄 중 5-40% 에틸 아세테이트로 용리하는 12g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(40mg, 0.069mmol, 35.1% 수율)을 제조하였다. MS (ESI+) m/z 581.9 (M+H) $^+$.

[2680] 실시예 109B

[2681] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로헥산카복실산

[2682] 실시예 109A(36mg, 0.062mmol) 및 수성 NaOH 수성(2 M, 0.2mL)의 메탄올(1mL) 중 혼합물을 35°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 물(0.5mL)을 첨가하였다. 혼합물의 pH를 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(28mg, 80%)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 6.97 (m, 6H), 5.49 – 5.24 (m, 2H), 3.98 (dt, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 2H), 2.10 – 1.86 (m, 3H), 1.72 (ddd, J = 27.0, 10.1, 3.8 Hz, 4H), 1.58 – 1.41 (m, 2H), 1.35 (q, J = 12.8, 11.7 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 3.5 Hz, 2H,); MS (ESI+) m/z 567.9 (M+H) $^+$.

[2683]

실시예 110

[2684]

메틸 4-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[2685]

실시예 110A

[2686]

(R)-메틸 4-(7-메톡시-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[2687]

20mL 바이알을 비스(2,2,2-트리플루오로아세트시)팔라듐(0.264g, 0.795mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(0.195g, 0.954mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(0.777g, 4.77mmol) 및 (4-(메톡시카보닐)페닐)보론산(2.86g, 15.89mmol)으로 채웠다. 반응물을 디클로로에탄(5mL)에서 5분 동안 교반하고, 옅은 갈색 현탁액이 관찰되었다. 이러한 현탁액에 실시예 5A(1.4g, 7.95mmol) 및 물(0.716mL, 39.7mmol)을 첨가하고, 바이알의 측면을 더 많은 디클로로에탄(5mL)로 세척하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 및 셀라이트의 플리그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하여 적색 용액을 수득하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 20분에 걸쳐서 5-60% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배를 사용하는 24g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 크로마토그래피하고, 백색 고체가 분획 수집 중간에 침전되고, IR 검출 유닛 내로 라인을 클로킹하였다(clogged). 산출선(output line)을 언클로킹하고, 백색 고체를 여과하고, 여과물을 농축시키고, 100% 디클로로메탄으로 용리하는 12 g 카트리지를 사용하여 다시 크로마토그래피하여 백색 고체를 수득하고, 이를 합하여 표제 화합물(1.6g, 5.12mmol, 64.5% 수율)을 수득하였다.

[2688]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 - 6.66 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.14 (dd, J = 16.8, 12.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 16.7, 3.1 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 313 (M+H) $^+$.

[2689]

실시예 110B

[2690]

(R)-메틸 4-(7-메톡시-4-(메톡시아미노)크로만-2-일)벤조에이트

[2691]

실시예 110A로부터의 생성물(0.6g, 1.921mmol), 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.241g, 2.88mmol)의 피리딘(1.921mL) 중 용액을 20mL 바이알에서 주위 온도에서 5분 동안 및 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 조 물질을 10% 메탄올/디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 분리시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득한 백색 고체를 10% 디클로로메탄/헥산으로 세정하고, 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.581g, 1.702mmol, 89% 수율).

[2692]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 17.1, 11.9 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 342 (M+H) $^+$.

[2693]

실시예 110C

[2694]

메틸 4-((2R,4R)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)벤조에이트

[2695]

실시예 110B(580mg, 1.69mmol) 및 아세트산(20mL)의 혼합물에 백금(180mg, 0.923mmol)을 50mL 압력 병에서 첨가하고, 32시간 동안 수소의 30 psi에서 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압하에 농축하였다. 수득한 오일을 24 g 카트리지 상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하고, 20분에 걸쳐서 5-70% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하여 표제 화합물(240mg, 0.766mmol, 45.1% 수율)을 백색 고체로서 제조하였다.

[2696]

L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 20%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.35g, 4.00mmol, 71.2% 수율)을 제조하였다.

 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.56 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (dt, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.53 (dt, $J = 9.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 18.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 18.0, 9.3$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 112B

실시예 112A로부터의 생성물(1.35g, 4.00mmol)의 테트라하이드로푸란(40mL) 중 용액을 N_2 하에 -78°C 로 냉각하고, 테트라하이드로푸란 중 1 M 디에틸메톡시보란(4.40mL, 4.40mmol)로 처리하고, -78°C 에서 15분 동안 교반하고, NaBH_4 (0.166g, 4.40mmol)로 처리하고, -78°C 에서 30분 동안 교반하고, 아세트산(4mL)로 처리하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 농축하여 거의 건조시켰다. 잔사를 3급-부틸 메틸 에테르(약 30mL) 및 0.5 M NaOH (40mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리시키고, 유기 층을 1 M NaOH (2회)로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(1.38g, 4.06mmol, 102% 수율)을 이성체의 혼합물로서 제조하였다. 주요 이성체의 NMR:

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.05 – 7.96 (m,

2H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.18 – 5.12 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 112C

메틸 rac-3-((2R,4R)-7-클로로-4-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

실시예 112B로부터의 생성물(1.38g, 4.06mmol)의 2-메틸-테트라하이드로푸란(40mL) 중 용액을 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(약 3mL)로 처리하고, 75°C 에서 16시간 동안 가열하고, 이어서, 80°C 에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 시트르산 용액으로 세척하였다. 이러한 산성 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 25%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 첫번째 용리되는 이성체로서 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.08 (s, 1H), 8.00 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.55 (ddd, $J = 13.4, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.11 (ddd, $J = 13.3, 12.0, 10.8$ Hz, 1H).

실시예 112D

메틸 rac-3-((2R,4S)-7-클로로-4-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

표제 화합물을 실시예 112C에 기재된 컬럼 크로마토그래피로부터 두번째 용리되는 이성체로서 분리하였다.

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.07 (s, 1H),

7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 11.9, 2.2$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.32 (dt, $J = 14.7, 2.5$ Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H).

실시예 112E

메틸 rac-3-((2R,4R)-4-아지도-7-클로로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

실시예 112D로부터의 생성물(122mg, 0.382mmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 중 용액을 N_2 하에 0°C 로

냉각시키고, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(115 μ L, 0.763mmol)으로 처리하고, 디페닐포스포릴 아지드(140 μ L, 0.649mmol)로 처리하고, 주말동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화된 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 10% 시트르산 용액으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 10%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(104.7mg, 0.304mmol, 80% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (ddd, J = 13.5, 6.0, 1.9 Hz, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 1H); MS (ESI) m/z 345 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 112F

메틸 rac-3-((2R,4R)-4-아미노-7-클로로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

실시예 112E로부터의 생성물(104.7mg, 0.304mmol) 및 트리페닐포스핀(159mg, 0.607mmol)의 테트라하이드로푸란(1mL) 및 H_2O (219 μ L, 12.15mmol) 중 용액을 70 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 가열하였다. 2-메틸-테트라하이드로푸란을 첨가하고, 반응을 90 $^\circ\text{C}$ 에서 가열하여 테트라하이드로푸란을 반응으로부터 제거하고, 혼합물을 90 $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 3급-부틸 메틸 에테르(20mL) 및 1 M HCl (5mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 수성 상을 3급-부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 에틸 아세테이트(20mL)로 처리된 수성 층을 1 M NaOH 로 pH > 7이 되도록 염기성화시키고, 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(64mg, 0.201mmol, 66.1% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.48 (ddd, J = 13.5, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 13.5, 11.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 112G

메틸 rac-3-[(2R,4R)-7-클로로-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트

표제 화합물을 실시예 100F에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 112F로부터의 생성물을 실시예 100E로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.50 (td, J = 10.5, 10.1, 6.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (ddd, J = 13.6, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 1.84 (dt, J = 13.6, 11.4 Hz, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.16 – 1.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

실시예 113

메틸 rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트

실시예 113A

메틸 3-(3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-3-하이드록시프로파노일)벤조에이트

표제 화합물을 실시예 112A에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 2,6-디플루오로니코틴알데히드(CAS#155601-65-3)를 6-클로로-2-플루오로니코틴알데히드 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.87 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.59 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.54–8.49 (m, 1H), 8.47 (dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.1, 2.8$ Hz, 1H), 5.86 (dt, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.18 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 18.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 18.0, 9.3$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 339 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

[2740]

[2741] 실시예 113B

[2742] 메틸 3-(3-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-1,3-디하이드록시프로필)벤조에이트

[2743] 표제 화합물을 실시예 112B에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 113A로부터의 생성물을 실시예 112A로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. MS (ESI) m/z 341 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

[2744] 실시예 113C

[2745] 메틸 rac-3-((2R,4R)-7-플루오로-4-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2746] 표제 화합물을 실시예 112C에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 113B로부터의 생성물을 실시예 112B로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였을 때 첫번째 용리되는 이성체로서 분리하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.03–7.95 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 11.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.17–5.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (bs, 1H), 2.56 (ddd, $J = 13.4, 6.1, 2.1$ Hz, 1H), 2.12 (ddd, $J = 13.4, 12.0, 10.6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2747]

[2748] 실시예 113D

[2749] 메틸 rac-3-((2R,4S)-7-플루오로-4-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2750] 표제 화합물을 실시예 112C에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 113B로부터의 생성물을 실시예 112B로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였을 때 두번째 용리되는 이성체로서 분리하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.14 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 12.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.90 (q, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (dt, $J = 14.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 14.9, 11.9, 3.4$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2751]

[2752] 실시예 113E

[2753] 메틸 rac-3-((2R,4R)-4-아지도-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2754] 표제 화합물을 실시예 112E에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 113D로부터의 생성물을 실시예 112D로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.13 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.06 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 11.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (ddd, $J = 13.5, 6.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 13.4, 11.4$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2755]

[2756] 실시예 113F

[2757] 메틸 rac-3-((2R,4R)-4-아미노-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2758] 표제 화합물을 실시예 112F에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 113E로부터의 생성물을 실시예 112E로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.49 (ddd, *J* = 13.1, 5.3, 1.4 Hz, 1H), 1.94 (dt, *J* = 13.7, 11.6 Hz, 1H).

[2759]

실시예 113G

[2760]

메틸 rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트

[2761]

실시예 113F로부터의 생성물(3.5mg, 0.012mmol)의 CH₂Cl₂(0.5mL) 중 용액을 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카보닐 클로라이드(CAS# 1004294-65-8)(3.92mg, 0.015mmol), 및 트리에틸아민(4.84 μL, 0.035mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 3급-부틸 메틸 에테르 및 10% 시트르산 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 3급-부틸 메틸 에테르 층을 포화된 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 50%-100%[9:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.7mg, 3.23 μmol, 27.9% 수율)을 제조하였다.

[2762]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.54 – 5.46 (m, 1H), 5.42 – 5.30 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.52 (ddd, *J* = 13.7, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.86 (dt, *J* = 13.2, 11.1 Hz, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.11 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 525 (M-H)⁺.

[2763]

실시예 114

[2764]

rac-3-[(2R,4R)-7-클로로-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조산

[2765]

표제 화합물을 실시예 28에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 112G로부터의 생성물을 실시예 30로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

[2766]

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.57 (td, *J* = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 5.47 – 5.39 (m, 2H), 2.57 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 13.4, 11.3 Hz, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 527 (M-H)⁺.

[2767]

실시예 115

[2768]

3급-부틸 3-[4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]아제티딘-1-카복실레이트

[2769]

실시예 115A

[2770]

3급-부틸 3-(1-하이드록시-3-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)-3-옥소프로필)아제티딘-1-카복실레이트

[2771]

표제 화합물을 실시예 100A에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄올을 4'-플루오로-2'-하이드록시아세토펜 대신에 대체하고, 3급-부틸 3-포밀아제티딘-1-카복실레이트를 벤질 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트 대신에 대체하여 제조하였다.

[2772]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.47 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8

Hz, 1H), 6.47 – 6.42 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 17.2, 2.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 17.1, 9.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 350 (M-H)⁺.

[2773]

- [2774] 실시예 115B
- [2775] 3급-부틸 3-(7-메톡시-4-옥소크로만-2-일)아제티딘-1-카복실레이트
- [2776] 표제 화합물을 실시예 100B에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 115A로부터의 생성물을 실시예 100A로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z 665 (2M-H) $^-$.
- [2777]
- [2778] 실시예 115C
- [2779] 3급-부틸 3-(7-메톡시-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)아제티딘-1-카복실레이트
- [2780] 실시예 115B로부터의 생성물(54mg, 0.162mmol) 및 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(40.6mg, 0.486mmol)의 피리딘(1mL) 중 용액을 60°C에서 90분 동안 가열하고, 이어서, 농축하여 피리딘을 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(~ 30mL) 및 물(~ 10mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(57mg, 0.157mmol, 97% 수율)을 제조하였다.
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J = 12.1, 7.4, 3.1 Hz, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (ddd, J = 8.9, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 17.0, 3.0 Hz, 1H), 2.80 (qt, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 17.0, 12.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 307 (M-tBu) $^+$.
- [2781]
- [2782] 실시예 115D
- [2783] 3급-부틸 3-(4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)아제티딘-1-카복실레이트
- [2784] 표제 화합물(시스 및 트랜스 이성체의 1:1 혼합물로서)을 실시예 33E에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 115C로부터의 생성물을 실시예 33D로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.98 (s, 0.5H), 6.53 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 0.5H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 0.5H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 6.36 (d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 4.34 (td, J = 7.9, 4.6 Hz, 0.5H), 4.20 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 0.5H), 4.10 – 3.80 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.1, 6.0, 1.7 Hz, 0.5H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.45 (s, 5H), 1.43 (s, 4H); MS (ESI) m/z 355 (M+H) $^+$.
- [2785]
- [2786] 실시예 115E
- [2787] 3급-부틸 3-[4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로텐-2-일]아제티딘-1-카복실레이트
- [2788] 실시예 100F에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 115D로부터의 생성물을 실시예 100E로부터의 생성물 대신에 대체하고, 조 생성물을 CH_2Cl_2 중 5%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 시스 및 트랜스 이성체의 1:1 혼합물로서 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 0.5H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 0.5H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.5H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.5H), 6.49 – 6.45 (m, 1H), 6.35 – 6.32 (m, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.5H), 5.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.5H), 5.28 – 5.20 (m, 0.5H), 4.92 (ddd, *J* = 6.8, 4.6, 2.4 Hz, 0.5H), 4.19 (ddd, *J* = 11.6, 6.9, 1.6 Hz, 0.5H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 12.9, 6.0, 1.6 Hz, 0.5H), 2.01 (dt, *J* = 14.2, 2.2 Hz, 0.5H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 4.5H), 1.44 (s, 4.5H), 1.07 (dq, *J* = 11.6, 2.4, 2.0 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 557(M-H)⁻.

[2789]

실시예 116

[2790]

N-[2-(아제티딘-3-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사미드

[2791]

실시예 115E로부터의 생성물(65.6mg, 0.117mmol)의 트리플루오로아세트산(1mL) 중 용액을 55℃로 2분 동안 가열하고, 농축하여 건조시켰다. 잔사를 1 M NaOH(5mL) 및 CH₂Cl₂(25mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂(10mL)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(40mg, 0.087mmol, 74.3% 수율)을 제조하였다.

[2792]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 0.5H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 0.5H), 7.04 – 6.96 (m, 1.5H), 6.89 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 0.5H), 6.46 (ddd, *J* = 8.6, 3.8, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.5H), 6.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.5H), 5.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.5H), 5.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 5.24 (td, *J* = 9.8, 8.7, 6.1 Hz, 0.5H), 4.91 (ddd, *J* = 6.9, 4.7, 2.6 Hz, 0.5H), 4.23 (ddd, *J* = 11.7, 7.0, 1.7 Hz, 0.5H), 3.90 (ddd, *J* = 11.5, 7.0, 2.0 Hz, 0.5H), 3.86 – 3.55 (m, 4H), 3.74 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.21 (ddd, *J* = 12.9, 6.2, 1.6 Hz, 0.5H), 1.97 (dt, *J* = 14.3, 2.3 Hz, 0.5H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.12 – 1.01 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 459 (M+H)⁺.

[2793]

실시예 117

[2794]

1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-{7-메톡시-2-[1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}사이클로프로판카복사미드

[2795]

시스 및 트랜스 이성체의 1:1 혼합물로서 표제 화합물을 실시예 101에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 116로부터의 생성물을 실시예 93로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하고, 조 생성물을 CH₂Cl₂ 중 5%-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하였다.

[2796]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 0.5H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.5H), 7.05 – 6.97 (m, 1.5H), 6.90 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 0.5H), 6.51 – 6.47 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.5H), 6.31 (d, *J* = 2.7 Hz, 0.5H), 5.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.5H), 5.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.5H), 5.28 – 5.21 (m, 0.5H), 4.92 (ddd, *J* = 6.6, 4.6, 2.3 Hz, 0.5H), 4.22 (ddd, *J* = 11.8, 6.0, 1.6 Hz, 0.5H), 4.04 – 3.82 (m, 4.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 2.90 (s, 1.5H), 2.89 (s, 1.5H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 13.0, 6.1, 1.6 Hz, 0.5H), 2.01 (dt, *J* = 14.1, 2.2 Hz, 0.5H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.12 – 1.04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 535 (M-H)⁻.

[2797]

실시예 118

[2798]

메틸 rac-3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트

[2799]

실시예 118A

[2800]

메틸 rac-3-((2R,4S)-4-아지도-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트

[2801]

- [2802] 표제 화합물을 실시예 112E에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 113C로부터의 생성물을 실시예 112D로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (dt, *J* = 14.4, 2.5 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.7, 11.6, 3.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 329 (M+H)⁺.
- [2803] 실시예 118B
- [2805] 메틸 rac-3-((2R,4S)-4-아미노-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일)벤조에이트
- [2806] 표제 화합물을 실시예 112F에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 118A로부터의 생성물을 실시예 112E로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.5, 2.9 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.21 – 2.07 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 303 (M+H)⁺.
- [2807] 실시예 118C
- [2809] 메틸 rac-3-[(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-플루오로-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-b]피리딘-2-일]벤조에이트
- [2810] 표제 화합물을 실시예 100F에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 118B로부터의 생성물을 실시예 100E로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 0H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.09 – 4.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.28 (dt, *J* = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.19 – 1.05 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 525 (M-H)⁻.
- [2811] 실시예 119
- [2813] 3-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산
- [2814] 실시예 119A
- [2815] 8-플루오로-4H-크로멘-4-온
- [2816] 표제 화합물을 실시예 39A에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 1-(3-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄올을 1-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄올 대신에 대체하여 제조하였다.
- [2817] 실시예 119B
- [2818] (R)-메틸 3-(8-플루오로-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트
- [2819] 표제 화합물을 실시예 39B에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 실시예 119A를 실시예 39A 대신에 대체하여 제조하였다.
- [2820] 실시예 119C
- [2821] (R)-메틸 3-(8-플루오로-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트
- [2822] 표제 화합물을 실시예 39C에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 실시예 119B를 실시예 39B 대신에 대체하여 제조하였다.
- [2823] 실시예 119D

- [2824] 메틸 3-((2R,4R)-4-아미노-8-플루오로크로만-2-일)벤조에이트
- [2825] 표제 화합물을 실시예 39D에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 실시예 119C를 실시예 39C 대신에 대체하여 제조하였다.
- [2826] 실시예 119E
- [2827] 메틸 4-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-8-플루오로크로만-2-일)벤조에이트
- [2828] 표제 화합물을 실시예 39E에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 실시예 119D를 실시예 39D 대신에 대체하여 제조하였다.
- [2829] 실시예 119F
- [2830] 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산
- [2831] 표제 화합물을 실시예 38에 기재된 것과 유사한 조건을 사용하고, 실시예 119E를 실시예 39E 대신에 대체하여 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17
- (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 46.4, 10.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 1H), 1.82 (d, J = 30.1 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 3.6 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z = 510 (M-H)⁻.
- [2832]
- [2833] 실시예 120
- [2834] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트
- [2835] 실시예 120A
- [2836] (R)-메틸 4-(4-옥소크로만-2-일)벤조에이트
- [2837] 비스(2,2,2-트리플루오로아세트산)팔라듐(0.341g, 1.026mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드록사졸(0.252g, 1.232mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(1.004g, 6.16mmol), 메틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(4.04g, 15.40mmol) 및 디클로로에탄(8mL)의 혼합물을 20ml 바이알에서 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 4H-크로멘-4-온(CAS 11013-97-1, 1.5g, 10.26mmol) 및 물(0.256mL, 14.19mmol)을 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물은 점차적으로 Pd로 흑색이 되고, 바이알의 측면에 플레이팅되었다. 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리시켜 적색 용액을 수득하고, 이를 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 물질을 100g 실리카 겔 카트리지를 사용하고 헵탄 중 5-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.66g, 57.3% 수율)을 수득하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
- 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.56 (dd, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.13 - 2.86 (m, 2H); LC/MS (ESI+) = 283 (M+1)⁺.
- [2838]
- [2839] 실시예 120B
- [2840] (R)-메틸 4-(4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트
- [2841] 실시예 120A(1.65g, 5.85mmol), 나트륨 아세테이트(0.959g, 11.69mmol) 및 O-메틸하이드록실아민, 염산(0.976g, 11.69mmol)의 메탄올(20mL) 중 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 표제 화합물(1.758g, 97% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 17.2, 12.3 Hz, 1H); MS(ESI⁺): m/z = 312 (M+H)⁺.

[2842]

실시예 120C

[2843]

메틸 4-((2R,4R)-4-아미노크로만-2-일)벤조에이트

[2844]

실시예 120B로부터의 생성물(1.75g, 5.62mmol)을 탄소 상 5% 백금(0.05 당량)으로 아세트산(10mL)에서 처리하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 수소화(1 분위기) 교반하였다. LC/MS는 전환이 95%를 넘었음을 나타내고, 약간 과 환원된 부산물을 검출하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 3급-부틸 메틸에테르를 잔사에 첨가하고, 이어서, 테트라하이드로푸란 중 4 M HCl 용액(2mL)을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(1.2g, 66.8% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 23.2, 7.8 Hz, 3H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.84 (m, 2H), 5.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.46 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H); MS(ESI⁺) m/z = 267 (M-NH₂)⁺.

[2846]

실시예 120D

[2847]

메틸 4-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사아미도)크로만-2-일)벤조에이트

[2848]

DMF(2mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(300mg, 1.239mmol)에 HATU(1-비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 642mg, 1.689mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 실시예 120C(319mg, 1.0mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.785mL, 4.50mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, LC/MS는 전환이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 직접적으로 헵탄 중 5-50%, 에틸 아세테이트로 용리하는 50g 실리카 겔 카트리지 상에 적재하여 표제 화합물(320mg, 56.0% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 5.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.52 (ddd, J = 13.3, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.08 (td, J = 3.5, 2.1 Hz, 2H); MS (ESI⁻) m/z = 506.1(M-H)⁻.

[2850]

실시예 121

[2851]

4-[(2R,4R)-4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2852]

메탄올(4mL) 및 물(1.0mL) 중 실시예 120D(300mg, 0.591mmol)에 수산화리튬(85mg, 3.55mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 4시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 감압하에 제거하였다. 물(4mL)을 잔사에 첨가하고, 혼합물의 pH를 2 M HCl을 첨가하여 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(252mg, 0.511mmol, 86% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 4H), 6.90 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 1.76 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.08 (s, 2H); MS (ESI⁻) m/z = 492 (M-H)⁻.

[2854]

실시예 122

[2855]

4-[(2R,4R)-4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노]-7-(디플루오로메톡시)

[2856]

-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[2857] 메탄올(2mL) 및 물(0.5mL) 중 실시예 123E(130mg, 0.227mmol)에 수산화리튬(32.6mg, 1.360mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하고, LC/MS는 전환이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 감압하에 제거하고, 물(2mL)을 첨가하였다. 혼합물의 pH를 2 M HCl을 첨가하여 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(110mg, 0.197mmol, 87% 수율)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 - 8.03 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 4H), 6.73 - 6.67 (m, 2H), 6.38 (d, J = 73.6 Hz, 1H), 5.48 (td, J = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 1H), 2.52 (ddd, J = 13.3, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.10 (q, J = 3.7, 2.4 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z = 558 (M-H) $^-$.

[2858]

[2859] 실시예 123

[2860] 메틸 4-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트

[2861] 실시예 123A

[2862] (R)-메틸 4-(7-하이드록시-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[2863] 비스(2,2,2-트리플루오로아세트산)팔라듐(271mg, 0.816mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(200mg, 0.979mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(798mg, 4.90mmol), (4-(메톡시카보닐)페닐)보론산(2203mg, 12.24mmol) 및 디클로로에탄(8mL)의 혼합물을 20mL 바이알에서 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 7-하이드록시-4H-크로멘-4-온(CAS 59887-89-7, MFCD00209371, 1323mg, 8.16mmol) 및 물(256mg, 14.19mmol)을 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응은 점차적으로 흑색으로 되고, 바이알의 측면은 Pd 플레이팅되었다. 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용리하여 적색 용액을 수득하고, 이를 염수로 세척하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 물질을 헵탄 중 5-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 100g 실리카 겔 카트리지를 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.62g, 66.6% 수율)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 - 8.04 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 6.62 - 6.45 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.53 (dd, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.07 - 2.80 (m, 2H); MS (ESI+) m/z = 299 (M+H) $^+$.

[2864]

[2865] 실시예 123B

[2866] (R)-메틸 4-(7-하이드록시-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트

[2867] 실시예 123A(960mg, 3.22mmol), 나트륨 아세테이트(528mg, 6.44mmol) 및 0-메틸하이드록실아민, 염산(538mg, 6.44mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 표제 화합물(810mg, 2.475mmol, 77% 수율)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 6.50 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 17.2, 12.2 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 328 (M+H) $^+$.

[2868]

[2869] 실시예 123C

[2870] 메틸 4-((2R,4R)-4-아미노-7-하이드록시크로만-2-일)벤조에이트

[2871] 실시예 123B(570mg, 1.741mmol)의 혼합물을 탄소 상 5% 백금(0.05 당량)으로 아세트산(5mL)에서 처리하였다. 반응물을 실온에서 수소하에(1 분위기) 24시간 동안 교반하고, LC/MS는 전환이 95% 초과임을 나타내었다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 분취용 LC 방법 TFA2로 정제하여

표제 화합물의 트리플루오로아세트산 염(300mg, 44% 수율)을 제조하였다. LC/MS m/z 283 (M-NH₂)⁺.

[2872] 실시예 123D

[2873] 메틸 4-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-하이드록시크로만-2-일)벤조에이트

[2874] 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(162mg, 0.668mmol) 및 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 380mg, 1.0mmol)의 DMF(2mL) 중 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 이어서, 실시예 123C(200mg, 0.334mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.466mL, 2.67mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 헵탄 중 5-50% 에틸 아세테이트로 용리하는 25g 실리카 겔 카트리지에 적재하여 표제 화합물(204mg, 58.3% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 - 7.90 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 37.7, 8.3 Hz, 2H), 6.49 - 6.32 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.36 (dt, J = 15.3, 8.7 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.56 - 2.36 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 2H); MS (ESI-) m/z = 521.9 (M-H)⁻.

[2875]

[2876] 실시예 123E

[2877] 메틸 4-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-(디플루오로메톡시)크로만-2-일)벤조에이트

[2878] 아세토니트릴(2mL) 및 물(1mL)의 혼합물 중 실시예 123D(190mg, 0.363mmol) 및 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(0.129mL, 0.726mmol)에 50% 수성 칼륨 하이드록사이드(244mg, 2.178mmol)를 격렬하게 교반하면서 시린지를 통해 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, LC/MS는 전환이 소량 부산물 피크로 완료되었음을 나타내었다. 추가의 물을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 M HCl(5mL) 및 물로 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 분취용 LC 방법 TFA2으로 정제하여 표제 화합물(150mg, 72% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.15 - 6.99 (m, 4H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 5.50 - 5.40 (m, 1H), 5.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.50 (ddd, J = 13.4, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 2H); MS (ESI-) m/z = 572 (M-H)⁻.

[2879]

[2880] 실시예 124

[2881] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-하이드록시-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판카복스아미드

[2882] 실시예 124A

[2883] 7-하이드록시-2,2-디메틸크로만-4-온 0-메틸 옥심

[2884] 7-하이드록시-2,2-디메틸크로만-4-온(cas# 17771-33-4)(680mg, 3.54mmol), 나트륨 아세테이트(580mg, 7.08mmol) 및 0-메틸하이드록실아민, 염산(591mg, 7.08mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 수득한 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물(740mg, 95%)을 수득하였다. LC/MS (ESI+) m/z 222 (M+H)⁺.

[2885] 실시예 124B

[2886] 4-아미노-2,2-디메틸크로만-7-올 하이드로클로라이드

[2887] 실시예 124A(740mg, 3.34mmol) 및 아세트산(10mL)을 50mL 압력 병에서 5% Pt/C 습윤(240mg, 0.506mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30psi의 수소 및 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 제거

하였다. 디에틸 에테르(10mL)를 수득한 잔사에 첨가하고, 이어서, 디옥산 중 4N HCl(1mL)을 적가하였다. 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(460mg, 60%)을 수득하였다. LC/MS (ESI+) m/z = 177 (M-NH₂)⁺.

[2888] 실시예 124C

[2889] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-(7-하이드록시-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일)사이클로프로판카복사미드

[2890] N,N-디메틸포름아미드(4mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(CAS 68015-98-5)(485mg, 2.0mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(1142mg, 3.00mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 실시예 124B를 첨가하고, 이어서, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(1.395mL, 8.01mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 헵탄 중 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(505mg, 1.210mmol, 60.4% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.20 - 7.07 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.41 - 5.25 (m, 2H), 5.23 - 5.08 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 13.2, 10.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (td, J = 3.2, 1.5 Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 417.7 (M+H)⁺.

[2891]

[2892] 실시예 125

[2893] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7-(디플루오로메톡시)-2,2-디메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2894] 아세트니트릴(10mL) 및 물(5mL)의 혼합물 중 실시예 124C의 생성물(150mg, 0.359mmol) 및 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(0.128mL, 0.719mmol)를 <5℃로 빙수욕(ice-water bath)에서 냉각하였다. 칼륨 하이드록사이드(0.185mL, 2.156mmol, 50% 물 용액)를 시린지를 통해 격렬하게 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고, 메틸 3급-부틸 에테르(3 x 10mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 1M HCl(5mL)로 세척하고, LC/MS 방법 TFA1로 정제하여 표제 화합물(85mg, 50.6%)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H),

7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 6.63 - 6.59 (m, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44, (1H), 5.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 2H); MS(ESI⁺) m/z = 468 (M+H)⁺.

[2895]

[2896] 실시예 126

[2897] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7-메톡시-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[2898] 실시예 126A

[2899] 2-아세틸-5-메톡시페닐 테트라하이드로푸란-2-카복실레이트

[2900] 옥살릴 클로라이드(14.83mL, 175mmol)를 시린지를 통해 테트라하이드로푸란-2-카복실산(18.5g, 159mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.116g, 1.593mmol)의 CH₂Cl₂(100mL) 중 혼합물에 0℃에서 질소 분위기하에 적가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서, 시린지를 통해 1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄온(CAS 552-41-0)(26.5g, 159mmol) 및 트리에틸아민(66.6mL, 478mmol)의 CH₂Cl₂(100mL) 중 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 약 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 헥산 중 0-90% 에틸 아세테이트로 용리하여 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(36.5g, 138mmol, 87% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.58 – 2.45 (m, 3H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.23 – 2.08 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 265 (M+H) $^+$.

[2901]

실시예 126B

[2902]

1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)-3-(테트라하이드로푸란-2-일)프로판-1,3-디온

[2903]

실시예 126A로부터의 생성물(18g, 68.1mmol)의 테트라하이드로푸란(200mL) 중 용액을 N_2 의 분위기하에 -70°C 로 냉각하고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액(170mL, 170mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기 층을 sat NH_4Cl (3 x 20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(18g, 54.5mmol, 80% 수율)을 제조하였다. MS (ESI+) m/z 265 (M+H) $^+$.

[2904]

실시예 126C

[2905]

7-메톡시-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-4H-크로멘-4-온

[2906]

실시예 126B로부터의 생성물(10g, 37.8mmol)의 CH_2Cl_2 (100mL) 중 용액을 철(III) 클로라이드(18.41g, 114mmol)로 처리하였다. 수득한 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 여과하고, 농축하여 표제 화합물(9.32g, 31.0mmol, 82% 수율)을 제조하였다. MS (ESI+) m/z 247 (M+H) $^+$.

[2907]

실시예 126D

[2908]

7-메톡시-2-(테트라하이드로푸란-2-일)크로만-4-온

[2909]

실시예 126C로부터의 생성물(12g, 48.7mmol)을 에틸 아세테이트(100mL) 중 Pd/C(3.37g) 및 트리에틸 아민(34.0mL, 244mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 물질을 석유 에테르 중 0-90% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.7g, 6.85mmol, 14.05% 수율)을 제조하였다.

[2910]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 16.9, 12.2 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 16.8, 3.8 Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 249 (M+H) $^+$.

[2911]

실시예 126E

[2912]

7-메톡시-2-(테트라하이드로푸란-2-일)크로만-4-온 옥심

[2913]

실시예 126D로부터의 생성물(700mg, 2.82mmol)을 메탄올(1mL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드(294mg, 4.23mmol) 및 나트륨 아세테이트(347mg, 4.23mmol)로 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고, 잔사를 석유 에테르 중 0-90% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(742mg, 2.82mmol, 100% 수율)을 제조하였다. MS (ESI+) m/z 264 (M+H) $^+$.

[2914]

실시예 126F

[2915]

7-메톡시-2-(테트라하이드로푸란-2-일)크로만-4-아민 하이드로클로라이드

[2916]

메탄올(10mL)을 1분 동안 NH_3 기체 스트림하에 처리하였다. 실시예 126E로부터의 생성물(0.742g, 2.82mmol)에 이어서, 니켈(0.165g, 2.82mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5의 H_2 분위기하에 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 건조시켰다. 잔사를 디에틸 에테르 중 HCl로 처리하고, 이어서, 농축하여 표제 화합물(0.762g, 2.67mmol, 95% 수율)을 제조하였다. MS (ESI+) m/z 233 (M- NH_3) $^+$.

[2917]

실시예 126G

[2918]

- [2919] 1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[7-메톡시-2-(테트라하이드로푸란-2-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드
- [2920] 실시예 126F로부터의 생성물(50.7mg, 0.177mmol), 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(55.9mg, 0.231mmol) 및 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(101mg, 0.266mmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 중 혼합물을 N₂하에 트리에틸아민(99 μL, 0.710mmol)으로 처리하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(30mL) 및 10% 시트르산(15mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 메틸 3급-부틸 에테르 층을 포화된 NaHCO₃ 용액(약 15mL)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 50-100%[9:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(67.9mg, 0.143mmol, 81% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 – 7.07 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 1.5H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.5H), 6.50 – 6.43 (m, 1.5H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.5H), 5.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.5H), 5.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 5.31 – 5.22 (m, 0.5H), 5.03 – 4.95 (m, 0.5H), 4.10 – 3.83 (m, 2H), 3.82 – 3.65 (m, 4H), 2.29 (ddd, *J* = 13.2, 6.2, 2.3 Hz, 0.5H), 2.10 – 1.83 (m, 4.5H), 1.77 – 1.57 (m, 3H), 1.15 – 1.00 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 472 (M-H)⁺.
- [2921]
- [2922] 실시예 127
- [2923] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조에이트
- [2924] 표제 화합물을 실시예 123D에 기재된 바와 같이 제조하였다.
- [2925] 실시예 128
- [2926] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산
- [2927] 실시예 127(33mg, 0.063mmol)의 메탄올(2mL) 및 물(0.5mL) 중 생성물에 수산화리튬(15.10mg, 0.630mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 물(1mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물의 pH를 2M HCl로 약 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(30mg, 93% 수율)을 수득하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.30 (q, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.49 (dt, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.06 - 1.00 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* = 508(M-H)⁺.
- [2928]
- [2929] 실시예 129
- [2930] 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로스피로[크로멘-2,1'-사이클로부탄]-3'-카복실산
- [2931] 실시예 129A
- [2932] 메틸 7-메톡시-4-옥소스피로[크로만-2,1'-사이클로부탄]-3'-카복실레이트
- [2933] 메탄올(10mL) 중 1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄온(CAS 552-41-0)(500mg, 3.01mmol)에 메틸 3-옥소사이클로부탄카복실레이트(1157mg, 9.03mmol) 및 피롤리딘(0.754mL, 9.03mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 층을 물로 세척하고, NaSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 헵탄 중 에틸 아세테이트(0-30%)로 용리하는 플래쉬 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(200mg, 24%)을 수득하였다.
- [2934] 실시예 129B

- [2935] 메틸 7-메톡시-4-(메톡시이미노)스피로[크로만-2,1'-사이클로부탄]-3'-카복실레이트
- [2936] 실시예 129A(196mg, 0.709mmol), 나트륨 아세테이트(116mg, 1.419mmol) 및 0-메틸하이드록실아민, 염산(118mg, 1.419mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 가압하에 제거하여 표제 화합물의 조 생성물(203mg, 94%)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 6.51 (ddt, J = 8.4, 5.6, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (td, J = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 3.75 (dt, J = 32.6, 2.8 Hz, 6H), 2.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.28 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 306 (M+H)⁺.
- [2937]
- [2938] 실시예 129C
- [2939] 메틸 4-아미노-7-메톡시스피로[크로만-2,1'-사이클로부탄]-3'-카복실레이트
- [2940] 실시예 129B(200mg, 0.655mmol)의 메탄올(10mL) 중 용액에 라네이 니켈(1g, 17.04mmol)을 50mL 압력 병에서 첨가하였다. 혼합물을 30psi의 수소에서 및 실온에서 52시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 건조시켜 표제 화합물(150mg, 83%)을 제조하였다. MS (ESI+) m/z 261 (M-NH₂)⁺.
- [2941] 실시예 129D
- [2942] 메틸 4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사아미도)-7-메톡시스피로[크로만-2,1'-사이클로부탄]-3'-카복실레이트
- [2943] N,N-디메틸포름아미드(4mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(34.9mg, 0.144mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(82mg, 0.216mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 129C(40mg, 0.144mmol)를 첨가하고, 이어서, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.100mL, 0.577mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 헵탄 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(60mg, 83% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.17 - 5.05 (m, 1H), 3.73 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.29 (tt, J = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 4H), 2.26 (dd, J = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H); MS(ESI-) m/z 500.2 (M-H)⁻.
- [2944]
- [2945] 실시예 129E
- [2946] 4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로스피로[크로만-2,1'-사이클로부탄]-3'-카복실산
- [2947] 실시예 129D(58mg, 0.116mmol)의 메탄올(4mL) 및 물(1mL) 중 용액에 수산화리튬(27mg, 1.16mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 이어서, 물(1mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2N HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 고체(53mg, 94%)로서 수득하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 6.46 (ddd, J = 8.6, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 5.14 (dtd, J = 17.2, 9.2, 8.6, 6.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.31 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.58 (m, 1H), 2.52 - 2.28 (m, 4H), 1.84 - 1.64 (m, 3H), 1.14 - 1.05 (m, 2H); MS (ESI-) m/z = 486.2 (M-H)⁻.
- [2948]
- [2949] 실시예 130
- [2950] 에틸 rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-

디하이드로-2H-크로멘-2-카복실레이트

- [2951] 실시예 130A
- [2952] 에틸 7-메톡시-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실레이트
- [2953] 1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄온(CAS 552-41-0)(10g, 60.2mmol)을 에탄올(175mL)에 용해시켰다. 디에틸 옥살레이트(41.1mL, 301mmol)를 첨가하고, 이어서, 나트륨 에톡사이드의 에탄올 중 2.5 M 용액(94mL, 241mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, HCl(7.31mL, 241mmol)로 산성화시키고, 이어서, 진공하에 농축시켰다. 이러한 중간체를 CH₂Cl₂(200mL)에 용해시키고, 진한 HCl(20mL)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리시키고, 황산나트륨 상에 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 메틸 3급-부틸 에테르로 분쇄하고, 고체를 여과하여 수집하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
- [2954]
- [2955] 실시예 130B
- [2956] 에틸 7-메톡시-4-옥소크로만-2-카복실레이트
- [2957] 실시예 130A로부터의 생성물(2.16g, 8.70mmol), 암모늄 포메이트(1.646g, 26.1mmol) 및 10% Pd/C(0.695g, 0.653mmol)의 에탄올(40mL) 중 혼합물을 85℃에서 밤새 N₂ 분위기(별분)하에 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하여 고체를 제거하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 50-100% CH₂Cl₂의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.8g, 3.20mmol, 36.7% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.04 – 2.95 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 251 (M+H)⁺.
- [2958]
- [2959] 실시예 130C
- [2960] 에틸 7-메톡시-4-(메톡시이미노)크로만-2-카복실레이트
- [2961] 실시예 130B로부터의 생성물(0.8g, 3.20mmol) 및 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.801g, 9.59mmol)의 피리딘(10mL) 중 용액을 60℃에서 75분 동안 가열하고, 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(0.8g, 2.86mmol, 90% 수율)을 제조하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 17.2, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 280 (M+H)⁺.
- [2962]
- [2963] 실시예 130D
- [2964] 메틸 4-아미노-7-메톡시크로만-2-카복실레이트 및 에틸 4-아미노-7-메톡시크로만-2-카복실레이트
- [2965] 실시예 130C로부터의 생성물의 메탄올(20mL) 중 용액을 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(6g, 46.0mmol)에 50mL 압력 병에서 첨가하고, 4시간 동안 30psi의 수소 및 실온에서 진탕하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제조하였다. 메틸 에스테르에 대해 MS (ESI+) *m/z* 220 (M-NH₃)⁺ 및 에틸 에스테르에 대해 *m/z* 235 (M-NH₃)⁺.
- [2966] 실시예 130E
- [2967] 에틸 rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실레이트
- [2968] 실시예 130D로부터의 생성물(650mg, 2.59mmol), 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복

실산(689mg, 2.85mmol) 및 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(1475mg, 3.88mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(20mL) 중 혼합물을 N₂하에 트리에틸아민(1082 μ L, 7.76mmol)으로 처리하고, 실온에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(30mL) 및 1 M HCl(15mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 에틸 아세테이트 층을 연속적으로 포화된 NaHCO₃ 용액(10mL) 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리되는 생성물로서 제조하였다. 이러한 생성물을 추가로 헵탄 중 25-100%[9:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.02 – 4.96 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 – 1.04 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 474 (M-H)⁻.

[2969]

실시예 131

[2970]

메틸 rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실레이트

[2971]

표제 화합물을 실시예 130E에 기재된 첫번째 크로마토그래피로부터 두번째 용리되는 이성체로서 단리하였다. 이러한 생성물을 추가로 헵탄 중 25-100%[9:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.02 – 4.96 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.22 (ddd, J = 14.2, 9.7, 4.8 Hz, 1H), 1.71 (tq, J = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 1.09 (p, J = 6.1, 5.6 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 460 (M-H)⁻.

[2973]

실시예 132

[2974]

에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실레이트

[2975]

실시예 132A

[2976]

(E)-메틸 2-(3-(3급-부톡시)-2-(2-하이드록시벤조일)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)티아졸-5-카복실레이트

[2977]

3급-부틸 3-(2-하이드록시페닐)-3-옥소프로파노에이트(0.704g, 2.98mmol, CAS# 936182-86-4, Biddle, et al., Journal of the American Chemical Society 2007, 129(13), p 3830-3831), 메틸 2-포밀티아졸-5-카복실레이트(CAS# 1408075-35-3, 0.51g, 2.98mmol), 피페리딘(0.015mL, 0.149mmol) 및 아세트산(8.53 μ L, 0.149mmol)의 벤젠 중 혼합물을 환류에서 딘-스타크 트랩을 사용하여 밤새 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 헵탄 중 15-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.26g, 0.668mmol, 22.41% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI-) m/z 388 (M-H)⁻.

[2979]

실시예 132B

[2980]

메틸 2-(4-옥소크로만-2-일)티아졸-5-카복실레이트

[2981]

실시예 132A로부터의 생성물(0.25g, 0.642mmol) 및 1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-3-[(1R,2R)-(-)-2-(디메틸아미노)사이클로헥실]티오우레아(0.053g, 0.128mmol)의 톨루엔(4mL) 중 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 DL-10-캄포르선폰산(0.149g, 0.642mmol)으로 처리하고, 95°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합

[2982]

물을 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 포화된 NaHCO_3 용액 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 수득한 잔사를 헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.14g, 0.484mmol, 75% 수율)을 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.8, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 5.86 (dd, $J = 10.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 17.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H); MS (ESI^+) m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2983]

실시예 132C

[2984]

에틸 rel-2-((S)-4-((R)-3급-부틸설피닐)이미노)크로만-2-일)티아졸-5-카복실레이트

[2985]

실시예 132B로부터의 생성물(70mg, 0.242mmol), 티탄(IV) 에톡사이드(331mg, 1.452mmol), 및 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설피나미드(44.0mg, 0.363mmol)의 테트라하이드로푸란(1mL) 중 용액을 70°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트(30mL) 및 물(15mL) 사이에 분배하였다. 존재하는 고체를 구조토를 통한 여과로 제거하였다. 에틸 아세테이트 층을 단리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 수득한 잔사를 헵탄 중 50-100% [$9:1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$:에틸 아세테이트]의 구배로 용리하고, 이어서, 추가로 [$9:1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$:에틸 아세테이트] 중 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(35.6mg, 0.088mmol, 36.2% 수율)을 첫번째 용리되는 이성체로서 수득하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[2986]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 2H), 5.59 (dd, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 17.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 17.5, 11.4$ Hz, 1H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI^+) m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2987]

실시예 132D

[2988]

에틸 rel-2-((2S,4S)-4-아미노크로만-2-일)티아졸-5-카복실레이트

[2989]

실시예 132C로부터의 생성물(35.6mg, 0.088mmol)의 에탄올(2mL) 중 용액을 0°C로 냉각시키고, NaBH_4 (3.31mg, 0.088mmol)로 처리하고, 0°C에서 15분 동안 교반하고, 더 많은 NaBH_4 (5mg)로 처리하고, 0°C에서 75분 동안 교반하였다. 반응을 디옥산 중 4 M HCl (219 μL , 0.876mmol)로 처리하고, 실온에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL) 및 메틸 3급-부틸 에테르(30mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 고체 NaHCO_3 로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(30mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(26.2mg, 0.086mmol, 98% 수율)을 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[2990]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J = 10.6, 5.8$ Hz, 1H), 2.83 (ddd, $J = 13.1, 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ESI^+) m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[2991]

실시예 132E

[2992]

에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실레이트

[2993]

표제 화합물을 실시예 130E에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 132D로부터의 생성물을 실시예 130D로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

[2994]

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.53 – 5.45 (m, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.87 (ddd, *J* = 13.4, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 527 (M-H)⁻.

[2995]

실시예 133

[2996]

2-[(4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실산

[2997]

실시예 132E로부터의 생성물(36mg, 0.068mmol)의 테트라하이드로푸란(1mL) 중 용액을 메탄올(1mL)로 희석하고, 이어서, 1 M NaOH(0.5mL)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 1 M HCl(2mL)을 첨가하여 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL)로 추출하였다. 층을 분리시키고, 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(31mg, 0.062mmol, 91% 수율)을 2:1 비의 시스-트랜스 이성체로서 제조하였다. 아미노 그룹을 함유하는 키랄 중심의 입체화학을 임의적으로 "S"로서 할당하였다.

[2998]

¹H

NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 0.35H), 8.36 (s, 0.65H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 0.35H), 7.17 – 7.12 (m, 2.65H), 7.05 – 6.98 (m, 2.35H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 0.65H), 5.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.35H), 5.59 – 5.49 (m, 1.95H), 5.28 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 0.35H), 5.14 – 5.10 (m, 0.35H), 2.91 (ddd, *J* = 13.4, 6.0, 2.7 Hz, 0.65H), 2.67 – 2.58 (m, 0.35H), 2.35 (ddd, *J* = 14.5, 10.2, 5.0 Hz, 0.35H), 2.01 (dt, *J* = 13.3, 9.9 Hz, 0.65H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.17 – 1.08 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 499 (M-H)⁻.

[2999]

실시예 134

[3000]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실산

[3001]

실시예 130E로부터의 생성물의 테트라하이드로푸란(2mL) 중 용액을 메탄올(2mL)로 희석하고, 이어서, 1 M NaOH(2mL)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 1 M HCl을 첨가하여 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL)로 추출하였다. 층을 분리시키고, 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3002]

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.16 – 1.08 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 446 (M-H)⁻.

[3003]

실시예 135

[3004]

에틸 rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실레이트

[3005]

실시예 135A

[3006]

에틸 rel-2-((R)-4-(((R)-3급-부틸설피닐)이미노)크로만-2-일)티아졸-5-카복실레이트

[3007]

표제 화합물을 실시예 132C에 기재된 크로마토그래피 정제로부터 두번째 용리되는 이성체로서 분리하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3008]

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 5.71 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 17.1, 8.7 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 407 (M+H)⁺.

[3009]

실시예 135B

[3010]

에틸 rel-2-((2R,4R)-4-아미노크로만-2-일)티아졸-5-카복실레이트

[3011]

표제 화합물을 실시예 132D에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 135A로부터의 생성물을 실시예 132C로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3012]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.54 (d, *J*

= 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.33 (dd, *J* = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 13.3, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 2.01 (dt, *J* = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 305 (M+H)⁺.

[3013]

실시예 135C

[3014]

에틸 rel-2-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실레이트

[3015]

표제 화합물을 실시예 130E에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 135B로부터의 생성물을 실시예 130D로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3016]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (td, *J*

= 7.9, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 5.58 – 5.44 (m, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.87 (ddd, *J* = 13.4, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 13.4, 9.8 Hz, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 – 1.05 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 529 (M+H)⁺.

[3017]

실시예 136

[3018]

2-[(4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-5-카복실산

[3019]

표제 화합물을 실시예 133에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 135C로부터의 생성물을 실시예 132E로부터의 생성물 대신에 대체하여 2:1 비의 시스-트랜스 이성체로서 분리하였다. 아미노 그룹을 갖는 키랄 중심의 입체화학을 임의적으로 "R"로서 할당하였다.

[3020]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 0.35H), 8.34 (s, 0.65H), 7.26

– 7.10 (m, 3.5H), 7.04 – 6.93 (m, 3.5H), 5.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.35H), 5.57 – 5.46 (m, 1.95H), 5.25 (dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 0.35H), 5.14 – 5.08 (m, 0.35H), 2.92 – 2.85 (m, 0.65H), 2.64 – 2.58 (m, 0.35H), 2.37 – 2.29 (m, 0.35H), 1.99 (dt, *J* = 12.9, 9.7 Hz, 0.65H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.15 – 1.07 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 499 (M-H)⁻.

[3021]

실시예 137

[3022]

메틸 4-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-2-플루오로벤조에이트

[3023]

실시예 137A

[3024]

(R)-메틸 2-플루오로-4-(7-메톡시-4-옥소크로만-2-일)벤조에이트

[3025]

20mL 바이알에서 비스(2,2,2-트리플루오로아세트)팔라듐(84mg, 0.253mmol), (S)-4-(3급-부틸)-2-(피리딘-2-일)-4,5-디하이드로옥사졸(61.9mg, 0.303mmol), 암모늄 헥사플루오로포스페이트(V)(247mg, 1.515mmol) 및

[3026]

(3-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐)보론산(500mg, 2.53mmol)을 채웠다. 혼합물을 디클로로에탄(10mL)에서 5분 동안 교반하고, 7-메톡시-4H-크로멘-4-온(CAS 5751-52-0)(534mg, 3.03mmol) 및 물(0.256mL, 14.19mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하고, 구조도의 플러그를 통해 여과하고, 용리하고, 에틸 아세테이트로 세척하여 적색 용액을 수득하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 물질을 0-40%의 구배에서 헵탄 중 에틸 아세테이트로 용리하는 24g 실리카 겔 카트리지를 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(235mg, 0.711mmol, 28.2%)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.03 - 2.81 (m, 2H). MS(ESI⁺): m/z = 331 (M+H)⁺

[3027]

실시예 137B

[3028]

(R)-메틸 2-플루오로-4-(7-메톡시-4-(메톡시이미노)크로만-2-일)벤조에이트

[3029]

실시예 137A(230mg, 0.696mmol), 나트륨 아세테이트(114mg, 1.393mmol) 및 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(116mg, 1.393mmol)의 메탄올(10mL) 중 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 수득한 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 수득한 백색 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물(228mg, 0.634mmol, 91% 수율)을 제조하였다.

[3030]

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 17.1, 3.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 17.2, 12.1 Hz, 1H); MS(ESI⁺) m/z = 360 (M+H)⁺.

[3031]

실시예 137C

[3032]

메틸 4-((2R,4R)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)-2-플루오로벤조에이트, 염산

[3033]

실시예 137B(220mg, 0.612mmol) 및 탄소 상 백금(119mg, 0.031mmol)의 메탄올(6mL) 중 혼합물을 수소 별론으로 채우고, 실온에서 24시간 동안 교반하고, LC/MS는 약 50% 전환을 나타내었다. 별론을 재충전하였다. 반응 혼합물을 더 많은 백금 촉매(0.05 당량)로 채우고, 추가로 24시간 교반하고, 이때 LC/MS는 95% 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 구조도 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사에 디옥산 중 4 M HCl을 적가하였다. 침전된 백색 고체를 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(110mg, 48.9%)을 수득하였다. MS (ESI⁺) m/z = 315 (M-NH₂)⁺.

[3034]

실시예 137D

[3035]

메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-2-플루오로벤조에이트

[3036]

N,N-디메틸포름아미드(4mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(87mg, 0.359mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(186mg, 0.489mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 137C(120mg, 0.326mmol)를 첨가하고, 이어서, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.227mL, 1.305mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 헵탄 중 5-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(120mg, 66.2% 수율)을 제조하였다.

[3037]

- [3038] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.38 (td, J = 10.0, 9.5, 5.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.51 (ddd, J = 13.4, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 1H), 1.07 (d, J = 3.8 Hz, 2H); MS(ESI-) m/z 554 (M-H)⁺.
- [3039] 실시예 138
- [3040] 메틸 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-3-플루오로벤조에이트
- [3041] 표제 화합물(115mg, 66.2% 수율)을 실시예 137A-137D에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, (2-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐)보론산을 (3-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐)보론산 대신에 대체하여 제조하였다.
- [3042] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.7, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.53 (dt, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 5.42 (dt, J = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.53 (ddd, J = 13.4, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.07 (q, J = 2.4, 1.5 Hz, 2H); MS(ESI-) m/z = 554 (M-H)⁻.
- [3043] 실시예 139
- [3044] 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-2-플루오로벤조산
- [3045] 실시예 137D(105mg, 0.189mmol)의 메탄올(2mL) 중 용액에 4N LiOH(0.5mL)를 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 물(0.5mL)을 수득한 잔사에 첨가하였다. 혼합물의 pH를 2N HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 수득한 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(97mg, 95% 수율)을 수득하였다.
- [3046] ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.30 (m, 2H), 5.20 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.54 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.09 (d, J = 3.5 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 540 (M-H)⁺.
- [3047] 실시예 140
- [3048] 에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트
- [3049] 실시예 140A
- [3050] 에틸 2-(1-하이드록시-3-(2-하이드록시페닐)-3-옥소프로필)티아졸-4-카복실레이트
- [3051] 디이소프로필아민(923 μL , 6.48mmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 중 용액을 -78℃로 N_2 하에 냉각하고, 헥산 중 2.5 M n-부틸리튬(2.246mL, 5.62mmol)으로 처리하고, 0℃에서 15분 동안 교반하고, 2'-하이드록시아세트페논(286 μL , 2.376mmol)으로 처리하고, 1시간 동안 0℃에서 교반하고, -78℃로 냉각하고, 에틸 2-포밀티아졸-4-카복실레이트(CAS # 73956-17-9)(400mg, 2.160mmol)의 테트라하이드로푸란(5mL) 중 용액으로 처리하고, -78℃에서 10분 동안 교반하고, KH_2PO_4 (50mL)의 10% 수용 용액으로 켄칭하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 25 - 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.38g, 1.183mmol, 54.8% 수율)을 제조하였다.
- [3052] 실시예 140B
- [3053] 에틸 2-(4-옥소크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3054] 톨루엔 중 40% w/w 디에틸 아조디카복실레이트(0.619mL, 1.360mmol) 및 트리페닐포스핀(0.357g, 1.360mmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 중 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 실시예 140A로부터의 생성물(0.38g, 1.183mmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 중 용액을 10분 동안 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안, 이어서, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 진행되지 않았다. 개별 플라스크에서, 트리페닐포스핀(0.357g, 1.360mmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 중 용액을 N₂하에 0℃로 냉각시키고, 톨루엔 중 40% w/w 디에틸 아조디카복실레이트(0.619mL, 1.360mmol)로 3분 동안 처리하고, 15분 동안 교반하고, 원래의 반응 혼합물로 액적으로 15분 동안 옮겼다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하였다. 단리된 순수하지 않은 생성물을 헵탄 중 [9:1 CH₂Cl₂: 에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(70mg, 0.231mmol, 19.52% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 5.88 (dd, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, *J* = 17.0, 3.7 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.0, 11.7 Hz, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).; MS (ESI+) *m/z* 304 (M+H)⁺, *m/z* 321 (M+NH₄)⁺.

[3055]

[3056] 실시예 140C

[3057] 에틸 rel-2-((S)-4-((R)-3급-부틸설피닐)이미노)크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3058] 표제 화합물을 실시예 140B로부터의 생성물을 실시예 132B로부터의 생성물 대신에 대체하여 실시예 132C에 기재된 것과 유사한 절차로부터의 첫번째 용리되는 이성체를 단리하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ

8.26 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 5.66 (dd, *J* = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 4.48 (qd, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 4.14 (dd, *J* = 17.5, 3.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 17.5, 12.7 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 407 (M+H)⁺.

[3059]

[3060] 실시예 140D

[3061] 에틸 rel-2-((2S,4S)-4-아미노크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3062] 실시예 140C로부터의 생성물(31mg, 0.076mmol)의 에탄올(2mL) 중 용액을 0℃로 냉각시키고, NaBH₄(8.66mg, 0.229mmol)로 처리하고, 0℃에서 15분 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디옥산 중 4 M HCl(191 μL, 0.763mmol)로 처리하고, 실온에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL) 및 메틸 3급-부틸 에테르(30mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 고체 NaHCO₃로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(2회, 2 x 30mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(20mg, 0.066mmol, 86% 수율)을 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

¹H NMR

(501 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 13.0, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 305 (M+H)⁺.

[3063]

[3064] 실시예 140E

[3065] 에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[3066] 표제 화합물을 실시예 126G에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 140D로부터의 생성물을 실시예 126F로부터의 생성물 대신에 대체하고, [9:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트] 중 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 5.51 (td, *J* = 10.0, 6.2 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.97 (ddd, *J* = 13.2, 6.0, 2.4 Hz, 1H), 1.94 (dt, *J* = 13.2, 11.0 Hz, 1H), 1.81 – 1.77 (m, 1H), 1.72 – 1.68 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 527 (M-H).

[3067]

실시예 141

[3068]

에틸 rel-2-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[3069]

실시예 141A

[3070]

에틸 rel-2-((R)-4-((R)-3급-부틸설피닐)이미노)크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3071]

표제 화합물을 실시예 140B로부터의 생성물을 실시예 132B로부터의 생성물 대신에 대체하여 실시예 132C에 기재된 것과 유사한 절차로부터의 두번째 용리되는 이성체로서 분리하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3072]

¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.9, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 5.74 (dd, *J* = 10.1, 3.8 Hz, 1H), 4.46 (qd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 4.28 (dd, *J* = 17.1, 3.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 17.2, 10.1 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 407 (M+H)⁺.

[3073]

실시예 141B

[3074]

에틸 rel-2-((2R,4R)-4-아미노크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3075]

및

[3076]

에틸 rel-2-((2R,4S)-4-아미노크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3077]

실시예 140D에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 141A로부터의 생성물을 실시예 140C로부터의 생성물 대신에 대체하여, 표제 화합물을 시스 및 트랜스 이성체의 4:1 혼합물로서 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다. 주요 시스 이성체의 피크의 NMR:

[3078]

¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 13.1, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 305 (M+H)⁺.

[3079]

실시예 141C

[3080]

에틸 rel-2-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[3081]

표제 화합물을 실시예 126G에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 141B로부터의 생성물을 실시예 126F로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. [9:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트] 중 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의한 정제로 표제 화합물을 첫번째 용리되는 이성체로서 수득하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3082]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 5.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 5.14 – 5.09 (m, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (dt, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 14.3, 11.2, 4.9 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 10.0, 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 9.9, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (ddd, J = 10.3, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.07 (ddd, J = 9.7, 6.8, 3.3 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 529 (M+H) $^+$.

[3083]

실시예 142

[3084]

에틸 rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[3085]

표제 화합물을 실시예 141C에 기재된 조 물질의 크로마토그래피로부터 두번째 용리되는 이성체로서 분리하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3086]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 5.54 – 5.46 (m, 1H), 5.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.96 (ddd, J = 13.2, 6.0, 2.3 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 13.1, 11.0 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 10.1, 3.7 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 – 1.07 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 527 (M-H) $^-$.

[3087]

실시예 143

[3088]

rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산

[3089]

표제 화합물을 실시예 152에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 140E로부터의 생성물을 실시예 151G로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3090]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 11.1, 1.7 Hz, 1H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 5.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 1.19 – 1.11 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 499 (M-H) $^-$.

[3091]

실시예 144

[3092]

rel-2-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산

[3093]

표제 화합물을 실시예 152에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 141C로부터의 생성물을 실시예 151G로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3094]

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 5.63 (d, J = 6.8 Hz, 0H), 5.29 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 5.15 – 5.11 (m, 1H), 2.69 (dt, J = 14.3, 3.0 Hz, 1H), 2.33 (ddd, J = 14.6, 10.7, 3.9 Hz, 2H), 1.77 (ddd, J = 9.7, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 1.72 (ddd, J = 9.6, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 1.17 (ddd, J = 9.9, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 1.09 (ddd, J = 9.2, 6.4, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 501 (M+H) $^+$.

[3095]

실시예 145

[3096]

rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산

[3097]

표제 화합물을 실시예 152에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 142로부터의 생성물을 실시예 151G로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다.

[3098]

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 11.0, 1.8 Hz, 1H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 13.3, 5.8, 1.8 Hz, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.18 – 1.11 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 499 (M-H)⁻.

[3099]

실시예 146

[3100]

4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-3-플루오로벤조산

[3101]

실시예 138(100mg, 0.180mmol) 및 2N 수성 LiOH(0.5mL)의 메탄올(2mL) 중 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 물을 첨가하였다(0.5mL). 혼합물의 pH를 2N HCl로 pH 1~2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(85mg, 87% 수율)을 수득하였다.

[3102]

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (ddd, *J* = 18.8, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 20.9, 7.5 Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.54 (ddd, *J* = 8.6, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 5.44 (td, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.55 (ddd, *J* = 13.4, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.66 (ddd, *J* = 9.7, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 540 (M-H)⁺.

[3103]

실시예 147

[3104]

메틸 rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실레이트

[3105]

실시예 147A

[3106]

메틸 3-(7-메톡시-4-옥소크로만-2-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실레이트

[3107]

표제 화합물을 실시예 129A에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 메틸 3-포밀바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실레이트를 메틸 3-옥소사이클로부탄카복실레이트 대신에 대체하여 제조하고 정제하였다.

[3108]

실시예 147B

[3109]

메틸 3-[4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실레이트

[3110]

표제 화합물을 실시예 129 B에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 147A를 실시예 129A 대신에 대체하여 제조하고 정제하였다(73% 수율).

[3111]

¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 17.0, 3.5 Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 6H); MS (ESI+) *m/z* = 332 (M+H)⁺.

[3112]

실시예 147C

[3113]

메틸 rac-3-((2R,4R)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실레이트 하이드로클로라이드

[3114]

아세트산 중 실시예 147B(150mg, 0.453mmol)를 수소 별론으로 채우고, 탄소 상 5% 백금(177mg, 0.045mmol)을 촉매로서 사용하여 아민으로 환원시키고, 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과하고, 용매를 가압하에 제거하였다. 잔사에 메틸 3급-부틸 에테르(2mL)를 첨가하고, 이어서, 디옥산 중 4M HCl(0.5mL)을 서서히 첨가하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(105mg, 0.309mmol, 68.3% 수율)을 제조하였다. MS (ESI+) *m/z* = 287 (M-NH₂)⁺.

[3115]

- [3116] 실시예 147D
- [3117] 메틸 rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실레이트
- [3118] N,N-디메틸포름아미드(2mL) 중 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(78mg, 0.324mmol)에 HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)(168mg, 0.441mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 147C(100mg, 0.294mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(0.205mL, 1.177mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 헵탄 중 0-40% 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(68mg, 43.8%)을 제조하였다.
- ¹H NMR
- (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (ddd, J = 13.0, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 6H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (ddd, J = 9.0, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.08 (tdd, J = 9.6, 6.2, 3.0 Hz, 2H); MS(ESI-) m/z 526 (M-H)⁺.
- [3119]
- [3120] 실시예 148
- [3121] rac-3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-카복실산
- [3122] 4mL 바이알 중 실시예 147D(23mg, 0.044mmol)에 메탄올(1.5mL)을 첨가하고, 이어서, 물 중 4N LiOH 용액(0.5mL)을 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 물을 첨가하고(1mL), 이어서, 2N HCl를 적가하여 pH를 1-2가 되도록 조정하였다. 침전된 백색 고체를 여과하여 수집하고, 건조시켜 표제 화합물(21.5mg, 96%)을 수득하였다.
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, J = 8.2, 1.7
- Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.15 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.22 (ddd, J = 12.9, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 6H), 1.74 (ddd, J = 8.9, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 1.65 (dpd, J = 19.3, 7.6, 6.5, 3.1 Hz, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H), MS(ESI-) m/z 512 (M-H)
- [3123]
- [3124] 실시예 149
- [3125] 에틸 rac-6-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트
- [3126] 실시예 149A
- [3127] 3급-부틸 3-(2-하이드록시페닐)-3-옥소프로파노에이트
- [3128] 디이소프로필아민(26.6mL, 190mmol)의 무수 테트라하이드로푸란(100mL) 중 용액에 질소하에 및 -78℃에서 헥산 중 1.6 M n-부틸 리튬(110mL, 176mmol)을 첨가하였다. 수득한 현탁액을 교반한 후, 그 동안 3급-부틸 아세테이트(20.1mL, 150mmol)의 테트라하이드로푸란(30mL) 중 용액을 15분 동안 첨가하였다. 이어서, 용액을 -78℃에서 약 100분 교반한 후, 메틸 살리실레이트(6.45mL, 50.0mmol)의 테트라하이드로푸란(50mL) 중 용액을 반응 혼합물에 거의 20분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온되게 하고, 반응 혼합물을 이어서, 1 M 수성 시트르산(80mL)으로 켄칭하였다. 수성 상을 분리시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 농축시키고, 실리카(30 내지 50% CH₂Cl₂/헵탄) 상 크로마토그래피하여 약간의 순수한 물질을 수득하고, 추가의 분획은 여전히 순수하지 않았다. 순수하지 않은 분획을 농축시키고, 실리카(25 내지 50% CH₂Cl₂/헵탄으로 용리) 상 크로마토그래피하였다. 둘 다의 컬럼으로부터 목적하는 분획을 합하고, 농축하여 표제 화합물(9.55g)을 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.49 (s, 9H), 3.95 (s, 2H), 6.95 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H); MS (DCI) m/z 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 254 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

[3129]

[3130] 실시예 149B

[3131] 3급-부틸 3-(5-브로모피리딘-2-일)-2-(2-하이드록시벤조일)아크릴레이트

[3132] 실시예 149A(1.66g, 7.0mmol), 5-브로모피콜린알데히드(1.33g, 7.15mmol), 피페리딘(30 μL , 0.30mmol) 및 아세트산(17.5 μL , 0.31mmol)의 혼합물을 온화한 환류에서 무수 톨루엔(30mL)에서 가열하고, 딘-스타크 장치가 부착된 환저 플라스크 내에 40분 동안 가열하였다. 열을 매우 서서히 공비혼합물 물 위로 증가시켰다. 1시간 후, 열을 온화한 환류로 다시 감소시키고, 3Å 분자체(3.5그램)를 첨가하였다. 30분 환류한 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 체를 클로로포름 세정을 통해 여과하여, 여과물을 농축하여 어두운 시럽을 수득하고, 이를 실리카(20% 메틸 3급-부틸 에테르/헵탄) 상 크로마토그래피하여 순수하지 않은 고체를 수득하고, 이를 헵탄에서 슬러리화하였다. 표제 화합물을 여과하여 헵탄 세정으로 황색 분말로서 수집하였다(1.105g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.41 (s, 9H), 6.74 – 6.79 (m, 1H), 7.00 – 7.04 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.45 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.76 – 7.80 (m, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 11.73 (s, 1H); MS (ESI) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3133]

[3134] 실시예 149C

[3135] 2-(5-브로모피리딘-2-일)크로만-4-온

[3136] 실시예 149B(1.103g, 2.72mmol) 및 1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-3-((1R,2R)-2-(디메틸아미노)사이클로헥실)티오우레아(170mg, 0.41mmol)의 혼합물을 무수 톨루엔(15mL)에서 3시간 동안 실온에서, 이어서, 40°C에서 밤새 교반하였다. (rac)-캄포르선폰산(316mg, 1.36mmol)을 첨가하고, 용액을 90°C에서 2일 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 실리카 컬럼에 위치시키고, 크로마토그래피하여(20 내지 35% 메틸 3급-부틸 에테르/헵탄) 표제 화합물(414mg)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.11 – 3.15 (m, 2H), 5.57 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 – 7.10 (m, 2H), 7.50 – 7.56 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.95 (m, 1H), 8.66 – 8.68 (m, 1H); MS (DCI) m/z 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3137]

[3138] 실시예 149D

[3139] 에틸 6-(4-옥소크로만-2-일)니코티네이트

[3140] 실시예 149C(410mg, 1.35mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)(49mg, 0.068mmol)에 50mL 압력 병에서 에탄올(10mL) 및 트리에틸아민(0.377mL, 2.70mmol)을 첨가하였다. 반응을 아르곤으로 탈기하고 수회, 이어서, 일산화탄소로 채우고, 100°C에서 16시간 동안 70 psi에서 가열하였다. 샘플을 농축시키고, 실리카(80% CH_2Cl_2 /헵탄)를 통해 여과하고, 여과물을 농축시키고, 실리카(60 내지 100% CH_2Cl_2 /헵탄) 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 오렌지색 고체(242mg)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.12 (dd, J = 17.0, 11.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 17.0, 4.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 7.05 – 7.13 (m, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H); MS (DCI) m/z 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3141]

[3142] 실시예 149E

[3143] 에틸 6-(4-(에톡시이미노)크로만-2-일)니코티네이트

[3144] 실시예 149D(239mg, 0.80mmol), 0-에틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(117mg, 1.20mmol) 및 칼륨 아세테이트(118mg, 1.20mmol)의 혼합물을 에탄올(3mL)에서 50°C에서 90분 동안 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카(30% 메틸 3급-부틸 에테르/헵탄) 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 오렌지색 시럽(262mg)으로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.75 (dd, $J = 17.2, 11.8$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 17.2, 3.5$ Hz, 1H), 4.21 – 4.26 (m, 2H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.26 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 6.97 – 7.03 (m, 2H), 7.29 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 – 7.73 (m, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 9.20 (dd, $J = 2.1, 0.8$ Hz, 1H); MS (DCI) m/z 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3145]

실시예 149F

[3146]

에틸 6-(4-아미노크로만-2-일)니코티네이트

[3147]

실시예 149E(259mg, 0.76mmol) 및 에탄올(25mL)을 Ra-Ni 2800 물 슬러리(2.6g, 20mmol)에 50mL 압력 병에서 및 16시간 동안 수소하에 30 psi에서 첨가하고, 실온에서 교반 또는 진탕하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 실리카(아세트니트릴 중 0 내지 3% 진한 수성 NH_4OH) 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 시럽(119mg)으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3148]

실시예 149G

[3149]

에틸 rac-6-((2R,4S)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사아미도)크로만-2-일)니코티네이트

[3150]

1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(132mg, 0.55mmol), 카보닐 디이미다졸(89mg, 0.55mmol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(8mg, 0.06mmol)을 무수 아세트니트릴(1.3mL)에서 100분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 149F(115mg, 0.39mmol)를 포함하는 플라스크에 아세트니트릴(0.2mL) 세정하면서 옮겼다. 수분 후, 디이소프로필에틸아민(50 μL , 0.29mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 실리카(1:1 CH_2Cl_2 /헵탄 중 5 내지 20% 메틸 3급-부틸 에테르) 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 첫번째 용리되는 이성체로서(84mg), 및 실시예 150(85mg)을 두번째 용리되는 이성체로서 수득하였다.

[3151]

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.04 – 1.12 (m, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.66 – 1.73 (m, 2H), 2.23 (ddd, $J = 14.1, 10.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 14.1, 4.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.01 – 5.06 (m, 2H), 5.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.91 – 7.04 (m, 4H), 7.13 – 7.16 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 9.19 – 9.21 (m, 1H); MS (ESI) m/z 523 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3152]

실시예 150

[3153]

에틸 rac-6-[(2R,4R)-4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트

[3154]

표제 화합물을 실시예 149G에 기재된 크로마토그래피로부터 두번째 용리되는 이성체로서 수득하였다.

[3155]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.04 – 1.11 (m, 2H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.64 – 1.68 (m, 1H), 1.73 – 1.77 (m, 1H), 1.84 (ddd, $J = 13.3, 10.9, 10.8$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J = 13.3, 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.33 (dd, $J = 10.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.48 – 5.55 (m, 1H), 6.91 – 7.03 (m, 3H), 7.08 – 7.13 (m, 3H), 7.17 – 7.22 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 9.14 (dd, $J = 2.1, 0.8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 523 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3156]

실시예 151

[3157]

에틸 3-[4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로부탄카복실레이트

[3158]

실시예 151A

[3159]

에틸 3-메틸렌사이클로부탄카복실레이트

[3160]

3-메틸렌사이클로부탄카복실산(CAS# 15760-36-8)(2.06g, 18.37mmol), 에틸 요오다이드(1.782mL, 22.05mmol) 및

[3161]

Cs₂CO₃(13.17g, 40.4mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(100mL) 중 혼합물을 N₂하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0.2 M HCl(500mL) 및 메틸 3급-부틸 에테르(1000mL)의 교반된 0℃ 혼합물 내에 서서히 부었다. 층을 분리시키고, 메틸 3급-부틸 에테르 층을 물(500mL x 2)로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(2.5g, 17.83mmol, 97% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (p, *J* = 2.3

Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[3162]

실시예 151B

[3163]

에틸 3-(하이드록시메틸)사이클로부탄카복실레이트

[3164]

실시예 151A로부터의 생성물(2.5g, 17.83mmol)의 테트라하이드로푸란(20mL) 중 용액을 보란-메틸 셀파이드 착물(4.46mL, 8.92mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 대략적으로 3시간 동안 교반하였다. 나트륨 퍼보레이트(1.751g, 21.40mmol)의 물(15mL) 중 현탁액을 (먼저 서서히) 첨가하고, 이어서, 디옥산(15mL)을 첨가하였다. 혼합물을 65℃로 2시간 동안 가열하고, 실온으로 밤새 서서히 냉각되게 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL) 및 물(50mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트(50mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(2.8g, 17.70mmol, 99% 수율)을 시스 및 트랜스 이성체의 1:1 혼합물로서 수득하였다. MS (DCI+) *m/z* 176 (M+NH₄)⁺.

[3166]

실시예 151C

[3167]

에틸 3-포밀사이클로부탄카복실레이트

[3168]

문헌[참조: Kasar, et al. WO2012154204A1, 2012]에 기재된 절차에 따라서, 옥살릴 클로라이드(3.10mL, 35.4mmol)의 CH₂Cl₂(115mL) 중 용액을 -78℃로 N₂하에 냉각하고, 디메틸설폭시드(5.02mL, 70.8mmol)의 CH₂Cl₂(10mL) 중 용액을 적가 처리하고, 이어서, 실시예 151B로부터의 생성물(2.8g, 17.70mmol)의 CH₂Cl₂(40mL) 중 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 트리에틸아민(24.67mL, 177mmol)으로 처리하고, -78℃에서 20분 동안 교반하고, 포화된 NH₄Cl 용액(100mL)으로 캔칭하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 층을 분리시키고, 수성 상을 CH₂Cl₂(2회)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 0-90%의 에틸 아세테이트 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3169]

실시예 151D

[3170]

에틸 3-(4-옥소크로만-2-일)사이클로부탄카복실레이트

[3171]

2'-하이드록시아세트페논(212mg, 1.560mmol) 및 실시예 151C로부터의 생성물(203mg, 1.300mmol)의 에탄올(1mL) 중 혼합물을 피롤리딘(107 μL, 1.300mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL) 및 1 M HCl(10mL) 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 10 내지 30% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.27g, 0.984mmol, 76% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.55 –

7.47 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.23 – 3.04 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 0.5H), 2.70 – 2.57 (m, 2.5H), 2.52 – 2.24 (m, 4H), 1.33 – 1.27 (m, 3H); MS

(ESI+) *m/z* 275 (M+H)⁺.

[3172]

실시예 151E

[3173]

에틸 3-(4-(메톡시이미노)크로만-2-일)사이클로부탄카복실레이트

[3174]

실시예 151D로부터의 생성물(270mg, 0.984mmol) 및 0-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(247mg, 2.95mmol)의 피리딘(2mL) 중 용액을 65℃에서 1시간 동안 가열하고, 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아

[3175]

세테이트(50mL) 및 물(15mL) 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(0.27g, 0.890mmol, 90% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (td, $J = 6.5, 3.1$ Hz, 0.1H), 7.90 (ddd, $J = 7.9, 6.5, 1.5$ Hz, 0.9H), 7.36 – 7.22 (m, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 4.18 (dq, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 4H), 3.22 – 2.99 (m, 1.5H), 2.78 – 2.65 (m, 0.5H), 2.62 – 2.21 (m, 5H), 1.34 – 1.25 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3176]

실시예 151F

[3177]

에틸 3-(4-아미노크로만-2-일)사이클로부탄카복실레이트

[3178]

실시예 151E로부터의 생성물(0.27g, 0.890mmol)의 에탄올(20mL) 중 용액을 Ra-Ni 2800, 물 슬러리(3g, 23.00mmol)에 50mL 압력 병에서 첨가하고, 실온에서 H_2 의 분위기하에 16시간 동안 제곱인치당 30파운트의 압력에서 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물(230mg, 0.835mmol, 94% 수율)을 이성체의 혼합물로서 제조하였다.

[3179]

^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 7.23 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 0.5H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 6.96 – 6.79 (m, 2H), 4.23 – 3.98 (m, 4H), 3.21 – 2.98 (m, 1H), 2.65 (dt, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 0.5H), 2.57 – 2.21 (m, 5H), 2.12 (dtd, $J = 12.8, 6.4, 1.7$ Hz, 0.5H), 1.76 (ddd, $J = 7.6, 5.9, 3.1$ Hz, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 259 ($\text{M}-\text{NH}_3$) $^+$.

[3180]

실시예 151G

[3181]

에틸 3-[4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로부탄카복실레이트

[3182]

표제 화합물을 실시예 126G에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 151F로부터의 생성물을 실시예 126F로부터의 생성물 대신에 대체하여 제조하였다. 조 물질을 헵탄 중 15-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3183]

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.20 – 7.07 (m, 3.5H), 7.06 – 6.98 (m, 1.5H), 6.91 – 6.77 (m, 2H), 5.55 – 5.50 (m, 0.5H), 5.39 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 0.5H), 5.36 – 5.26 (m, 0.5H), 5.05 – 4.98 (m, 0.5H), 4.22 – 3.99 (m, 2.5H), 3.74 – 3.64 (m, 0.5H), 3.15 – 2.96 (m, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 0.5H), 2.51 – 2.14 (m, 4H), 1.96 (ddt, $J = 12.7, 7.8, 2.3$ Hz, 0.5H), 1.80 – 1.66 (m, 1H), 1.34 – 1.23 (m, 3H), 1.14 – 1.04 (m, 2H), 0.93 – 0.81 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 500 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3184]

실시예 152

[3185]

3-[4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]사이클로부탄카복실산

[3186]

실시예 151G로부터의 생성물(50mg, 0.100mmol)의 테트라하이드로푸란(1.5mL) 중 용액을 메탄올(1.5mL)로 희석하고, 1 M NaOH(1mL)로 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M HCl(5mL)로 처리하고, 에틸 아세테이트(30mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(47mg, 0.100mmol, 100% 수율)을 제조하였다.

[3187]

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.08 (m, 3.5H), 7.06 – 6.98 (m, 1.5H), 6.91 – 6.78 (m, 2H), 5.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.5H), 5.42 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.05 – 4.98 (m, 0.5H), 4.10 – 4.00 (m, 0.5H), 3.75 – 3.63 (m, 0.5H), 3.22 – 3.03 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 0.5H), 2.55 – 2.17 (m, 5H), 2.00 – 1.92 (m, 0.5H), 1.81 – 1.64 (m, 3H), 1.15 – 1.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[3188]

실시예 153

[3189]

- [3190] rac-6-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실산
- [3191] 실시예 149G로부터의 생성물(18mg, 35 μ mol)을 무수 테트라하이드로푸란(140 μ L) 및 메탄올(35 μ L)에 용해시키고, 2개 액적의 3 M 수성 NaOH(약 40 μ L)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진한 수성 HCl 액적으로 산성화시키고, 염수 및 메틸 3급-부틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리시키고, 더 많은 메틸 3급-부틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 반응이 완료되지 않음을 발견하여, 물질을 반응 조건에 다시 적용시키고, 밤새 교반하고, 전과 같이 후 처리하여 표제 화합물(17mg)을 수득하였다.
- ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.09 – 1.16 (m, 2H), 1.73 – 1.78 (m, 2H), 2.25 – 2.34 (m, 1H), 2.52 – 2.59 (m, 1H), 5.06 – 5.11 (m, 1H), 5.16 (bs, 1H), 5.20 – 5.26 (m, 1H), 5.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 – 7.05 (m, 3H), 7.15 – 7.29 (m, 4H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.23 – 9.28 (m, 1H); MS (ESI) m/z 493 (M-H) $^-$.
- [3192] 실시예 154
- [3193] 실시예 154
- [3194] rac-6-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실산
- [3195] 실시예 150로부터의 생성물(18mg, 35 μ mol)을 무수 THF(170 μ L) 및 메탄올(70 μ L)에 용해시키고, 3개 액적의 3 M 수성 NaOH(약 70 μ L)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진한 수성 HCl 액적으로 산성화시키고, 염수 및 메틸 3급-부틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리시키고, 더 많은 메틸 3급-부틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4), 메틸 3급-부틸 에테르 세정으로 여과하였다. 필터 디스크를 이어서, 메탄올을 통해 세척하고, 여과물을 농축하여 표제 화합물(6mg)을 수득하였다. MS (ESI) m/z = 493 (M-H) $^-$.
- [3196] 실시예 155
- [3197] 에틸 rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트
- [3198] 실시예 155A
- [3199] 에틸 2-(1-하이드록시-3-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)-3-옥소프로필)티아졸-4-카복실레이트
- [3200] 실시예 140A에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 테트라하이드로푸란 중 2'-하이드록시-4'-메톡시아세트페논(269mg, 1.620mmol)의 용액을 2'-하이드록시아세트페논 대신에 대체하고, 포화된 NH_4Cl 용액으로 KH_2PO_4 의 10% 수성 용액 대신에 쉐킹하여, 표제 화합물을 제조하였다.
- ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 12.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.61 (ddd, J = 8.7, 4.7, 2.7 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 17.9, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 352 (M+H) $^+$.
- [3201] 실시예 155B
- [3202] 실시예 155B
- [3203] 에틸 2-(7-메톡시-4-옥소크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트
- [3204] 실시예 155A로부터의 생성물(0.38g, 1.081mmol) 및 트리페닐포스핀(0.567g, 2.163mmol)의 테트라하이드로푸란(12mL) 중 용액을 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 톨루엔 중 40% w/w 디에틸 아조디카복실레이트(0.739mL, 1.622mmol)로 분획으로 20분에 걸쳐서 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 실리카 겔 (3g)로 처리하고, 농축하여 건조시켰다. 이러한 실리카 겔 현탁액을 헵탄 중 15-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 적용하여 순수하지 않은 생성물을 제조하였다. 순수하지 않은 생성물을 추가로 헵탄 중 50-100%[9:1 CH_2Cl_2 : 에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.15g, 0.450mmol, 41.6% 수율)을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 17.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 17.0, 11.6$ Hz, 1H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 334 (M+H) $^+$.

[3205]

실시예 155C

[3206]

에틸 rel-2-((R)-4-(((S)-3급-부틸설피닐)이미노)-7-메톡시크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3207]

[3208] 표제 화합물을 실시예 132C에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 155B로부터의 생성물을 실시예 132B로부터의 생성물 대신에 대체하고, (S)-(-)-2-메틸-2-프로판설피나미드를 (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설피나미드 대신에 대체하여 제조하였다. [1:1 CH_2Cl_2 : 에틸 아세테이트] 중 0-100%[9:1 CH_2Cl_2 : 에틸 아세테이트]의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 첫번째 용리되는 이성체로서 제조하였다. 이러한 화합물은 약간의 불순물을 포함하고, 추가로 헵탄 중 20-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3208]

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 12.6, 3.1$ Hz, 1H), 4.48 (qd, $J = 7.1, 3.2$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $J = 17.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 17.4, 12.6$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 437 (M+H) $^+$.

[3209]

입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3210]

실시예 155D

[3211]

에틸 rel-2-((2R,4R)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3212]

[3213] 실시예 140D에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 155C로부터의 생성물을 실시예 140C로부터의 생성물 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다. MS (ESI+) m/z 318 (M-NH $_3$) $^+$. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3213]

실시예 155E

[3214]

에틸 rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[3215]

[3216] 실시예 126G에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 155D로부터의 생성물을 실시예 126F로부터의 생성물 대신에 대체하고, [9:1 CH_2Cl_2 :에틸 아세테이트] 중 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3216]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.17 – 6.97 (m, 4H), 6.57 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 10.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.46 – 5.37 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (ddd, $J = 13.3, 5.9, 2.2$ Hz, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 557 (M-H) $^-$.

[3217]

실시예 156

[3218]

rel-2-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산

[3219]

[3220] 실시예 152에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 155E로부터의 생성물을 실시예 151G로부터의 생성물 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다.

[3220]

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.58 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.48 – 5.40 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (dd, *J* = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.63 (m, 2H), 1.16 – 1.07 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 529 (M-H)⁻.

[3221]

실시예 157

[3222]

에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[3223]

실시예 157A

[3224]

에틸 rel-2-((S)-4-(((S)-3급-부틸설퍼닐)이미노)-7-메톡시크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3225]

순수하지 않은 표제 화합물을 실시예 155C에 기재된 첫번째 크로마토그래피로부터 두번째 용리되는 이성체로서 수득하였다. 이러한 물질을 추가로 헵탄 중 20-100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3226]

¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H),

6.65 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.1, 3.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 17.1, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 437 (M+H)⁺.

[3227]

입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3228]

실시예 157B

[3229]

에틸 rel-2-((2S,4S)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)티아졸-4-카복실레이트

[3230]

실시예 140D에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 157A로부터의 생성물을 실시예 140C로부터의 생성물 대신에 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3231]

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 318 (M-NH₃)⁺.

[3232]

실시예 157C

[3233]

에틸 rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실레이트

[3234]

실시예 126G에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 157B로부터의 생성물을 실시예 126F로부터의 생성물 대신에 대체하고, [9:1 CH₂Cl₂:에틸 아세테이트] 중 0-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3235]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.04 – 6.98

(m, 2H), 6.57 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 5.45 – 5.38 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 13.3, 6.0, 2.3 Hz, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.82 – 1.64 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 – 1.05 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 557 (M-H)⁻.

[3236]

실시예 158

[3237]

rel-2-[(2S,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-1,3-티아졸-4-카복실산

[3238]

[3239] 실시예 152에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 157C로부터의 생성물을 실시예 151G로부터의 생성물 대신에 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.17 – 6.97 (m, 4H), 6.57 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.48 – 5.39 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (dd, *J* = 12.1, 4.7 Hz, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 2H); MS (ESI-) *m/z* 529 (M-H)⁻.

[3240]

실시예 159

[3242] 메틸 rel-6-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트

[3243] 실시예 159A

[3244] 3급-부틸 3-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)-3-옥소프로파노에이트

[3245] 디이소프로필아민(36.3mL, 259mmol)의 무수 테트라하이드로푸란(130mL) 중 용액에 질소하에 -78℃에서 헥산 중 1.6 M n-부틸 리튬(150mL, 240mmol)을 첨가하였다. 수득한 현탁액을 15분 동안 교반한 후, 3급-부틸 아세테이트(28.2mL, 210mmol)의 테트라하이드로푸란(40mL) 중 용액을 15분 동안 첨가하였다. 이어서, 용액을 -78℃에서 100분 동안 교반한 후, 메틸 4-메톡시살리실레이트(12.75g, 70.0mmol)의 THF(70mL) 중 용액을 반응 혼합물에 20분에 걸쳐서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 밤새 가온되게 하고, 플라스크를 수 욕(water bath)에 위치시키고, 반응 혼합물을 1 M 수성 시트르산(110mL)으로 켄칭하였다. 수성 상을 분리시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 수득한 잔사를 실리카(25 내지 60% CH₂Cl₂/헥탄) 상 크로마토그래피하여 순수하지 않은 생성물을 수득하고, 이를 실리카(25 내지 70% CH₂Cl₂/헥탄) 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 밝은 오일(4.88g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 (s, 9H), 3.85 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.44 – 6.51 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H); MS (DCI) *m/z* 267 (M+H)⁺, 284 (M+NH₂)⁺.

[3246]

[3247] 실시예 159B

[3248] 3급-부틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-7-메톡시-4-옥소크로만-3-카복실레이트

[3249] 실시예 159A(799mg, 3.0mmol), 5-브로모피콜린알데히드(558mg, 3.0mmol), 피페리딘(30 μL, 0.30mmol) 및 아세트산(18 μL, 0.31mmol)을 실온에서 무수 아세트니트릴(9.0mL) 및 무수 메탄올(3.0mL) 중에 4.5시간 동안 교반하고, 이어서, 농축하였다. 잔사를 실리카(15% 메틸 3급-부틸 에테르/헥탄) 상 2회 크로마토그래피하여 (E/Z)-3급-부틸 3-(5-브로모피리딘-2-일)-2-(2-하이드록시-4-메톡시벤조일)아크릴레이트 및 고리화된 생성물의 836mg의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 메탄올(6mL) 및 아세트니트릴(3mL) 중 피페리딘(30 μL, 0.30mmol)과 함께 교반하고, 1시간 후 물(3mL)을 첨가하였다. 백색 침전물을 여과하여 수집하고, 1:1 메탄올/물로 세척하고, 제2 수확물을 유사하게 분리하였다. 둘 다의 수확물을 진공하에 건조시켜 표제 화합물(836mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.22 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.89 (m, 2H), 8.67 – 8.68 (m, 1H); MS (DCI) *m/z* 434 / 436 (M+H)⁺.

[3250]

[3251] 실시예 159C

[3252] 2-(5-브로모피리딘-2-일)-7-메톡시크로만-4-온

[3253] 실시예 159B(792mg, 1.8mmol) 및 (rac)-캄포르선포산(210mg, 0.90mmol)을 질소하에 무수 톨루엔(10mL)에서 85℃에서 밤새 가열하고, 실온으로 되게 하였다. 반응 혼합물을 헥탄(2mL)으로 희석하고, 직접적으로 크로마토그래피(1:1 CH₂Cl₂/헥탄 중 20% 메틸 3급-부틸 에테르)를 위해 실리카 상에 위치시켜 표제 화합물을 백색 분말

(350mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.02 – 3.12 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.56 (dd, J = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H); MS (DCI) m/z 334/336 (M+H)⁺.

[3254]

실시예 159D

[3255]

메틸 6-(7-메톡시-4-옥소크로만-2-일)니코티네이트

[3256]

실시예 159C(349mg, 1.044mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)(15mg, 0.021mmol)에 50mL Hast C 반응기에서 메탄올(10mL) 및 트리에틸아민(0.29mL, 2.1mmol)을 첨가하였다. 반응기를 아르곤으로 탈기하고 수회, 이어서, 일산화탄소로 충전하고, 100℃에서 11시간 동안 60 psi에서 가열하였다. 샘플을 농축시키고, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리시키고, 메틸 3급-부틸 에테르로 추출하고, 합한 유기 상을 물, 이어서, 염수로 다시 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 크로마토그래피(25 내지 50% 메틸 3급-부틸 에테르/헵탄)하여 순수하지 않은 표제 화합물(79mg)을 수득하였다.

[3257]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.07 (dd, J = 17.0, 11.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 17.0, 4.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.65 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 9.20 – 9.21 (m, 1H); MS (DCI) m/z 314 (M+H)⁺.

[3258]

실시예 159E

[3259]

메틸 6-(4-(에톡시이미노)-7-메톡시크로만-2-일)니코티네이트

[3260]

실시예 159D로부터의 순수하지 않은 메틸 6-(7-메톡시-4-옥소크로만-2-일)니코티네이트(77mg, <0.25mmol), 0-에틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(22mg, 0.23mmol) 및 칼륨 아세테이트(36mg, 0.37mmol)를 에탄올(1mL)에서 50℃에서 20분 동안 가열하였다. 추가의 0-에틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(13mg, 0.13mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 추가로 3시간 가열하였다. 현탁액을 실온으로 되게 하고, 농축시키고, 실리카(30% 메틸 3급-부틸 에테르/헵탄) 상 크로마토그래피하여 표제 화합물을 순수하지 않은 고체(약 75mg)로서 수득하였다.

[3261]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.72 (dd, J = 17.2, 11.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 17.2, 3.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.26 (dd, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 9.19 – 9.22 (m, 1H); MS (DCI) m/z 357 (M+H)⁺.

[3262]

실시예 159F

[3263]

메틸 6-(4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)니코티네이트

[3264]

실시예 159E로부터의 순수하지 않은 메틸 6-(4-(에톡시이미노)-7-메톡시크로만-2-일)니코티네이트(72mg, 0.2mmol) 및 메탄올(10mL)을 Ra-Ni 2800 물 슬러리(700mg, 5.4mmol)에 50mL 압력 병에서 첨가하고, 36시간 동안 수소하에 30 psi 및 실온에서 진탕하였다. 샘플을 여과하고, 농축시키고, 실리카 상 크로마토그래피(0 내지 5% 진한 수성 NH₄OH/아세토니트릴)하여 표제 화합물을 황갈색 시럽(38mg)으로서 수득하였다; MS (DCI) m/z 315 (M+H)⁺.

[3265]

실시예 159G

[3266]

메틸 rel-6-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트

[3267]

1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(40mg, 0.16mmol), 카보닐 디이미다졸(27mg, 0.17mmol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(2.4mg, 18 μmol)의 혼합물을 무수 아세토니트릴(350 μL)에서 100분 동안 교반하고, 이어서, 실시예 159F(약 37mg, 0.12mmol)를 포함하는 플라스크로 아세토니트릴(100 μL)

[3268]

세정하면서 옮겼다. 수분 후, 디이소프로필에틸아민(16 μ L, 92 μ mol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 농축하였다. 잔사를 실리카 상 크로마토그래피(1:1 CH_2Cl_2 /헥산 중 5 내지 25% 메틸 3급-부틸 에테르)하여 부분입체이성체의 혼합물을 수득하였다. 적합한 분획을 합하고, 농축시키고, 10 MPa의 최대 배압을 유지하기 위해 메탄올에서 5mg/mL의 농도로 샘플과 함께 15% 메탄올 및 0.1% 디에틸아민의 공-용매를 사용하여 CO_2 에서 70mL/분의 유속에서 Welch-0 S.S (21 x 250 mm) 컬럼을 사용하여 분취용 초임계 유체 크로마토그래피 설정을 적용하여 실시예 159G(채류 시간 = 11.50분)를 제조하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.04 – 1.09 (m, 2H), 1.60 – 1.64 (m, 2H), 2.16 (ddd, J = 14.2, 10.4, 4.8 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 14.2, 3.8, 2.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.92 (ddd, J = 7.1, 4.8, 3.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.00 – 7.07 (m, 2H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 537 (M-H) $^-$.

[3269]

실시예 160

[3270]

메틸 rel-6-[(2S,4R)-4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트

[3271]

표제 화합물(채류 시간 = 14.20분)을 실시예 159G에 기재된 분취용 초임계 유체 크로마토그래피로부터 분리하였다. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3272]

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.05 – 1.08 (m, 2H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 2.16 (ddd, J = 14.1, 10.4, 4.8 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 14.1, 3.9, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.92 (ddd, J = 7.1, 4.8, 3.9 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.01 – 7.05 (m, 2H), 7.15 – 7.21 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 9.14 – 9.15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 537 (M-H) $^-$.

[3273]

실시예 161

[3274]

메틸 rel-6-[(2S,4S)-4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트

[3275]

표제 화합물(채류 시간 = 16.19분)을 실시예 159G에 기재된 분취용 초임계 유체 크로마토그래피로부터 분리하였다. MS (ESI) m/z 537 (M-H) $^-$. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3276]

실시예 162

[3277]

메틸 rel-6-[(2R,4R)-4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실레이트

[3278]

표제 화합물(채류 시간 = 19.80분)을 실시예 159G에 기재된 분취용 초임계 유체 크로마토그래피로부터 분리하였다. MS (ESI) m/z 537 (M-H) $^-$. 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3279]

실시예 163

[3280]

에틸 rac-(2R,4R)-4-({1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필}카보닐)아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실레이트

[3281]

실시예 163A

[3282]

rac-(2R,4R)-에틸 4-아미노-7-메톡시크로만-2-카복실레이트 하이드로클로라이드

[3283]

실시예 130C로부터의 생성물(1.5g, 5.37mmol)의 아세트산(5mL) 중 용액을 백금(IV) 옥사이드(0.244g, 1.074mmol)로 처리하였다. 플라스크를 N_2 로 살포하고, 이어서, 반응물을 H_2 의 별분하에 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 여과물을 농축하였다. 수득한 무색 오일을 메틸 3급-부틸 에테르(10mL)에 용해시키고, 사이클로펜틸 메틸 에테르 중 3 M HCl(0.326mL, 10.74mmol)로 산성화시켰다. 혼합물을 농축시키고,

[3284]

진공하에 밤새 50℃에서 정치시켜 표제 화합물을 13:1 비의 시스-트랜스로서 제조하였다. 단지 주요 시스 이성체의 피크가 NMR에 기록된다:

^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.46 (ddd, J = 13.1, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3285]

실시예 163B

[3287]

에틸 rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실레이트

[3288]

실시예 163A로부터의 생성물(2.1g, 7.30mmol) 및 트리에틸아민(3.05mL, 21.89mmol)의 CH_2Cl_2 (29mL) 중 용액을 0℃에서 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카보닐 클로라이드(실시예 8D에 기재된 바와 같이 제조함)의 CH_2Cl_2 (5mL) 중 용액으로 적가 처리하고, 이어서, 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 혼합물을 1M HCl(10mL) 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하였다. 층을 분리시키고, 수성 상을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 CH_2Cl_2 층을 농축하였다. 잔사를 헵탄 중 0 – 40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 제조하고, 이는 시스 및 트랜스 이성체의 14:1 혼합물이었다. 1.5g의 이러한 생성물을 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 침전시켜 부분입체이성체적으로 순수한 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.53 (ddd, J = 13.8, 6.0, 3.7 Hz, 1H), 1.99 (dt, J = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.61 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 – 1.02 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 474 (M-H) $^-$.

[3289]

실시예 164

[3291]

rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복실산

[3292]

실시예 152에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 163B로부터의 생성물을 실시예 151G로부터의 생성물 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.59 (ddd, J = 13.6, 5.7, 3.5 Hz, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.14 – 1.06 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 446 (M-H) $^-$.

[3293]

실시예 165

[3295]

rel-6-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실산

[3296]

실시예 165A

[3297]

(S)-N-(1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나미드

[3298]

2'-하이드록시-4'-메톡시아세토페논(1g, 6.02mmol) 및 (S)-(-)-2-메틸-2-프로판설피나미드(0.802g, 6.62mmol)의 2-메틸-테트라하이드로푸란(10mL) 중 용액을 티탄(IV) 에톡사이드(5.15g, 22.57mmol)로 처리하고, 90℃에서 N_2 하에 2시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하여 고체를 제거하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 농축시키고, 헵탄 중 30% 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물

(377mg, 1.400mmol, 23.26% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.48 – 6.43 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 435 (M+H)⁺; MS (ESI-) *m/z* 433 (M-H)⁻.

[3299]

실시예 165B

[3300]

메틸 rel-6-((S)-3-(((S)-3-급-부틸설피닐)이미노)-1-하이드록시-3-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)프로필)니코티네이트

[3301]

다이소프로필아민(163 μL, 1.143mmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 중 용액을 N₂하에 -20℃에서 핵산 중 2.5 M n-부틸 리튬(437 μL, 1.091mmol)으로 처리하고, 15분 동안 교반하였다. 개별적인 플라스크에서, 실시예 165A로부터의 생성물(140mg, 0.520mmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 중 용액을 N₂하에 -20℃에서 1 분 동안 리튬 다이소프로필아민의 용액으로 처리하였다. 수득한 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반하고, -78℃로 냉각시키고, 메틸 6-포밀니코티네이트(86mg, 0.520mmol)의 테트라하이드로푸란(1.5mL) 중 용액으로 처리하고, 0℃로 가온하고, -30℃로 냉각하고, 10% 아세트산의 테트라하이드로푸란 중 용액(약 1.5mL)으로 처리하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화된 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 상 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵탄)하여 표제 화합물(52mg, 23% 수율)을 두번째 용리되는 이성체로서 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.25 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.34 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 435 (M+H)⁺.

[3303]

입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3304]

실시예 165C

[3305]

메틸 rel-6-((R)-4-(((S)-3-급-부틸설피닐)이미노)-7-메톡시크로만-2-일)니코티네이트

[3306]

실시예 165B로부터의 생성물(52mg, 0.120mmol) 및 트리페닐포스핀(31.4mg, 0.120mmol)의 CH₂Cl₂(1mL) 중 용액을 0℃에서 디에틸 아조디카복실레이트의 톨루엔 중 40중량% 용액(54.5 μL, 0.120mmol)으로 3분 동안 적가 처리하고, 0℃에서 10분 동안 교반하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반되게 하고, 농축시키고, 직접적으로 헵탄 중 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피하여 표제 화합물(18mg, 0.043mmol, 36.1% 수율)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 – 9.18 (m, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 12.5, 3.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 17.5, 3.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 17.5, 12.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 417 (M+H)⁺.

[3308]

입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3309]

실시예 165D

[3310]

메틸 rel-6-((2R,4R)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)니코티네이트

[3311]

실시예 165C로부터의 생성물(17.4mg, 0.042mmol)의 메탄올(1mL) 중 용액을 0℃로 냉각시키고, NaBH₄(4.74mg, 0.125mmol)로 처리하고, 0℃에서 30분 동안 교반하고, 디옥산 중 4 M HCl(209 μL, 0.836mmol)로 처리하고, 0℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸 3-급-부틸 에테르(30mL) 및 물(15mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 pH 8이 되도록 고체 NaHCO₃로 염기성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축하여 표제 화합물(12mg, 0.038mmol, 91% 수율)을 제조하였다.

[3312]

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H), 1.83 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H).

[3313]

입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[3314]

실시예 165E

[3315]

메틸 rel-6-((2R,4R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-메톡시크로만-2-일)니코티네이트

[3316]

실시예 126G에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 165D로부터의 생성물을 실시예 126F로부터의 생성물 대신에 대체하고, 헵탄 중 30 - 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3317]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.43 (dt, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.76 (ddd, $J = 13.3, 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 1.85 (dt, $J = 13.3, 10.4$ Hz, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 537 (M-H) $^-$.

[3318]

실시예 165F

[3319]

rel-6-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]피리딘-3-카복실산

[3320]

실시예 152에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 실시예 165E로부터의 생성물을 실시예 151G로부터의 생성물 대신에 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3321]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.56 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.52 - 5.32 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (ddd, $J = 13.4, 6.0, 1.9$ Hz, 1H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 523 (M-H) $^-$.

[3322]

실시예 166

[3323]

rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시-N-프로필-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드

[3324]

실시예 164 및 디이소프로필에틸아민(디메틸아세트아미드 중 0.089 M 및 0.26 M, 각각, 344 μL , 0.031mmol 실시예 164(1.0 당량) 및 0.092mmol 디이소프로필에틸아민(3.0 당량)), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(디메틸아세트아미드 중 0.11 M, 344 μL , 0.037mmol, 1.2 당량), 및 2-프로필아미노-에탄올(디메틸아세트아미드 중 0.40 M, 117 μL , 0.046mmol, 1.5 당량)의 원료 용액을 이들의 각 공급 바이알로부터 흡인하고, PFA 혼합 튜브(0.2 mm 내부 직경)를 통해 혼합하고, 주입 루프 내로 적재하였다. 반응 세그먼트를 유동 반응기(Hastelloy 코일, 0.75 mm 내부 직경, 1.8mL 내부 용적) 세트 내로 75°C에서 주입하고, 반응기를 통해 180 $\mu\text{L min}^{-1}$ (10 분 체류 시간)로 통과시켰다. 반응물 배출시, 반응물을 직접적으로 주입 루프 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA1을 사용하여 정제하여 표제 화합물(11.4mg, 70% 수율)을 수득하였다.

[3325]

^1H NMR (400 MHz, 120 °C, $\text{DMSO}-d_6$: $\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ 7.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 - 3.18 (m, 6H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.74 - 1.33 (m, 4H), 1.14 - 0.90 (m, 2H), 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 533.1 (M+H) $^+$.

[3326]

- [3327] 실시예 167
- [3328] *rac*-(2R,4R)-N-벤질-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드
- [3329] 실시예 167을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-벤질아미노-에탄올을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(7.3mg, 41% 수율).

¹H NMR (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.35 – 7.12 (m, 8H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 – 6.09 (m, 1H), 5.23 – 5.05 (m, 2H), 4.73 – 4.36 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 – 3.46 (m, 3H), 3.47 – 3.23 (m, 1H), 2.30 – 1.95 (m, 2H), 1.55 – 1.34 (m, 2H), 1.13 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 581.0 (M+H)⁺.

- [3330] 실시예 168
- [3332] *rac*-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-2-페닐에틸)-7-메톡시-N-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드
- [3333] 실시예 168을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-메틸아미노-1-페닐-에탄올을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(15.5mg, 87% 수율).

¹H NMR (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.42 – 7.12 (m, 8H), 6.94 (td, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.46 (dt, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.80 (dd, J = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.63 – 3.36 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.17 – 1.90 (m, 2H), 1.44 (tdd, J = 12.2, 7.3, 3.3 Hz, 2H), 1.05 (tt, J = 5.2, 2.6 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 581.0 (M+H)⁺.

- [3334] 실시예 169
- [3336] *rac*-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-2-([4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]카보닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드
- [3337] 실시예 169를 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-피페라진-1-일-에탄올을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(15.2mg, 73% 수율).

¹H NMR (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.20 – 5.07 (m, 2H), 3.91 – 3.72 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.29 (s, 4H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 1.95 (m, 1H), 1.55 – 1.34 (m, 2H), 1.15 – 0.99 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 560.0 (M+H)⁺.

- [3338] 실시예 170
- [3340] *rac*-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드
- [3341] 실시예 170을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-아미노-2-메틸-프로판-1-올을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(5.6mg, 35% 수율).

¹H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.45 – 3.30 (m, 2H), 2.23 (ddd, J = 13.5, 6.3, 2.9 Hz, 1H), 1.91 (dt, J = 13.5, 9.8 Hz, 1H), 1.55 – 1.33 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 519.1 (M+H)⁺.

[3342]

- [3343] 실시예 171
- [3344] $\text{rac-(2R,4R)-4-}(\{[1-(2,2\text{-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일})\text{사이클로프로필}]\text{카보닐}\})\text{아미노-N-(2-하이드록시-1-페닐에틸)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드}$
- [3345] 실시예 171을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-아미노-2-페닐-에탄올을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(14.2mg, 81% 수율).

¹H NMR

(400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.29 – 7.06 (m, 6H), 7.01 – 6.82 (m, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 4.85 (td, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 5H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 2.06 – 1.87 (m, 1H), 1.52 – 1.29 (m, 2H), 1.10 – 0.93 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 567.0 (M+H)⁺.

[3346]

[3347] 실시예 172

[3348] $\text{rac-(2R,4R)-4-}(\{[1-(2,2\text{-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일})\text{사이클로프로필}]\text{카보닐}\})\text{아미노-N-(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드}$

[3349] 실시예 172를 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 1,1-디옥소티안-4-아민을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(9.0mg, 51% 수율).

¹H NMR (400

MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (p, J = 7.3, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.24 – 2.96 (m, 4H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.14 – 1.86 (m, 5H), 1.53 – 1.36 (m, 2H), 1.13 – 0.99 (m, 2H).; MS (APCI+) m/z 578.2 (M+H)⁺.

[3350]

[3351] 실시예 173

[3352] $\text{rac-(2R,4R)-4-}(\{[1-(2,2\text{-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일})\text{사이클로프로필}]\text{카보닐}\})\text{아미노-7-메톡시-N-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드}$

[3353] 실시예 173을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-아민을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(2.3mg, 13% 수율).

¹H

NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 4.82 – 4.60 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 1H), 1.54 – 1.34 (m, 2H), 1.15 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 571.0 (M+H)⁺.

[3354]

[3355] 실시예 174

[3356] $\text{rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-}\{(2R,4R)\text{-2-}[(4,4\text{-디플루오로피페리딘-1-일})\text{카보닐}]\text{-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}\}\text{사이클로프로판카복사미드}$

[3357] 실시예 174를 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 4,4-디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드를 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(7.3mg, 41% 수율).

¹H

NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.06 (m, 2H), 3.69 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.61 (s, 4H), 2.26 – 1.83 (m, 6H), 1.54 – 1.35 (m, 2H), 1.15 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 551.0 (M+H)⁺.

[3358]

- [3359] 실시예 175
- [3360] *rac*-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-메톡시-2-(1,4-옥사제판-4-일카보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드
- [3361] 실시예 175를 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 1,4-옥사제판 하이드로클로라이드를 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(14.1mg, 86% 수율).
- ¹H NMR
- (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 – 3.40 (m, 11H), 2.21 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.68 (m, 2H), 1.53 – 1.32 (m, 2H), 1.14 – 0.96 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 531.0 (M+H)⁺.
- [3362]
- [3363] 실시예 176
- [3364] *rac*-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-N-메틸-N-(옥세탄-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드
- [3365] 실시예 176을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, N-메틸옥세탄-3-아민을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(16.2mg, >99% 수율).
- ¹H NMR
- (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.20 (m, 2H), 3.81 – 3.61 (m, 5H), 3.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 1H), 1.58 – 1.29 (m, 2H), 1.14 – 0.98 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 517.1 (M+H)⁺.
- [3366]
- [3367] 실시예 177
- [3368] *rac*-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4R)-7-메톡시-2-(모르폴린-4-일카보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드
- [3369] 실시예 177을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 모르폴린을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(10.2mg, 64% 수율).
- ¹H NMR (400 MHz, 90 °C,
- DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 2H), 3.87 (s, 0H), 3.69 (s, 3H), 3.65 – 3.55 (m, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.54 – 1.35 (m, 2H), 1.15 – 0.96 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 517.1 (M+H)⁺.
- [3370]
- [3371] 실시예 178
- [3372] *rac*-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에틸]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드
- [3373] 실시예 178을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-아미노-2-(2-메톡시-페닐)-에탄올을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(5.5mg, 30% 수율).

¹H

NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) 스펙트럼은 부분입체이성체 피크를 포함한다 δ 7.35 – 7.07 (m, 4H), 7.07 – 6.80 (m, 4H), 6.56 – 6.48 (m, 1H), 6.48 – 6.38 (m, 1H), 5.21 – 5.03 (m, 2H), 4.69 (ddd, J = 16.6, 10.0, 3.0 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 3H), 3.76 – 3.68 (m, 3H), 3.68 – 3.47 (m, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.06 – 1.84 (m, 1H), 1.53 – 1.31 (m, 2H), 1.10 – 0.95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 597.0 (M+H)⁺.

[3374]

실시예 179

[3375]

rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-[2-(3-하이드록시페닐)에틸]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3376]

실시예 179를 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 3-(2-아미노에틸)페놀 하이드로클로라이드를 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(11.8mg, 68% 수율).

[3377]

¹H

NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.06 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.66 – 6.55 (m, 3H), 6.48 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.15 – 5.01 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.28 – 2.14 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 1H), 1.55 – 1.32 (m, 2H), 1.16 – 0.97; MS (APCI+) m/z 567.0 (M+H)⁺.

[3378]

실시예 180

[3379]

rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3380]

실시예 180을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-아미노-프로판-1,3-디올을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(11.3mg, 71% 수율).

[3381]

¹H NMR

(400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 10.5, 2.9 Hz, 1H), 3.77 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 – 3.37 (m, 4H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.55 – 1.34 (m, 2H), 1.15 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 521.0 (M+H)⁺.

[3382]

실시예 181

[3383]

rac-(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3384]

실시예 181을 실시예 166의 제조를 위한 절차에 따라서, 1-아미노-인단-2-올을 2-프로필아미노-에탄올 대신에 대체하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(11.3mg, 70% 수율).

[3385]

¹H NMR (400 MHz, 90

°C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) 스펙트럼은 부분입체이성체 피크를 포함한다 δ 7.34 – 6.77 (m, 8H), 6.57 – 6.44 (m, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 5.20 – 5.06 (m, 2H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 3H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 1H), 1.56 – 1.36 (m, 2H), 1.15 – 0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 579.0 (M+H)⁺.

[3386]

실시예 182

[3387]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시페닐)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3388]

실시예 134 및 디이소프로필에틸아민(디메틸아세트아미드 중 0.089 M 및 0.26 M, 각각, 344 μL, 0.031mmol 실시

[3389]

예 134 (1.0 당량) 및 0.092mmol 디이소프로필에틸아민(3.0 당량)), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(디메틸아세트아미드 중 0.11 M, 344 μ L, 0.037mmol, 1.2 당량), 및 2-아미노페놀(디메틸아세트아미드 중 0.40 M, 117 μ L, 0.046mmol, 1.5 당량)의 원료 용액을 이들의 각 공급 바이알로부터 흡인하고, PFA 혼합 튜브(0.2 mm 내부 직경)를 통해 혼합하고, 주입 루프 내로 적재하였다. 반응 세그먼트를 유동 반응기(Hastelloy 코일, 0.75 mm 내부 직경, 1.8mL 내부 용적) 세트 내로 75°C에서 주입하고, 반응기를 통해 180 μ L min⁻¹ (10 분 체류 시간)에서 통과시켰다. 반응물 배출시, 반응물을 직접적으로 주입 루프 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물(5.7mg, 34% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.93 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 7.05 – 6.91 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 4.81 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.31 – 2.07 (m, 2H), 1.53 – 1.33 (m, 2H), 1.15 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 539.0 (M+H)⁺.

[3390]

실시예 183

[3391]

rac-(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-N-(2-하이드록시-틸)-7-메톡시-N-프로필-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드

[3392]

실시예 183을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-프로필아미노-에탄올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(9.6mg, 59% 수율).

[3393]

¹H NMR (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.25 (d, J = 1.6 Hz,

1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.05 – 4.86 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 – 3.20 (m, 6H), 2.15 – 1.91 (m, 2H), 1.70 – 1.45 (m, 2H), 1.45 – 1.31 (m, 2H), 1.13 – 0.89 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 533.1 (M+H)⁺.

[3394]

실시예 184

[3395]

rac-(2R,4S)-N-벤질-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-N-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드

[3396]

실시예 184를 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-벤질아미노-에탄올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(7.4mg, 41% 수율).

[3397]

¹H NMR (400 MHz, 120 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.39 – 7.11 (m,

8H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.31 – 6.20 (m, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 4.99 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.49 – 3.31 (m, 2H), 2.20 – 1.97 (m, 2H), 1.41 (td, J = 11.4, 10.5, 8.1 Hz, 2H), 1.11 – 0.95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 581.0 (M+H)⁺.

[3398]

실시예 185

[3399]

rac-(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-N-(2-하이드록시-2-페닐에틸)-7-메톡시-N-메틸-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드

[3400]

실시예 185를 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-메틸아미노-1-페닐-에탄올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(11.2mg, 63% 수율).

[3401]

¹H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.44

– 7.06 (m, 8H), 6.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.37 – 6.24 (m, 1H), 5.10 – 4.86 (m, 2H), 4.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 – 3.34 (m, 2H), 2.91 (d, J = 23.4 Hz, 3H), 2.07 – 1.89 (m, 2H), 1.56 – 1.13 (m, 2H), 1.07 – 0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 581.0 (M+H)⁺.

[3402]

- [3403] 실시예 186
- [3404] $\text{rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-}\{(2R,4S)\text{-2-}[(4\text{-하이드록시피페리딘-1-일})\text{카보닐}]\text{-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}\}$ 사이클로프로판카복스아미드
- [3405] 실시예 186을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 피페리딘-4-올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(6.8mg, 42% 수율).
- $^1\text{H NMR (400 MHz, 120 }^\circ\text{C, DMSO-}d_6\text{:D}_2\text{O = 9:1 (v/v)) } \delta$ 7.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.14 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.39 (dt, J = 11.7, 9.5 Hz, 4H), 1.11 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 531.0 (M+H)⁺.
- [3406]
- [3407] 실시예 187
- [3408] $\text{rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-}\{(2R,4S)\text{-2-}\{[4\text{-}(2\text{-하이드록시에틸})\text{피페라진-1-일}]\text{카보닐}\}\text{-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일}\}$ 사이클로프로판카복스아미드
- [3409] 실시예 187을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-피페라진-1-일-에탄올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(15.9mg, 77% 수율).
- $^1\text{H NMR (400 MHz, 120 }^\circ\text{C, DMSO-}d_6\text{:D}_2\text{O = 9:1 (v/v)) } \delta$ 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.03 – 6.92 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 2.21 – 1.92 (m, 2H), 1.54 – 1.31 (m, 2H), 1.13 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 560.0 (M+H)⁺.
- [3410]
- [3411] 실시예 188
- [3412] $\text{rac-(2R,4S)-4-}\{[1\text{-}(2,2\text{-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일})\text{사이클로프로필}]\text{카보닐}\}$ 아미노)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드
- [3413] 실시예 188을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(9.0mg, 56% 수율).
- $^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6\text{:D}_2\text{O = 9:1 (v/v)) } \delta$ 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.19 – 3.00 (m, 2H), 2.22 – 1.95 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 1.13 – 0.97 (m, 8H); MS (APCI+) m/z 519.1 (M+H)⁺.
- [3414]
- [3415] 실시예 189
- [3416] $\text{rac-(2R,4S)-4-}\{[1\text{-}(2,2\text{-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일})\text{사이클로프로필}]\text{카보닐}\}$ 아미노)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드
- [3417] 실시예 189를 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-아미노-2-메틸-프로판-1-올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(8.8mg, 55% 수율).
- $^1\text{H NMR (400 MHz, 90 }^\circ\text{C, DMSO-}d_6\text{:D}_2\text{O = 9:1 (v/v)) } \delta$ 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 – 3.33 (m, 2H), 2.18 – 1.90 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 – 0.95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 519.1 (M+H)⁺.
- [3418]
- [3419] 실시예 190
- [3420] $\text{rac-(2R,4S)-4-}\{[1\text{-}(2,2\text{-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일})\text{사이클로프로필}]\text{카보닐}\}$ 아미노)-N-(2-하이드록시-

1-페닐에틸)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3421] 실시예 190를 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-아미노-2-페닐-에탄올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(11.4mg, 65% 수율).

^1H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) 스펙트럼은 부분임
체인성체 피크를 함유한다 δ 7.37 – 6.91 (m, 9H), 6.57 – 6.43 (m, 2H), 4.95 – 4.80 (m, 2H), 4.74
– 4.53 (m, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 5H), 2.21 – 1.93 (m, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 2H), 1.12 – 0.94 (m,
2H); MS (APCI+) m/z 567.0 (M+H) $^+$.

[3422]

실시예 191

[3424]

rac-(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-N-(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3425]

실시예 191을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 1,1-디옥소티안-4-아민을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(9.8mg, 55% 수율).

^1H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55 – 6.39 (m, 2H), 4.88 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.99 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 3.10 – 2.92 (m, 2H), 2.19 – 1.90 (m, 6H), 1.52 – 1.32 (m, 2H), 1.14 – 0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 579.0 (M+H) $^+$.

[3426]

실시예 192

[3428]

rac-(2R,4S)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노)-7-메톡시-N-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3429]

실시예 192를 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-아민을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(3.3mg, 19% 수율).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.49 – 6.42 (m, 1H), 4.90 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.22 – 1.93 (m, 2H), 1.52 – 1.32 (m, 2H), 1.13 – 0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 571.0 (M+H) $^+$.

[3430]

실시예 193

[3432]

rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-2-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)카보닐]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[3433]

실시예 193을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 4,4-디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드를 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(9.8mg, 58% 수율).

^1H NMR (400 120 °C, MHz, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 – 3.60 (m, 4H), 2.22 – 1.93 (m, 6H), 1.53 – 1.31 (m, 2H), 1.12 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 551.0 (M+H) $^+$.

[3434]

실시예 194

[3436]

rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-7-메톡시-2-(1,4-옥사제판-4-일)카보닐]-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복사미드

[3437]

실시예 194를 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 1,4-옥사제판 하이드로클로라이드를 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(8.7mg, 53% 수율).

^1H NMR (400 MHz, 120 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 2H), 3.70 (s, 7H), 3.64 – 3.55 (m, 4H), 2.17 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.73 (m, 2H), 1.49 – 1.33 (m, 2H), 1.12 – 0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 531.0 (M+H) $^+$.

[3438]

실시예 195

[3439]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-N-메틸-N-(옥세탄-3-일)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드

[3440]

실시예 195를 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, N-메틸옥세탄-3-아민을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(13.7mg, 86% 수율).

[3441]

^1H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.83 (m, 2H), 4.47 – 4.27 (m, 2H), 3.80 – 3.55 (m, 5H), 3.55 – 3.34 (m, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 3H), 2.21 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.53 – 1.32 (m, 2H), 1.21 – 0.98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 517.1 (M+H) $^+$.

[3442]

실시예 196

[3443]

rac-1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[(2R,4S)-7-메톡시-2-(모르폴린-4-일카보닐)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-4-일]사이클로프로판카복스아미드

[3444]

실시예 196을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 모르폴린을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(9.5mg, 60% 수율).

[3445]

^1H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) δ 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (td, J = 4.8, 1.6 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.14 – 1.92 (m, 2H), 1.52 – 1.32 (m, 2H), 1.13 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 517.1 (M+H) $^+$.

[3446]

실시예 197

[3447]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에틸]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드

[3448]

실시예 197을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-아미노-2-(2-메톡시-페닐)-에탄올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(11.3mg, 70% 수율).

[3449]

^1H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D $_2$ O = 9:1 (v/v)) 스펙트럼은 부분임체이성체 피크를 포함한다 δ 7.33 – 7.12 (m, 5H), 7.04 – 6.85 (m, 3H), 6.56 – 6.41 (m, 2H), 5.22 – 5.10 (m, 1H), 4.94 – 4.76 (m, 1H), 4.70 – 4.51 (m, 1H), 3.80 (d, J = 17.0 Hz, 3H), 3.75 – 3.68 (m, 3H), 3.68 – 3.49 (m, 2H), 2.23 – 1.92 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 1.13 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 597.0 (M+H) $^+$.

[3450]

실시예 198

[3451]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-[2-(3-하이드록시페닐)에틸]-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복스아미드

[3452]

실시예 198을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 3-(2-아미노에틸)페놀 하이드로클로라이드를 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(12.7mg, 73% 수율).

[3453]

^1H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 – 6.55 (m, 3H), 6.49 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (dt, J = 14.0, 4.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 1H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 1.21 – 0.95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 567.0 (M+H)⁺.

[3454]

실시예 199

[3455]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(1,3-디하이드록시프로판-2-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3456]

실시예 199를 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 2-아미노-프로판-1,3-디올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(10.7mg, 67% 수율).

[3457]

^1H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.80 (h, J = 5.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.59 – 3.36 (m, 4H), 2.15 (dt, J = 14.0, 4.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 1H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 1.21 – 0.95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 521.0 (M+H)⁺.

[3458]

실시예 200

[3459]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-N-(2-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-일)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-카복사미드

[3460]

실시예 200을 실시예 182의 제조를 위한 절차에 따라서, 1-아미노-인단-2-올을 2-아미노페놀 대신에 대체하여 표제 화합물을 제공하여 제조하였다(11.3mg, 70% 수율).

[3461]

^1H NMR (400 MHz, 90 °C, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) 스펙트럼은 부분임체이성체 피크를 포함한다 δ 7.37 – 6.90 (m, 8H), 6.57 – 6.45 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 1H), 4.83 – 4.67 (m, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 3.69 (d, 3H), 3.10 (dd, J = 16.4, 5.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.32 – 1.98 (m, 2H), 1.55 – 1.34 (m, 2H), 1.22 – 0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 579.0 (M+H)⁺.

[3462]

실시예 201

[3463]

rac-1-({[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]카보닐}피롤리딘-3-카복실산

[3464]

실시예 134 및 디이소프로필에틸아민(디메틸아세트아미드 중 0.044 M 및 0.13 M, 각각, 1.0mL, 0.044mmol 실시예 134 (1.0 당량) 및 0.13mmol 디이소프로필에틸아민(3.0 당량)) 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V)(디메틸아세트아미드 중 0.054 M, 1.0mL, 0.054mmol, 1.2 당량)의 원료 용액을 합하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 피롤리딘-3-카복실산(디메틸아세트아미드 중 0.40 M, 167 μ L, 0.067mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 반응물을 75°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 직접적으로 주입 루프 내로 적재하고, 분취용 LC 방법 TFA6을 사용하여 정제하여 표제 화합물(5.7mg, 34% 수율)을 수득하였다.

[3465]

^1H NMR (400 MHz, 120 °C, DMSO- d_6 :D₂O = 9:1 (v/v)) 스펙트럼은 부분임체이성체 피크를 포함한다 δ 7.26 (s, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.80 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 – 3.34 (m, 4H), 2.07 (d, J = 39.1 Hz, 5H), 1.43 – 1.37 (m, 2H), 1.04 – 0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 545.4 (M+H)⁺.

[3466]

실시예 202

[3467]

4-[(2R,4R)-4-({[1-(6-브로모-2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-(디플루

[3468]

오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산

[3469] 실시예 202A

[3470] (R)-메틸 4-(4-((벤질옥시)이미노)-7-메톡시크로만-2-일)벤조에이트

[3471] 실시예 110A(29.52g, 95mmol)를 190mL의 무수 피리딘에 용해시켰다. 0-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드 (15.84g, 99mmol)를 첨가하고, 용액을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 플라스크를 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(300mL) 및 포화된 수성 암모늄 클로라이드(150mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 1M HCl(3x100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 이어서, 농축시키고, 헵탄으로 분쇄하여 고체 덩어리를 수득하고, 이를 여과하고, 이어서, 막자/막자사발로 분쇄하고, 일정한 중량으로 건조시켜 35g의 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. 주요 이성체에 대한 분석 데이터를 여기에 나타낸다.

¹H

NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 6.57 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 17.2, 12.2 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 418.1 (M+H)⁺.

[3472]

[3473] 실시예 202B

[3474] 메틸 4-((2R,4R)-4-아미노-7-메톡시크로만-2-일)벤조에이트 하이드로클로라이드

[3475] 실시예 202A(20g 47.9mmol)를 300mL의 아세트산 및 5% Pt/C 습윤(1.5g 습윤 중량, 58.9% 물, 0.884g 또는 4.42% 건조 기준)에서 300-mL 스텐레스 스틸 반응기에서 용해시켰다. 헤드스페이스를 아르곤으로 불활성화시키고, 이어서, 수소로 30 psi까지 가압하였다. 혼합물을 실온에서 30psi의 수소하에 18시간 동안 진탕하였다. 반응을 HPLC로 출발 물질이 사라지는 것에 대해 모니터링하였다. 약 95% 전환이 완료되면(18시간, LC-MS로 모니터링함), 반응기를 탈기하고, 반응 혼합물을 0.45 μm GHP Acrodisc 막을 통해 여과하였다. 용매를 진공하에 제거하여 60g의 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 70℃에서 250mL의 4:1 메틸 3급-부틸 에테르:헵탄에서 맑은 용액이 수득될 때까지 가열하였다. HCl(사이클로프로필 메틸 에테르 중 3M, 47.9mL, 144mmol)을 동일한 온도에서 적가하고, 백색 고체가 반응 혼합물로부터 침전하였다. 플라스크를 실온으로 1시간 동안 냉각되게 하고, 수득한 회백색 고체를 프릿 편벨을 사용하여 여과하여 제거하였다. 고체를 메틸 3급-부틸 에테르(2 x 100mL)로 세척하고, 편벨에서 건조시켰다. 수득한 백색 고체를 추가로 70℃에서 톨루엔(20mL)에서 30분 동안 가열시켜 추가의 불순물을 제거하였다. 실온으로 냉각 후, 수득한 고체를 프릿 편벨을 사용하여 여과하고, 75mL의 톨루엔 및 100mL의 헵탄으로 세척하고, 이어서, 일정한 중량으로 건조시켜 19.8g의 표제 화합물(79% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 3H),

8.08 – 7.95 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 3H), 6.62 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 11.8, 1.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 1.96 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 297.1 (M-NH₃)⁺.

[3476]

[3477] 실시예 202C

[3478] 메틸 1-(6-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실레이트

[3479] 1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산(2g, 8.26mmol)을 아세트니트릴(16.52mL)에 현탁시키고, N-브로모석신이미드(1.911g, 10.74mmol)를 첨가하고, 이어서, 철(III) 클로라이드(0.670g, 4.13mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 포화된 나트륨 티오설파이트, 및 염수로 세척하고, 이어서, 황산나트륨에서 건조시키고, 이어서, 농축하여 어두운 조 오일로서 수득하였다. 조 물질을 테트라하이드로푸란 및 메탄올(총 20mL)의 2:1 혼합물에 용해시키고, TMS-디아조메탄(디에틸 에테르 중 2M, 5.37mL, 10.74mmol)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, TLC는 메틸 에스테르로의 전환이 완료됨을 나타내었다. 용매를 진공하에 제거하고, 수득한 조 잔사를 40g 실리카 겔 컬럼 상에서 20분에 걸쳐서 0-10% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.56g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 2H).

[3480]

실시예 202D

[3481]

1-(6-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복실산

[3482]

실시예 202C(1.354g, 4.04mmol)를 테트라하이드로푸란(10.10mL)에 용해시키고, 칼륨 트리메틸실라놀레이트(0.778g, 6.06mmol)를 첨가하였다. 수득한 밝은 황색 용액을 40℃에서 2시간 동안 가열하였다. 플라스크를 실온으로 냉각하고, 1M HCl(10mL)로 5분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에 건조시키고, 여과하고, 농축하여 1.25g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[3483]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 1.97 –

1.73 (m, 2H), 1.27 (br s, 2H); MS (ESI+) m/z 338.3 (M+H₂O)⁺.

[3484]

실시예 202E

[3485]

1-(6-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카보닐 클로라이드

[3486]

실시예 202D(1g, 3.11mmol)를 디클로로메탄(7.79mL)에 용해시켰다. 수득한 용액을 옥살릴 디클로라이드(0.791mL, 9.34mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(4.55mg, 0.062mmol)로 처리하였다. 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 농축하였다. 수득한 조 오일을 10mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득한 산 클로라이드를 화합물을 5mL의 무수디클로로메탄 중 용액으로 제조한 후 아마이드 커플링 반응에서 즉시 사용하였다.

[3487]

실시예 202F

[3488]

메틸 4-((2R,4R)-4-(1-(6-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-메톡시크로만-2-일)벤조에이트

[3489]

실시예 202B(1.092g, 3.12mmol)의 디클로로메탄(15.61mL) 중 용액을 100-mL 환적 플라스크에서 <5℃로 빙수 욕에서 냉각하고, 트리메틸아민(1.305mL, 9.37mmol)을 첨가하였다. 2mL의 디클로로메탄 중 실시예 202E(1.06g, 3.12mmol)의 새로 제조된 용액을 시린지를 통해 적가하고, 반응물을 15분 동안 동일 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(30mL)로 희석하고, 1M HCl(10mL)로 5분 동안 실온에서 교반하였다. 표준 수성 후처리 후, 수득한 조 고체를 뜨거운 에틸 아세테이트/헵탄 혼합물(1:4, 10mL)로 75℃에서 30분 동안 슬러리화하고, 이어서, 실온으로 냉각시켰다. 수득한 백색 고체를 프릿 편을 사용하여 여과하여 수집하고, 일정한 중량으로 건조시켜 1.25g의 표제 화합물을 수득하였다.

[3490]

¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz,

2H), 7.60 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (d, J = 24.1 Hz, 2H), 6.55 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H),

6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.47 (td, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 5.32 – 5.16 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s,

3H), 2.56 (ddd, J = 13.3, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.83 (dt, J = 13.4, 11.0 Hz, 2H), 1.12

(br s, 2H); MS (ESI+) m/z 297.1 (M-Amide+H)⁺.

[3491]

실시예 202G

[3492]

메틸 4-((2R,4R)-4-(1-(6-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복스아미도)-7-하이드록시크로만-2-일)벤조에이트

[3493]

실시예 202F(1g, 1.622mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(1.798g, 4.87mmol)를 10mL의 무수 디클로로메탄에 용해시키고, 용액을 <-20℃로 아세톤-무수 빙욕에서 냉각하였다. 붕소 트리클로라이드(디클로로메탄 중 1M, 4.87mL, 4.87mmol) 용액을 5분 동안 적가하고, 반응을 동일한 온도에서 1시간 동안 유지하였다. 수득한 용액을 빙수로 붓고, 디클로로메탄(3 x 20mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 진공하에 대략적으로 5mL로 농축시키고, 이어서, 20mL의 메틸 3급-부틸 에테르로 희석하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 수득한 조 물질을 15mL의 메틸 3급-부틸 에테르로 슬러리화하고, 부분적으로 진공하에 농축하고, 이어서, 메틸 3급-부틸 에테르를 첨가하고, 다시 농축하고, 메틸 3급-부틸 에테르로 슬러리화하였다. 슬러리를 물(2 x 20mL)로 세척하고, 유기 층을 이어서, 진공하에 농축하고, 메틸 3급-부틸 에테르로 용리하는 1-인치 실리카 패드를 통해 여과하였다. 용

[3494]

매를 진공하에 제거하여 조 백색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

$^1\text{H NMR}$ (501 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.49 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.00 – 5.78 (br s, 1H), 5.44 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.53 (ddd, J = 13.3, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.81 (dt, J = 13.1, 10.8 Hz, 2H), 1.11 (br s, 2H); MS (ESI+) m/z 283.1 (M-Amide+H) $^+$.

[3495]

실시예 202H

[3496]

4-((2R,4R)-4-(1-(6-브로모-2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)사이클로프로판카복사아미도)-7-(디플루오로메톡시)크로만-2-일)벤조산

[3497]

실시예 202G(0.980g, 1.627mmol)를 아세트니트릴(8.13mL)에 현탁시켰다. 현탁액을 <-25℃로 아세톤-무수 병용에서 냉각하고, 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(0.434mL, 2.440mmol)를 첨가하고, 이어서, 수성 칼륨 하이드록사이드(4 M, 8.13mL, 32.5mmol)를 온도가 -15℃ 아래로 유지되는 속도에서 적가하였다. 첨가가 완료된 후(2분), 반응물을 추가 15분 동안 교반하고, 이때에 실온으로 가온시켰다. 메탄올(5mL)을 첨가하고, 반응을 40℃에서 15분 동안 가열하였다. 플라스크를 실온으로 냉각시키고, 10mL의 이소프로필 아세테이트로 희석하고, KOH(2 M, 3 X 10mL), 20mL의 1M HCl, 및 염수로 세척하고, 이어서, 황산나트륨 상에 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 20분에 걸쳐서 40g 실리카 겔 컬럼 상 0-100% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 통해 여과하여 275mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[3498]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$; 90 °C) δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H; CF_2H) 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.46 – 5.30 (m, 2H), 2.22 – 1.95 (m, 2H), 1.68 (dt, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 1.57 (dt, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 1.08 (s, 2H); MS (ESI+) m/z = 636.0 (M-H) $^-$.

[3499]

실시예 203

[3500]

4-[(2R,4R)-4-([1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐)아미노]-7-(디플루오로메톡시)-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]-N-(메틸설포닐)벤즈아미드

[3501]

실시예 122로부터의 생성물(0.100g, 0.178mmol), TBTU(O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트)(0.086g, 0.268mmol), 및 트리에틸아민(0.080mL, 0.572mmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 중 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하고, 이때 흐린 백색 혼합물이 나타났다. 이어서, 혼합물을 리튬 클로라이드(2.5mg, 0.059mmol) 및 메탄설포아미드(22mg, 0.228mmol)로 처리하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ 컬럼(30 mm $\times$ 75 mm) 상 역상 분취용 HPLC로 정제하였다. 아세트니트릴(A) 및 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산(B)의 구배를 50mL/분의 유속에서 사용하였다(0-0.5분 10% A, 0.5-7.0분 선형 구배 10-95% A, 7.0-10.0분 95% A, 10.0-12.0분 선형 구배 95-10% A), 표제 화합물을 백색 고체(45mg, 40% 수율)로서 수득하였다.

[3502]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 - 7.17 (m, 6H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 5.50 - 5.32 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.52 - 1.34 (m, 2H), 1.06 (m, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 636.9 (M+H) $^+$.

[3503]

생물학적 활성의 측정

[3504]

세포 검증

[3505]

세포 표면 발현-홀스래디쉬 퍼옥시다제 (CSE-HRP) 검증:

[3506]

F508delCFTR 세포 표면 발현을 측정하기 위한 세포 검정을 시험 화합물로 교정 후 사람 폐 유도된 상피 세포주(CFBE41o-)에서 성장시켰다[참조: Veit G et al, (2012) Mol Biol Cell. 23(21): 4188-4202]. 이를 F508delCFTR 돌연변이를 4번째 엑소페이스일(exofacial) 루프에서 홀스래디쉬 퍼옥시다제(HRP)로 발현시키고, 이어서, 이들 세포, CFBE41o-F508delCFTR-HRP로부터의 발광 판독을 사용하여 HRP 활성을 측정하고, 밤새 시험 교정자 화합물로 인큐베이팅하여 성취하였다. 간략하게, 이러한 주요 검정을 위해, CFBE41o-F508delCFTR-HRP 세

[3507]

포를 384-웰 플레이트(Greiner Bio-one; Cat 781080)에서 4,000 세포/웰에서 0.5 μg/mL 독시사이클린으로 플레이트팅하여 F508delCFTR-HRP 발현을 유도하고, 추가로 37℃, 5% CO₂에서 72시간 동안 인큐베이팅하였다. 시험 화합물을 이어서, 요구되는 농도로 첨가하고, 추가로 18-24시간 동안 33℃에서 인큐베이팅하였다. 시험된 가장 높은 농도는 3-배 희석을 사용한 8-포인트 농도 반응 곡선을 사용하여 20 μM였다. 3 복제 플레이트를 하나의 EC₅₀을 결정하기 위해 실행하였다. 모든 플레이트는 네가티브 대조군(디메틸 설펍사이드, DMSO) 및 포지티브 대조군(3 μM의 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산) 뿐만 아니라 포지티브 대조군의 온-플레이트(on-plate) 농도 반응을 포함하였다. 인큐베이팅 후, 플레이트를 둘베코 포스페이트 완충된 염수(DPBS)로 5×회 세척하고, 이어서, HRP 기질, 루미놀(50 μL)을 첨가하고, HRP 활성을 EnVision® Multilabel 플레이트 리더(Perkin Elmer; 제품번호 2104-0010) 상 발광 관독을 사용하여 측정하였다. 시험으로부터의 미처리 계수(raw counts)를 Accelrys® Assay Explorer v3.3을 사용하여 분석한다.

- [3508] 0.5 초과의 Z'는 플레이트에 대한 품질 제어 기준을 통과하여 사용되었다.
- [3509] Z'는 다음과 같이 정의된다:
- [3510] $1 - [3*SD_{\text{포지티브 대조군}} + 3*SD_{\text{네가티브 대조군}} / \text{절대값}(\text{평균}_{\text{포지티브 대조군}} - \text{평균}_{\text{네가티브 대조군}})]$
- [3511] 여기서, "SD"는 표준 편차이다.
- [3512] 시험 화합물의 8개 시험 농도 각각에서 측정된 % 활성을 하기 식을 사용하여 온-플레이트 포지티브 대조군으로 정규화하였다:
- [3513] $\% \text{ 활성} = [(\text{시험 화합물 반응} - \text{DMSO 반응}) / (\text{포지티브 대조군 반응} - \text{DMSO 반응})] * 100$
- [3514] 시험 화합물에 대해 임의의 시험 농도에서 성취한 최대% 활성을 표 1에 변수 힐 기울기 방정식을 사용하여 하기 일반적 S자형 곡선을 사용하여 계산한 EC₅₀에 따라서 제시한다(Accelrys® Assay Explorer v3.3 소프트웨어에서 모델 42로서 기재됨):
- [3515] $y = (a - d) / (1 + (x / c)^b) + d$
- [3516] 농도, 반응, 상부, 기저, EC₅₀ 및 힐 기울기를 사용한 일반적 S자형 곡선.
- [3517] 이러한 모델은 조절가능한 베이스라인을 갖는 S자형 곡선을 기술한다. 이 방정식은 곡선에 피팅하는데 사용할 수 있고, 여기서, 반응은 독립 변수 "x"에 대해 증가 또는 감소한다.
- [3518] "x"는 시험하에 약물의 농도이다.
- [3519] "y"는 반응이다.
- [3520] "a"는 최대 반응이고, "d"는 최소 반응이다.
- [3521] "c"는 곡선에 대한 변곡점(EC₅₀)이다. 즉, "y"는 x = c인 경우 하한 및 상한 점근선 사이의 중간이다.
- [3522] "b"는 기울기-인자 또는 힐 계수이다. b의 부호는, 반응이 용량 증가에 따라 증가하는 경우 양(positive)이고, 용량 증가에 따라 반응이 감소하는 경우(억제) 음(negative)이다.

표 1

CSE-HRP 데이터

실시예	EC ₅₀ (μM)	최대 % 활성 (%)
1	0.28	102
2	2.71	122
3	0.39	135
4	1.19	73
5	2.45	92
6	0.38	120
7	5.84	58
8	1.75	98
9	0.42	84
10	4.1	112
11	0.91	102
12	5.47	58
13	4.57	118
14	0.85	78
15	2.47	101
16	0.37	108
17	2.64	78
18	0.35	113
19	0.63	103
20	4.62	30
21	0.80	142
22	1.77	109
23	20	12
24	8.37	63
25	3.91	41
26	0.34	93
27	0.12	113
28	3.24	98
29	5.71	106
30	1.88	78
31	10.7	21
32	20	16
33	7.65	38
34	20	15
35	1.16	82
36	1.82	78
37	3.05	88
38	0.61	93
39	1.72	82
40	2.68	107
41	2.58	73
42	20	5
43	0.85	78

[3523]

실시예	EC ₅₀ (μM)	최대 % 활성 (%)
44	20	14
45	1.33	89
46	5.14	27
47	4	43
48	1	104
49	0.97	105
50	0.86	101
51	0.97	83
52	1.01	93
53	1.76	90
54	0.86	92
55	2.11	101
56	3.12	124
57	1.69	112
58	2.54	101
59	3.66	101
60	0.7	131
61	2.04	132
62	0.69	135
63	0.63	106
64	1.61	78
65	10.1	45
66	6.1	89
67	5.89	128
68	0.87	89
69	2.12	109
70	6.84	94
71	2.84	91
72	2.5	71
73	7.63	57
74	5.53	98
75	3.28	75
76	2.99	105
78	5.28	95
79	7.25	117
80	1.55	114
81	4.5	98
82	2.72	97
83	2.72	106
84	2.24	91
85	6.81	108
86	3.5	101

[3524]

실시예	EC ₅₀ (μM)	최대 % 활성 (%)
87	4.63	146
90	3.44	42
91	2.71	82
92	2.57	71
93	2.8	26
94	0.94	119
95	0.92	98
96	20	15
97	0.38	90
98	0.57	102
99	3.89	56
100	3.08	40
101	6.65	60
102	4.86	89
103	8.53	28
104	6.58	49
105	7.46	34
106	0.31	88
107	1.13	99
108	0.34	115
109	0.45	94
110	0.28	115
111	0.044	113
112	20	5
113	3.55	49
114	4.76	61
115	1.94	77
116	7.64	59
117	6.01	82
118	8.15	25
119	0.88	71
120	0.50	110
121	0.13	102
122	0.026	122
123	0.050	115
124	6.76	26
125	2.14	115
126	1.38	79
127	2.81	65
128	4.57	66
129	6.20	44
130	2.56	79

[3525]

실시예	EC ₅₀ (μM)	최대 % 활성 (%)
131	3.60	70
132	3.44	86
133	7.02	25
134	>20	4
135	1.51	97
136	3.36	90
137	0.14	131
138	0.05	119
139	0.10	115
140	2.28	53
141	3.05	54
142	1.18	87
143	8.50	27
144	>20	11
145	2.45	96
146	0.03	129
147	2.04	78
148	2.12	77
149	1.53	85
150	0.42	106
151	6.12	64
152	6.35	59
153	1.90	84
154	0.67	106
155	0.37	108
156	1.23	112
157	1.52	77
158	6.65	101
159	1.36	92
160	0.60	104
161	2.26	82
162	0.17	105
163	3.59	42
164	>20	2
165	0.09	123
166	2.00	65
167	1.08	66
168	1.16	67
169	4.90	38
170	1.55	65
171	2.29	40
172	4.08	66

[3526]

실시예	EC ₅₀ (μM)	최대 % 활성 (%)
173	2.15	27
174	1.73	55
175	3.20	54
176	9.63	30
177	2.91	56
178	0.74	64
179	0.80	69
180	5.93	59
181	1.59	57
182	0.80	46
183	0.86	67
184	0.58	73
185	0.64	77
186	1.36	66
187	1.95	76
188	4.65	43
189	3.83	58
190	2.79	39
191	4.10	51
192	4.40	29
193	0.47	68
194	0.88	68
195	7.53	37
196	1.24	67
197	2.10	73
198	1.71	67
199	6.89	27
200	2.35	61
201	7.92	35
202	0.01	142
202F	0.04	131
203	0.69	157

[3527]

[3528] 사람 기관지 상피 세포 전도도 검정에서 경상피 클램프 회로:

[3529]

주요 사람 기관지 상피 세포(hBE)를 사용하는 세포 기반 검정을 F508del/F508del CFTR 돌연변이를 사용한 주요 hBE 세포에 대한 활성을 위한 신규한 F508delCFTR 교정자를 시험하기 위한 부차적인 검정으로서 사용하였다. 검정은 극성 상피 세포에 의해 생성된 등가 단락 전류(I_{eq})를 측정하여 돌연변이된 채널의 기능을 측정하는 TECC-24(24웰에 대한 경상피 클램프 회로) 장치를 사용하였다. 장치는 개방 회로 포맷에서 경상피 전위차(V_t) 및 경상피 저항(R_t)을 측정하여 처리하고, I_{eq}는 옴의 법칙을 사용하여 계산한다(I_{eq} = V_t/R_t). 검정을 24-웰 포맷에서 수행하고, 모든 24-웰을 이러한 검정을 위해 더 높은 처리량을 제공하는 동일한 시간 지점에서 측정하였다.

[3530]

F508del/F508delCFTR 환자로부터의 주요 사람 기관지 상피 (hBE) 세포를 1×10^6 에서 250×10^6 세포로 확대시켰다[참조: Neuberger T, Burton B, Clark H and VanGoor F; Cystic Fibrosis, Methods in Mole Biol 741; eds. Amaral MD and Kunzelmann K, 2011]. 이러한 목적을 위해, 동형접합성 돌연변이를 갖는 CF 환자로부터 분리한 세포를 3T3 컨디셔닝 배지로 코팅된 24 웰 코닝(Corning)(Cat # 3378) 필터 플레이트에 시딩하고, 공기-액체 계면에서 35일 동안 Ultrosor® G 공급된 미분(differentiation) 배지를 사용하여 성장시켰다. 첨단 표면 점액을 포스페이트 완충된 염수(PBS) 중 3mM 디티오프레이톨(DTT)을 사용하는 시험 전에 72시간 동안 제거하였다. 첨단 표면을 PBS를 사용하는 시험 전에 다시 24시간 세척하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 교정자 화합물의 18-24시간 목적하는 투약 반응으로 인큐베이팅하였다. 교정자 화합물을 단지 상피 세포의 기저측 면 상에 첨가한다.

[3531]

TECC에 대한 교정자 활성의 측정일에, 세포를 비카보네이트 및 혈청 비함유 F-12 콘즈(Coon's) 배지 내로 스위칭하고, 90분 동안 CO₂ 비함유 인큐베이터에서 평형이 되게 하였다. 측정시, 필터의 첨단 및 기저측 면을 F-12 콘즈 변형 배지(20 mM 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설향산(HEPES), pH 7.4(1 M 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris)을 사용함)로 욕 처리하고(bathed), 측정을 36.5°C에서 수행하였다. 경상피 전압(V_t) 및 경상피 저항(R_t)을 24 채널 경상피 전류 클램프(TECC-24)를 사용하여 측정하였다. 벤자민(첨단 6μM 첨가; 상피 ENaC 채널을 억제하기 위해), 포르스콜린(첨단 및 기저측 10μM 첨가; CFTR 채널을 활성화시키기 위해), 대

조균 증강제(N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1H-피라졸-5-카복스아미드; 첨단 및 기저측 1 μ M 첨가; 채널을 증강시키기 위해) 및 부메타니드(기저측 20 μ M 첨가; Na:2Cl:K 공-운반체의 억제에 의해, CFTR 채널에 의해 구동된 Cl-분비 억제의 간접 측정)의 연속적으로 첨가에 대한 전류 응답을 측정하였다.

[3532] 모든 플레이트는 다음을 포함하였다: 대조군 증강제(N-(3-카바모일-5,5,7,7-테트라메틸-4,7-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-1H-피라졸-5-카복스아미드)와 커플링된 네가티브 대조군(디메틸 설펍사이드, DMSO)은 널(null) 반응을 설정하고, 대조군 증강제와 커플링된 포지티브 대조군(3 μ M의 3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)사이클로프로필]카보닐}아미노)-7-메톡시-3,4-디하이드로-2H-크로멘-2-일]벤조산)은 돌연변이된 CFTR 채널의 교정을 측정하기 위한 100% 반응을 설정한다. 최대 퍼센트 활성화는 포지티브 대조군 값에 대해 기록한다.

[3533] 시험 화합물의 6개의 시험 농도 각각에서 측정된 % 활성을 하기 식을 사용하여 온-플레이트 포지티브 대조군에 대해 정규화하였다:

[3534] % 활성 = [(시험 화합물 반응 - DMSO 반응) / (포지티브 대조군 반응 - DMSO 반응)]*100

[3535] 4개 파라미터 변수 기울기를 사용하는 반응에 대한 하기 log(작용제)는 EC₅₀을 계산하기 위해 사용되었다(Prism v 5 소프트웨어에서 4 PL):

[3536] $F(x) = D + (A-D) / (1+(x/C)^B)$

[3537] 여기서,

[3538] "x"는 시험하의 약물의 농도이다.

[3539] "F(x)"는 반응이다.

[3540] "A"는 최대 반응이고, "D"는 최소 반응이다.

[3541] "C"는 곡선에 대한 변곡점(EC₅₀)이다. 즉, "F(x)"는 x = C인 경우 하한 및 상한 점근선 사이의 중간이다.

[3542] "B"는 기울기-인자 또는 힐 계수이다. B의 부호는, 반응이 용량 증가에 따라 증가하는 경우 양이고, 용량 증가에 따라 반응이 감소하는 경우(억제) 음이다.

[3543] 시험된 교정자 화합물에 대한 최대 퍼센트 활성화 및 EC₅₀ 값은 표 2에 제시된다.

표 2

hBE-TECC 데이터

실시예	EC ₅₀ (μ M)	최대 % 활성 (%)
1	0.29	95
9	0.16	92
19	0.21	111
26	0.11	88
27	0.075	117
28	3.4	51
38	0.61	106
108	0.086	96
109	0.055	70
111	0.005	90
119	0.45	80
121	0.038	87
122	0.004	87
139	0.0313	100
146	0.004	98
148	1.1	44

[3544]

[3545] CYP3A4 유도:

- [3546] 냉동보존된 주요 사람 간세포를 해동하고, 처리 전에 암배 배양하였다. 배양된 간세포를 시험 화합물(10 μM), 비히클 대조군(0.1% v/v DMSO), 또는 CYP3A4의 원형 유도제(리팜핀 10 μM) 중 어느 것으로 48시간 동안 처리하고, 배양 배지를 24시간 마다 새로 갈았다. 48시간 처리 후, 간세포를 RNA 분리 및 역전사를 위해 수거하고, 이어서, CYP3A4 mRNA를 RT-PCR를 사용하여 정량화하였다(실시간 역전사 폴리머라제 쉐 반응).
- [3547] CYP3A4 mRNA 수준을 간세포에서 CYP3A4 발현의 측정치로 사용하였고, 비히클 대조군(0.1% v/v DMSO)으로 처리된 간세포에서 변경은 예상되지 않았지만, 원형 유도제(리팜핀)로 처리된 간세포에서 유의하게 증가되는 것은 예상되었다. 화합물 처리된 간세포에서 측정된 CYP3A4 mRNA 수준을 포지티브 대조군(리팜핀 10 μM)의 반응의 퍼센트로서 표현하였다.
- [3548] 폴드 유도(Fold Induction) = 치료된 폴드 / 비히클 대조군의 폴드
- [3549] % 포지티브 대조군 = (치료된 폴드 유도-1) / (원형 유도제의 폴드 유도-1)
- [3550] 시험 화합물 치료된 간세포에서, 포지티브 대조군(리팜핀)의 반응의 20% 미만 CYP3A4 mRNA 수준 증가는 CYP3A4 유도에 대해 낮은 위험으로 고려된다.

표 3

실시예	양성 대조군의 CYP3A4 간세포 mRNA %
1	14
3	49.3
9	16.1
14	3.54
19	9.38
28	9.41
38	40.2
108	39.6
109	42.2
111	-0.105
122	10.6
146	11.6
리팜핀(양성 대조군)	100

[3551]

- [3552] 상기 상세한 설명 및 첨부된 실시예는 단지 예시적이고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 여겨서는 안되고, 본 발명의 범위는 오로지 청구된 청구범위 및 이의 등가물에 의해 제한된다는 것을 이해하여야 한다. 실시형태에 대한 다양한 변화 및 개질은 당해 기술 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 이러한 변화 및 개질은, 화학적 구조, 치환체, 유도체, 중간체, 합성, 제형, 또는 방법, 또는 본 발명의 용도의 임의의 변화 및 개질의 임의의 조합에 관련된 제한 없이, 이의 취지 및 범위로부터 벗어나지 않고 실행될 수 있다.